

Untersuchungen zum Einsatz der Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur Prozesskontrolle und Prozesssteuerung von Beschichtungen von oralen Filmen

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Pharmazie der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Florian Hammes
aus **Celle**

Marburg/Lahn **2013**

Erstgutachter: Prof. Dr. Thomas Kissel

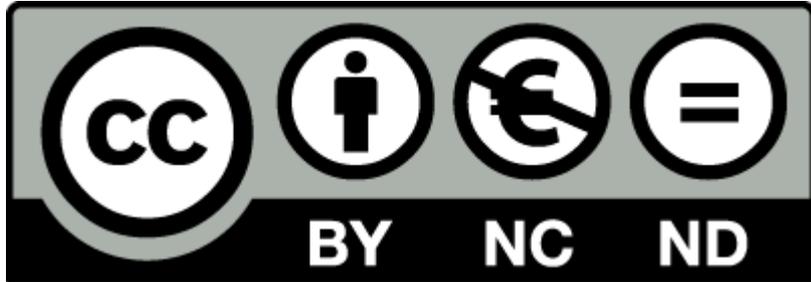
Zweitgutachter: Prof. Dr. Michael Keusgen

Eingereicht am 09.12.2013

Tag der mündlichen Prüfung am 29. Januar 2014

Hochschulkennziffer: 1180

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Nicht kommerziell
Keine Bearbeitung
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses>

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter der Leitung von
Herrn Prof. Dr. Thomas Kissel und Herrn Dr. Thomas Hille
am Unternehmen der LTS Lohmann Therapie-Systeme AG in Andernach/Deutschland

Meiner Familie

In Liebe und Dankbarkeit

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Thomas Kissel möchte ich für die Betreuung meiner Doktorarbeit und für sein in mich gesetztes Vertrauen herzlich danken.

Herrn Dr. Thomas Hille möchte ich für die Ermöglichung der Durchführung der Doktorarbeit bei der LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, die fachliche und menschliche Betreuung, die Diskussionen über die Arbeit und die tatkräftige und moralische Unterstützung danken.

Bei Herrn Prof. Dr. Michael Keusgen möchte ich mich bedanken für die Bereitschaft, die Dissertation zu begutachten.

Bei Herrn Dr. Peter Klaffenbach möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung zur Durchführung der zahlreichen Versuche im pharmazeutischen Technikum und für die Bereitschaft zur Korrekturlesung der Dissertation bedanken.

Frau Elvira Kirstgen, Frau Petra Botzem, Frau Christina Schütz und Herrn Walter Spurzem danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der zahlreichen Versuche im pharmazeutischen Technikum.

Bei Herrn Ralf Faßbender und Herrn Stephan Schneider möchte ich mich für die Unterstützung bei der Bedienung der Beschichtungsanlagen danken.

Bei Herrn Thomas Stümper, Herrn Dirk Schmidt, Herrn Arno Schmidt und Herrn Michael Mai möchte ich mich für die Unterstützung bei der Montage und Inbetriebnahme des Infrarot-Reflexionssensors der Firma Honeywell bedanken.

Herrn Marius Bauer danke ich für die Unterstützung und Diskussionen bei der Ausarbeitung des wissenschaftlichen Artikels.

Frau Margit Wirz und Herrn René Eifler danke ich für die Unterstützung bei technischen Problemen mit Microsoft Word und Microsoft Excel.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Prozessanalytische Technologie (PAT) in der pharmazeutischen Entwicklung und Produktion	1
1.2	Prozesskontrollwerkzeuge.....	2
1.3	Orale Filme	4
1.3.1	Herstellungsprozess von oralen Filmen.....	4
1.3.2	Typen von oralen Filmen.....	7
2	Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit	8
3	Theoretische Grundlagen	11
3.1	Schwingungsspektroskopische Verfahren	11
3.1.1	Oszillatormodelle.....	12
3.1.2	Absorption von Infrarotstrahlung	16
3.1.3	Messmodi und Probenpräsentation	19
3.2	Chemometrische Grundlagen.....	20
3.2.1	Datenvorverarbeitung bei Spektren	21
3.2.2	Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA)	23
3.2.3	Multivariate Regressionsmethoden	24
3.2.4	Erstellen und Validieren von Kalibriermodellen	27
4	Material und Methoden.....	31
4.1	Infrarot-Reflexionssensor (Reflectance Infrared Sensor (RIS) 3-4810) der Firma Honeywell	31
4.2	NIRFlex N-500 Polarisations FT-NIR Spektrometer der Firma BÜCHI.....	32
4.3	Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zur Bestimmung des Fentanylcitratgehalts von oralen Filmen.....	33
4.4	Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zur Bestimmung des Nikotingehalts von oralen Filmen	34
4.5	Coulometrische Karl-Fischer-Titration zur Restfeuchtebestimmung	34
4.6	Erstellung und Validierung von Modellen zur Quantifizierung der Restfeuchte und des Fentanylcitratgehalts	35
4.6.1	Herstellungsprozess der wirkstofffreien Beschichtungsmasse.....	35
4.6.2	Herstellungsprozess der wirkstoffhaltigen Beschichtungsmasse	35
4.6.3	Beschichtungsprozess	36
4.6.4	Generierung von Kalibrierungsproben.....	38
4.6.5	Generierung von Validierungsproben	39
4.7	Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Nikotinbestimmung	40
4.7.1	Herstellungsprozess der wirkstoffhaltigen Beschichtungsmasse	40

4.7.2	Beschichtungsprozess	41
4.7.3	Generierung von Kalibrierungsproben.....	42
4.7.4	Generierung von Validierungsproben	43
4.8	Herstellung von dexamethasonhaltigen oralen Filmen im Labormaßstab	43
4.9	Herstellung von rizatriptanbenzoathaltigen oralen Filmen im Labormaßstab	44
5	Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur in-line Prozesskontrolle von Beschichtungsprozessen von oralen Filmen.....	46
5.1	Quantifizierung der Restfeuchte und des Fentanylcitratgehalts während der Beschichtung eines dreischichtigen Laminates	46
5.1.1	Spektroskopische Voruntersuchungen	46
5.1.2	Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung der wirkstofffreien Deckschicht	50
5.1.3	Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung des dreischichtigen Gesamtlaminates	57
5.1.4	Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse	67
5.2	Quantifizierung des Nikotingehalts während der Beschichtung eines einschichtigen Laminates	69
5.2.1	Spektroskopische Voruntersuchungen	69
5.2.2	Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Nikotinbestimmung	71
5.2.3	Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse	77
6	Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur at-line Prozesskontrolle von Beschichtungsprozessen von oralen Filmen.....	78
6.1	Quantifizierung von Dexamethason in oralen Filmen.....	78
6.1.1	Nahinfrarotspektroskopische Untersuchungen	78
6.1.2	Erstellung und Vergleich der Kalibriermodelle	82
6.1.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	85
6.2	Quantifizierung von Rizatriptanbenzoat in oralen Filmen	86
6.2.1	Nahinfrarotspektroskopische Untersuchungen	86
6.2.2	Erstellung und Vergleich der Kalibriermodelle	91
6.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	94
7	Zusammenfassung und Ausblick.....	95
8	Literaturverzeichnis	100
9	Tabellenverzeichnis.....	104
10	Abbildungsverzeichnis.....	106
11	Abkürzungsverzeichnis	108

1 Einleitung

1.1 Prozessanalytische Technologie (PAT) in der pharmazeutischen Entwicklung und Produktion

Die Gute Herstellungspraxis, engl. Good Manufacturing Practice (GMP) beschreibt Vorgehensweisen in der Herstellung und Produktion von Arzneimitteln und ist als empirischer Standard in der pharmazeutischen Industrie etabliert. In anderen Industriebereichen wird die Prozessanalytische Technologie (PAT) schon lange eingesetzt und hat sich bereits in der Chemie-, Erdöl-, Papier- und Lebensmittelindustrie [1-3] etabliert. Die amerikanische Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) erkannte die Notwendigkeit, die Effizienz in der pharmazeutischen Entwicklung und Produktion durch den Einsatz von in anderen Industrien bewährten Technologien zu erhöhen und zugleich die Qualität der hergestellten pharmazeutischen Produkte weiterhin sicherzustellen. Die FDA legte im Rahmen ihrer PAT-Initiative den Grundstein für eine intensive Diskussion über ein besseres Prozessverständnis und eine dadurch erhöhte Produktqualität und -sicherheit bei geringeren Kosten [4]. Die PAT-Initiative ist ein Teil der FDA-Kampagne "Pharmaceutical cGMPs for the 21st century – a risk based approach" [5]. Durch einen risikobasierten Ansatz auf wissenschaftlicher und technischer Grundlage sollen Entwicklungs-, Herstellungs- und Qualitätssicherungsprozesse für den Hersteller als auch für die überwachenden Behörden verbessert werden. Dieser Ansatz wird als Process Analytical Technology (PAT) oder Quality by Design (QbD) zitiert. Quality by Design kann dabei als Rahmenkonzept verstanden werden und dient der vollständigen Implementierung der ICH-Guidelines Q8, Q9 und Q10. Process Analytical Technology liefert das dazugehörige Werkzeug [6]. Eine anerkannte Definition des European Medicines Agency (EMA) PAT Teams für PAT lautet wie folgt:

„Der Begriff PAT beschreibt ein System, in dem zeitnahe Messungen an Rohstoffen, Zwischenprodukten und Prozessparametern zur Steuerung und Kontrolle von kritischen Prozess- und Qualitätsparametern (gemäß einem Risikomanagementsystem) durchgeführt werden, mit dem Ziel, die Qualität des Endprodukts sicherzustellen. Dies umfasst auch Methoden der systematischen Formulierungs- und Verfahrensentwicklung bzw. Prozessoptimierung (Z.B. mittels statistischer Versuchsplanung) und chemometrische Methoden zur multivariaten Datenanalyse. PAT bietet die Möglichkeit einer kontinuierlichen Qualitätssicherung, Prozessvalidierung und -weiterentwicklung. Durch die gewonnenen Kenntnisse können Zusammenhänge zwischen Prozessvariablen und Produkteigenschaften erkannt und die Prozessendpunkte zielgenau festgelegt werden [7]“.

Das Dokument "Guidance for Industry PAT – A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance" [8] bringt konkrete Beispiele für prozessanalytische Methoden, wie z.B. Einsatz von Prozessanalytik und Prozesssensorik, multivariaten Methoden für Datendesign, -erfassung und -auswertung, Prozesskontrollwerkzeuge sowie eine kontinuierliche Verbesserung durch den Einsatz von Informationsmanagementwerkzeugen.

Die Aufsichtsbehörden der Europäischen Union, Japans und den USA, haben sich zur Harmonisierungsbehörde International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) zusammengeschlossen und diesem Gremium übertragen den PAT-Gedanken in verschiedenen Richtlinien zu implementieren. Innerhalb des ICH-Prozesses ist dabei auf die ICH-Konsensrichtlinien Q8 (pharmazeutische Entwicklung), Q9 (Qualitätsrisikomanagement) und Q10 (pharmazeutische Qualitätssystem) hinzuweisen [6, 7]. In der ICH Guideline Q8 Pharmaceutical Development [9] wird u.a. der Zusammenhang zwischen dem Lebenszyklus eines Arzneimittels und QbD und PAT hergestellt. Die statistische Versuchsplanung Design of Experiment (DoE) und der Design Space (DS) werden dort erstmals regulatorisch verankert. Mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung wird die Beziehung zwischen Änderungen der Prozessparameter und den kritischen Produkteigenschaften erfasst. Es

werden dabei Versuche durchgeführt, bei denen die durch Risikoanalyse ermittelten Haupteinflussfaktoren um einen hypothetisch optimalen Betriebspunkt systematisch variiert werden. Basierend auf den Versuchen wird ein mathematisches Modell erstellt, mit dem der hypothetische Betriebspunkt verbessert wird und die Wirkung der Haupteinflussfaktoren und ihre Wechselwirkung quantitativ beschrieben werden. Beim Design Space handelt es sich um einen Variablenraum, der die mehrdimensionale Kombination und Wechselwirkung von Einflussvariablen und Prozessparametern umschreibt, die nachweislich die Qualität beeinflussen [6]. ICH Guideline Q9 Quality Risk Management [10] beschreibt Methoden des Risikomanagements. Der Fokus von ICH Q9 liegt auf einer Risikobewertung mit standardisierter Dokumentation. ICH Guideline Q10 Pharmaceutical Quality System [11] ist das Bindeglied zwischen ICH Q8 und Q9. Dieses Dokument fordert ein Konzept mit dem Ziel der globalen Harmonisierung von Qualitätssystemen [7].

In allen Dokumenten lässt sich konsequent eine risikobasierte und wissenschaftlich gestützte Herangehensweise finden, die Innovation und Verbesserung pharmazeutischer Produkte fördert und alle Aktivitäten auf die als kritisch identifizierten Parameter auf der Basis der Quality by Design lenkt. Ziel des Einsatzes von PAT ist letztendlich die Real-Time-Release (RTR). Real-Time-Release bedeutet die Chargenfreigabe im Sinne einer parametrischen Freigabe auf Basis von im laufenden Prozess erhobenen Daten, anstelle der separaten analytischen Freigabeproofung am Freigabeprodukt. Die Qualität des finalen Produktes wird ausschließlich aus Inprozesskontrollen oder Prozessdaten abgeleitet. Mit Hilfe von validierten prozessanalytischen Methoden lassen sich kritische Materialeigenschaften direkt oder indirekt messen und Prozesse kontrollieren [6, 7, 12].

1.2 Prozesskontrollwerkzeuge

Mit der Hilfe von Prozesskontrollwerkzeugen kann der Verlauf eines Prozesses oder einer Reaktion ausreichend wiedergegeben und augenblicklich gesteuert werden. Prozesskontrollwerkzeuge sind ein essentieller Bestandteil der PAT-Initiative zur Echtzeitprozesskontrolle. Die gesammelten Daten geben ein umfassenderes Bild über die Qualität eines Produktes oder Zwischenproduktes als das Testen des Endproduktes. Prozesskontrollwerkzeuge welche überwiegend zur Erfassung von univariaten Parameter wie pH-Wert, Temperatur oder Druck eingesetzt wurden, haben sich zu Prozesskontrollwerkzeugen weiterentwickelt welche die Messung von multivariaten Parametern ermöglichen und sich auf die biologischen, physikalischen und chemischen Attribute des Untersuchungsmaterials beziehen.

Im Rahmen der PAT-Initiative kann die Echtzeitprozesskontrolle at-line, on-line oder in-line erfolgen. Die Art der Prozesskontrolle unterscheidet sich in ihrem Probenzug und dem Ort der Probenanalyse:

- at-line Messung: die Proben werden aus dem Herstellungsprozess entfernt, isoliert und in der Nähe des Herstellungsortes analysiert.
- on-line Messungen: die Proben werden aus dem Herstellungsprozess mittels eines Bypass abgezweigt, analysiert und können später wieder dem Herstellungsprozess zugefügt werden.
- in-line Messungen: Messmethoden zur in-line Messung sind in den Herstellungsprozess integriert, so dass Informationen über die Prozess- oder Produkteigenschaft erhalten werden, ohne dass die Proben aus dem Herstellungsprozess entfernt werden müssen [13, 14].

Bei der Einführung von Prozesskontrollwerkzeugen in einen Herstellungsschritt sollten folgende Aspekte beachtet werden:

- Auswahl eines geeigneten Messgerätes oder die Kombination von ergänzenden Messgeräten welche in der Lage sind den gewünschten kritischen Prozessparameter überwachen zu können.
- Bestimmung des Ortes innerhalb des Herstellungsschrittes an dem das Messgerät die geforderten Informationen sammeln kann.
- Festlegung der optimalen Messbedingungen zur Erhebung der gewünschten Informationen.
- Validierung der Durchführung der Prozesskontrolle mittels des ausgewählten Messgerätes [13].

Um Prozesskontrollwerkzeuge zur Echtzeitprozesskontrolle einsetzen zu können, müssen kritische Prozessparameter (Critical Process Parameters, CPPs) der jeweiligen Herstellungsschritte bekannt sein, die mit der Produktqualität verbunden sind. Voraussetzung ist auch, dass ein mathematisches Verständnis über das Zusammenwirken dieser kritischen Prozessparameter mit der Produktqualität vorliegt. Die festgelegten kritischen Prozessparameter der einzelnen Herstellungsschritte haben Einfluss auf die kritischen Qualitätsmerkmale (Critical Quality Attributes, CQAs) des Produktes. Unter einem kritischen Qualitätsmerkmal versteht man physikalische, chemische, biologische oder mikrobiologische Eigenschaften oder Charakteristika eines Produktes die innerhalb eines spezifizierten Limits liegen müssen, um die gewünschte Qualität zu gewährleisten. Die kritischen Qualitätsmerkmale können demnach als Steuerungswerkzeuge betrachtet werden, an denen die Prozesslage hinsichtlich der kritischen Parameter reguliert werden kann. Mit Hilfe der Prozesskontrollwerkzeuge kann der Einfluss der festgelegten kritischen Prozessparameter auf die kritischen Qualitätsmerkmale in Echtzeit überwacht und gesteuert werden [12, 13, 15, 16].

Für die Prozesskontrolle haben sich vor allem spektroskopische Analysemethoden in Verbindung mit der chemometrischen Datenanalyse etabliert. Vor allem die Nahinfrarot-Spektroskopie [17-20] findet als at-line, on-line und in-line Prozesskontrollwerkzeug breite Anwendung in der prozessanalytischen Technologie und wird oft als Synonym für PAT verwendet. Neben der Nahinfrarot-Spektroskopie kommt auch die Raman-Spektroskopie [21-23] vermehrt als multivariates Prozesskontrollwerkzeug zum Einsatz. Weiterhin werden auch neue Technologien wie die Terahertz-Spektroskopie [24-26] oder auch Mikrowellensensoren [27] für die Prozesskontrolle eingesetzt.

1.3 Orale Filme

Bei der untersuchten Arzneiform handelt es sich um filmförmige Systeme welche für die bukkale bzw. transmukosale Verabreichung von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen (API) geeignet sind. Im englischsprachigen Raum werden sie Oral Thin Films (OTF), Wafer oder Strips genannt. Orale Filme können als adhäsive Filme ausgebildet sein, die in wässrigen oder physiologischen Medien (z. Bsp. Speichel) während der Applikationsdauer in Abhängigkeit ihrer Zusammensetzung entweder vollständig, teilweise oder gar nicht zerfallen. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt nach Aufnahme von Speichelflüssigkeit in den oralen Film überwiegend durch Diffusion, gegebenenfalls unterstützt durch den Zerfall des Films. Der Wirkstoff wird nach kurzer Verzögerungszeit in die Speichelflüssigkeit freigesetzt, so dass die Speichelwirkstoffmischung sämtliche Bereiche der Mundschleimhaut erreicht und dort resorbiert werden kann. Die Speichelmenge, in welcher der freigesetzte Wirkstoff pro Zeiteinheit gelöst bzw. dispergiert wird, ist relativ gering und es entsteht kein übermäßiger Speichelfluss, so dass ein Verschlucken des Wirkstoffs mit den Nachteilen der gastrointestinalen Resorption weitgehend ausgeschlossen ist. Der first pass effect nach peroraler Verabreichung eines Wirkstoffes, d.h. Metabolisierung eines bedeutenden Anteils des Wirkstoffes während der ersten Leberpassage nach Wirkstoffresorption im Gastrointestinaltrakt, kann bei physikochemischer Eignung des Wirkstoffs durch die transmukosale Verabreichung vermieden werden. Der Vorteil der oralen Filme gegenüber anderen transmukosalen Darreichungsformen in Form von Pellets, Kapseln oder Tabletten liegt in einer verbesserten Compliance, da eine besondere Disziplin für deren Applikation nicht erforderlich ist. Die Applikation von oralen Filmen wird aufgrund deren geringen Schichtdicken von den zu behandelnden Patienten im Allgemeinen nicht als störend empfunden. Orale Filme sind bei Schluckbeschwerden einsetzbar und eignen sich daher für Kinder und ältere Menschen. Eine Wasseraufnahme zur Applikation ist nicht zwingend nötig. [28, 29].

1.3.1 Herstellungsprozess von oralen Filmen

Die Herstellung von oralen Filmen erfolgt im Allgemeinen in der Weise, dass zunächst eine Beschichtungsmasse hergestellt und diese auf einer inerten Unterlage zu einem feuchten Film ausgestrichen wird. Dieser wird nachfolgend getrocknet und nach Bedarf in Dosisseinheiten gewünschter Flächengröße vereinzelt.

1.3.1.1 Herstellung der Beschichtungsmasse

Die Beschichtungsmasse wird im Allgemeinen unter Verwendung von Wasser, Alkohol oder anderer Lösungsmittel hergestellt. Sie enthält neben dem Wirkstoff Bestandteile, welche die Matrix des Films bilden (Matrixbildner), sowie wahlweise einen oder mehrere Bestandteile aus der Gruppe der Füllstoffe, Farbstoffe, Sprengmittel (Dochtmittel), Emulgatoren, Süßstoffe, Weichmacher, Konservierungsmittel, Aromen, Geschmacksauffrischer, Geschmacksmaskierer und Komplexbildner. Die Bestandteile der Beschichtungsmasse werden in Wasser oder einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst, suspendiert oder dispergiert. Die Auswahl geeigneter Lösemittel hängt von der Art der Formulierungsbestandteile ab.

Mit Hilfe der Hot Melt Extrusion lassen sich Wirkstoffe in Trägermaterialien einarbeiten, frei von Lösemitteln und Wasser. Dafür werden der Wirkstoff, Trägersubstanzen und Hilfsstoffe, in den benötigten Mengen dem Extruder kontinuierlich zugeführt und aufgeschmolzen. Anschließend werden die Bestandteile bei niedriger Temperatur schonend gemischt und homogenisiert.

Bei der Herstellung von halbfesten Lösungen wird im ersten Herstellungsschritt eine Lösung aus wasserlöslichem, filmbildendem Polymer gebildet. Diese Lösung wird zu einer Lösung

aus einem säureunlöslichen Polymer gegeben, welches in Natriumhydroxid oder Ammoniumhydroxid gelöst wurde. Das Verhältnis zwischen säureunlöslichen und wasserlöslichen Polymer sollte 1:4 betragen. Im Anschluss wird eine entsprechende Menge an Weichmacher hinzugefügt, um eine gelartige Masse zu gewinnen [29-33].

1.3.1.2 Bestandteile der Beschichtungsmasse

Die Filmschicht oder die einzelnen Filmschichten von oralen Filmen weist/weisen eine feste Matrix aus. Als matrixbildende Bestandteile eignen sich insbesondere folgende Polymere:

Polymere, wasserlöslich oder zumindest teilweise wasserlöslich
Polyvinylalkohole (voll- oder teilhydrolysiert), Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose, Stärke und Stärkederivate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidone, Gummi arabicum, Pullulan, Acrylate
Polymere, wasserlöslich oder quellfähig
Dextran, Cellulosederivate wie Carboxymethylcellulose, Ethyl- und Propylcellulose, Polyacrylsäuren, Polyacrylate, Polyethylenoxid-Polymere, Polyacrylamide, Polyethylenglykol, Kollagen, Alginate, Pectine, Traganth, Chitosan

Tabelle 1.1 Polymere als matrixbildende Bestandteile zur Herstellung von oralen Filmen

Die genannten Polymere können auch in Kombinationen bzw. als Mischungen verwendet werden. Falls die filmförmige Zubereitung zwei- oder mehrschichtig ist, können die einzelnen Schichten bevorzugt eine unterschiedliche Zusammensetzung bezüglich der matrixbildenden Bestandteile, aber auch bezüglich anderer Bestandteile, aufweisen. Das oder die matrixbildende(n) Polymer(e) stellt/stellen einen wesentlichen Bestandteil der oralen Filme dar. Der Polymeranteil beträgt mindestens 5 Gewichtsprozent und höchstens 90 Gewichtsprozent, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung. Der Wirkstoff befindet sich in der Polymermatrix in gelöster, dispergierter, suspendierter oder emulgierter Form.

Die Zubereitung für orale Filme oder einzelne Schichten von oralen Filmen können Hilfs- oder Zusatzstoffe enthalten, um die chemischen oder physikalischen Eigenschaften zu beeinflussen, wie z. B. Flexibilität, mucoadhäsive Eigenschaften, Zerfallszeit, Quellfähigkeit oder Diffusionseigenschaften. Durch entsprechende Auswahl der Matrixbestandteile und Hilfs- oder Zusatzstoffe kann erreicht werden, dass die oralen Filme wahlweise transluzent oder opak sind.

Als Hilfs- oder Zusatzstoffe kommen insbesondere Stoffe aus Tabelle 1.2 in Betracht. Der Anteil dieser Hilfsstoffe kann vorzugsweise 0,5 bis 30 Gewichtsprozent betragen, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung [28-31, 33].

Füllstoffe	Siliciumdioxid
Farbstoffe	Chinolingelb, Titandioxid, Brillantsäuregrün, Eisenoxid, natürliche Farbstoffe
Sprengmittel	Stärke
Emulgatoren	Tween (polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester), Brij (polyethoxylierte Fettalkohole)
Süßstoffe	Aspartam, Natriumcyclamat, Saccharin, Sucralose, Acesulfam K und deren Salze
Weichmacher	Polyethylenglykol, Glycerin, Mehrfachzucker, Sorbitol, Mannitol und andere Zuckeralkohole, Acetyltriethylcitrat, Triacetin, Triethylcitrat

Konservierungsmittel	Sorbinsäure oder deren Salze, Vitamine A und E
Aromen	Pfefferminze, Minze, Zitrone, Orange, Fruchtmischungen, Vanille
Polyalkohole	Propandiol, Butandiol, Glycerin, Mygliol
Geschmacksauffrischer und Aromen	Pfefferminze, Minze, Zitrone, Orange, Vanille, Menthol, Campher, Eucalyptol, Limonen, Pinen, Methylsalicylat, Citronellol
Geschmacksmaskierer	Cyclodextrine
pH Korrigenzien	Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat Kaliumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat
Speichelfluss stimulierende Zusätze	Zitronensäure, Milchsäure, Apfelsäure, Ascorbinsäure, Weinsäure
Komplexbildner	Kationenaustauscher wie Amberlite

Tabelle 1.2 Beispiele von Hilfs- und Zusatzstoffe zur Herstellung von oralen Filmen

1.3.1.3 Beschichtungsprozess

Die Beschichtung der wirkstoffhaltigen Massen für orale Filme erfolgt mit Beschichtungstechniken wie sie aus der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) bekannt sind. Diese Beschichtungstechnik wurde auch für die vorliegende Arbeit verwendet.

Die hergestellten wirkstoffhaltigen Massen werden auf eine inerte Trägerfolie mit Hilfe einer Beschichtungsanlage aufgebracht. Die Trägerfolie wird von einem Folienabwickler durch das Auftragswerk und infolge gerade durch den Trockenkanal der Beschichtungsanlage bis zur Folienufrollung geführt. Das Auftragswerk besteht aus einer stationären und einer freibeweglichen Walze. Mit Hilfe einer Vorrichtung kann der Walzenspalt zwischen Trägerfolie und freibeweglicher Walze eingestellt werden, um so die Auftragsmenge an wirkstoffhaltiger Masse auf die Trägerfolie zu steuern. Die wirkstoffhaltige Masse wird unter Ausnutzung des hydrostatischen Drucks oder mit Hilfe von Dosierpumpen in das Auftragswerk überführt. Die beschichtete Trägerfolie durchläuft nach dem Auftragswerk den Trockenkanal welcher aus einer bestimmten Anzahl an Trockenkanalzonen besteht. Mit Hilfe von beheizbaren Bodenplatten und/oder beizbarer Umluft ist es möglich ein bestimmtes Temperaturprofil einzustellen. Neben der Einstellung des Temperaturprofils des Trockenkanals kann auch über die Bahngeschwindigkeit der Trocknungsprozess gesteuert werden. Die nach dem Trocknungsvorgang vorliegende bahnförmige Ware wird als Laminat bezeichnet.

Zur Kontrolle der aufgetragenen Menge an wirkstoffhaltiger Masse auf der Trägerfolie, erfolgt am Anfang und Ende eines Beschichtungsprozesses während der laufenden Beschichtung eine gravimetrische Inprozesskontrolle des Flächengewichtes. Mit Hilfe einer 50 cm² großen runden Lochstanze werden nach Durchlauf des Laminates durch den Trockenkanal Proben aus dem getrockneten Laminat gezogen. Die Proben werden anschließend gewogen und das Flächengewicht in g/m² ermittelt. Liegt ein ermitteltes Flächengewicht außerhalb des vordefinierten Bereiches, so kann durch Veränderung des Spaltes am Auftragswerk die aufzutragende Menge an wirkstoffhaltiger Masse korrigiert werden. Nach Verstellung des Spaltes am Auftragswerk wird die Neueinstellung durch eine Probennahme nach der Trocknung kontrolliert. Das seit der letzten Inprozesskontrolle und das bis zum Wiedererreichen des Soll-Bereiches gefertigte Laminat wird anschließend gekennzeichnet und als Ausschuss deklariert.

Über den ermittelten Surrogatparameter Flächengewicht werden während der Beschichtung Rückschlüsse auf die Wirkstoffkonzentration oder über andere Parameter wie Restfeuchte im getrockneten Laminat gezogen. Die Ermittlung des wahren Wirkstoffgehalts oder der wahren Restfeuchte erfolgt auf Stufe des Endproduktes, nachdem das getrocknete Laminat in Dosisseinheiten gewünschter Flächengröße zerteilt wurde.

1.3.1.4 Vereinzlung

Im Anschluss an den Beschichtungsprozess wird das getrocknete Laminat in Dosiseinheiten gewünschter Flächengröße vereinzelt. Von einer Abwickelstation wird das wirkstoffhaltige Laminat bestehend aus Matrix und Trägerfolie in eine Schneid- und Siegelanlage eingefahren. Über einen Rollenbahnvorzug wird der Transport des wirkstoffhaltigen Laminates gewährleistet. Das Laminat wird über eine Bahnführung zu einem Querschneider transportiert. Unmittelbar vor dem Querschneider wird die Trägerfolie vom wirkstoffhaltigen Laminat nach unten abgezogen und das Laminat wird durch das Querschneidemesser in einzelne orale Filme gewünschter Größe geschnitten. Die vereinzelt oralen Filme werden im Anschluss zwischen eine von oben und eine von unten zulaufende Packstoffbahn übergeben und eingesiegelt. Durch eine Querschneidewalze wird die Packstoffbahn in einzelne Siegelrandbeutel geschnitten. Über eine Verpackungseinheit werden die Siegelrandbeutel vereinzelt und in Transportbehälter verpackt.

1.3.2 Typen von oralen Filmen

Bei der Herstellung von oralen Filmen zur bukkalen bzw. transmukosalen Verabreichung kann in Abhängigkeit der verwendeten Rezepturbestandteile auf folgende Designs zurückgegriffen werden:

- Nicht mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallende Filme mit schneller Wirkstofffreisetzung
- Teilweise mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallende, gelierende Filme mit einer verzögerten Wirkstofffreisetzung
- Mucoadhäsive, in wässrigen Medien zerfallende Filme mit einer schnellen Wirkstofffreisetzung
- Mucoadhäsive, nicht in wässrigen Medien zerfallende Filme, mit verzögerter Wirkstofffreisetzung

Unter wässrigen Medien werden Wasser, wässrige Lösungen sowie physiologische Flüssigkeiten bzw. Körperflüssigkeiten (z.B. Körpersekrete, Speichel, Mucus) verstanden.

Als schnell zerfallende Filme werden solche verstanden, die innerhalb von 2 Minuten, vorzugsweise 60 Sekunden vollständig oder im Wesentlichen vollständig zerfallen.

Die mucoadhäsiven Eigenschaften, die Zerfalleigenschaften sowie das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffes von oralen Filmen kann durch die Art der verwendeten Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere in der Zubereitung bestimmt werden. Bei mucoadhäsiven Filmen ist ein mehrschichtiger Aufbau bevorzugt. Diese Filme weisen stets eine mucoadhäsive Schicht auf, die vorzugsweise wasserlöslich oder zerfallsfähig ist und den Wirkstoff enthält. Auf die mucoadhäsive Schicht folgt in distaler Richtung mindestens eine weitere Schicht. Die distale Schicht kann ebenfalls als Wirkstoffreservoir ausgebildet sein, so dass die aus diesen Schichten gebildeten oralen Filme in der Lage sind, den Wirkstoff über einen Zeitraum von bis zu 24h bereitzustellen und freizusetzen [28, 29].

Um direkt nach erfolgter Applikation eine schnelle initiale Wirkstoffabgabe zu gewährleisten, kann eine der distalen Schichten eines mehrschichtigen Systems als eine in wässrigen Medien lösliche oder zerfallsfähige Schicht ausgebildet sein. Ist eine verlangsamte oder verhinderte Diffusion von Wirkstoff oder/und Wasser gewünscht, kann einer der distalen Schichten eines mehrschichtigen Films als eine nicht in wässrigen Medien lösliche, nicht wirkstoffhaltige Sperrschicht ausgebildet sein [28].

2 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Um am Ende eines Beschichtungsprozesses eines oralen Films ein homogenes Gesamtlaminat in Hinblick auf den Wirkstoffgehalt zu erhalten, ist es erforderlich, dass das Laminat in Bezug auf das resultierende Flächengewicht, der Restfeuchte, der Restlösemittelanteile und dem Wirkstoffgehalt so homogen wie möglich ist, um die Anforderungen des europäischen Arzneibuchs hinsichtlich der Monographie "Gleichförmigkeit des Gehalts" [34] zu erfüllen. Mit der derzeit durchgeführten Inprozesskontrolle wird das Flächengewicht des Laminates gravimetrisch am Anfang und am Ende eines Beschichtungsvorgangs ermittelt. Generell ist es möglich mehr Inprozesskontrollen mit der gravimetrischen Methode durchzuführen, die Methode beinhaltet aber eine Zerstörung des beschichteten Laminates und eine Unterbrechung des Beschichtungsprozesses. Die Wiederaufnahme des Beschichtungsvorgangs nach erfolgter Flächengewichtsbestimmung beinhaltet ein gewisses Risiko hinsichtlich der Qualität des Laminates und sollte wenn möglich vermieden werden. Der Wirkstoffgehalt des Laminates wird während der Beschichtung nur über den Surrogatparameter Flächengewicht bestimmt. Der wahre Wirkstoffgehalt wird erst anhand der einzelnen oralen Filme nach der Vereinzelung im Anschluss an den Beschichtungsprozess ermittelt. Nach dem Trocknungsprozess beinhaltet das Laminat aufgrund der Basis der Beschichtungsmasse eine gewisse Restfeuchte und/oder einen gewissen Anteil an Restlösemittel, welche entscheidenden Einfluss auf das ermittelte Flächengewicht nehmen. Deshalb ist mit Abweichungen zwischen vorhergesagtem und wahren Wirkstoffgehalt zu rechnen, wenn ausschließlich das Flächengewicht als Indikator herangezogen wird. Werden im Rahmen der gravimetrischen Inprozesskontrolle Flächengewichtswerte außerhalb des vordefinierten Bereiches bestimmt, so wird durch Veränderung des Spaltes am Auftragswerk die aufzutragende Menge an wirkstoffhaltiger Masse korrigiert. Nach Verstellung des Spaltes am Auftragswerk wird die Neueinstellung durch eine Probennahme nach der Trocknung kontrolliert. Das seit der letzten Inprozesskontrolle und das bis zum Wiedererreichen des Soll-Bereiches gefertigte Laminat wird anschließend gekennzeichnet und als Ausschuss deklariert.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Infrarot-Reflexionsspektroskopie in Verbindung mit der multivariaten Datenanalyse hinsichtlich ihrer Eignung als PAT-Werkzeug zur in-line und at-line Prozesskontrolle von Beschichtungen von Laminaten für orale Filme zu evaluieren. Speziell sollte untersucht werden, ob die Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur nondestruktiven und quantitativen Analyse von kritischen Qualitätsmerkmalen während der Beschichtung von oralen Filmen geeignet ist. Es sollte eine prozessanalytische Methode entwickelt werden, die es ermöglicht, unabhängig von der gravimetrischen Inprozesskontrolle und dem Surrogatparameter Flächengewicht, kritische Qualitätsmerkmale während des Beschichtungsprozesses bestimmen und überwachen zu können, um so die Prozesssicherheit des Beschichtungsprozesses verbessern zu können und um zeitnah auf Änderungen während der Beschichtung reagieren zu können. Die Versuche zur in-line und at-line Prozesskontrolle wurden dabei in zwei unabhängige Versuchsteile gegliedert bei denen zwei unterschiedliche Sensoren/Spektrometer mit unterschiedlichen spektralen Bereichen eingesetzt wurden.

Im ersten Versuchsteil sollten mit Hilfe eines Infrarot-Reflexionssensors der Firma Honeywell (Reflectance Infrared Sensor (RIS) 3-4810) prozessanalytische Methoden entwickelt werden, die es ermöglichen in-line und in Echtzeit kritische Qualitätsmerkmale während eines Beschichtungsprozesses zu überwachen und zu kontrollieren. Der untersuchte spektrale Bereich erstreckte sich dabei von 1600 nm bis 4100 nm. Für die Untersuchungen wurden kritische Qualitätsmerkmale zweier unterschiedlich aufgebauter Laminates ausgesucht, welche an zwei unterschiedlichen Beschichtungsanlagen im Produktionsmaßstab hergestellt wurden.

Zu Beginn wurde ermittelt, inwiefern spektroskopische Modelle zur Quantifizierung kritischer Qualitätsmerkmale während der Beschichtung eines dreischichtigen Laminates erstellt

werden können. Bei dem untersuchten Laminat handelt es sich um dreischichtiges System basierend auf einer Cellulose Matrix, welches aus einer wirkstofffreien, zweischichtigen Deckschicht und einer darüber liegenden wirkstoffhaltigen, mucoadhäsiven Schicht besteht. Die Herstellung des Laminates erfolgt in drei aufeinanderfolgenden Beschichtungsgängen. Als Wirkstoff wird das synthetische Opioid Fentanylcitrat eingesetzt.

Um ein homogenes Gesamtlaminat in Hinblick auf den Wirkstoffgehalt zu erhalten, ist es erforderlich, dass die beiden wirkstofffreien Schichten in Bezug auf das resultierende Flächengewicht so homogen wie möglich sind. Das Flächengewicht der wirkstoffhaltigen mucoadhäsiven Schicht kann aufgrund der angewandten Beschichtungstechnik nicht direkt ermittelt werden, sondern muss aus der Differenz des Flächengewichtes des dreischichtigen Gesamtlaminates und dem Flächengewicht der wirkstofffreien, zweischichtigen Deckschicht bestimmt werden. Der Wirkstoffgehalt der wirkstoffhaltigen Schicht wird während der Beschichtung durch das ermittelte Flächengewicht des Gesamtlaminates bestimmt. Die Flächengewichtskontrolle der beiden wirkstofffreien Schichten und des wirkstoffhaltigen Gesamtlaminates wird gravimetrisch am Anfang und Ende des jeweiligen Beschichtungsprozesses im Rahmen einer Inprozesskontrolle ermittelt. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der eingesetzten wirkstofffreien und wirkstoffhaltigen Masse um wässrige Massen handelt und jeder einzelne Strich nach dem Trocknungsprozess eine gewisse Restfeuchte aufweist, wird das ermittelte Flächengewicht maßgeblich durch die Restfeuchte beeinflusst. Im Rahmen der gravimetrischen Inprozesskontrolle werden daher zusätzlich Proben zur Bestimmung der Restfeuchte gezogen. Die gezogenen Proben werden vor Ort an der Beschichtungsanlage mittels der coulometrischen Karl-Fischer-Titration [35, 36] analysiert. Das gravimetrisch bestimmte Flächengewicht wird nach Abzug der ermittelten Restfeuchte auf das Trockengewicht umgerechnet. Die durchschnittliche Analysendauer zur Restfeuchtebestimmung beträgt im Falle des wirkstofffreien, zweischichtigen Laminats ca. 8 Minuten, die Analysendauer für das wirkstoffhaltige, dreischichtige Gesamtlaminat beträgt ca. 13 Minuten. Während der Analysendauer läuft der Beschichtungsprozess weiter, so dass es beim Auftreten von Restfeuchtwerten, die zu einem Trockenflächengewicht führen welches außerhalb der festgelegten Grenzen liegt, dazu kommen kann, dass das bis zu diesem Zeitpunkt produzierte Material verworfen werden muss. Mit der beschriebenen gravimetrischen Inprozesskontrolle des Flächengewichtes und der damit verbundenen Restfeuchtebestimmung ist es nicht möglich mehr Proben zu ziehen, da eine zerstörungsfreie Inprozesskontrolle nicht möglich ist.

Aufgrund der relativ langen Analysendauer zur Bestimmung der Restfeuchte sollte auf Basis der Infrarot-Reflexionsspektroskopie ein Modell zur Quantifizierung der Restfeuchte für den Beschichtungsprozess der zweischichtigen Deckschicht und des dreischichtigen Gesamtlaminates erstellt werden. Des Weiteren sollte für die Beschichtung der wirkstoffhaltigen, mucoadhäsiven Schicht die Entwicklung eines quantitativen Modells für den Fentanylcitratgehalt erfolgen.

In einem weiteren Versuchsteil sollte untersucht werden, ob mittels des Infrarot-Reflexionssensors für die in-line Prozesskontrolle eines einschichtigen Laminates ein spektroskopisches Modell zur Quantifizierung des Nikotingehalts erstellt werden kann. Bei dem untersuchten Laminat handelt es sich um einschichtiges, transparentes System bei dem der Wirkstoff Nikotin in einer Methacrylsäure-Ethylacrylat Copolymer Matrix vorliegt. Die Herstellung des Laminates erfolgt in einem Beschichtungsprozess. Auch bei diesem Beschichtungsprozess wird mit der derzeitigen Inprozesskontrolle das Flächengewicht gravimetrisch am Anfang und am Ende eines Beschichtungsprozesses ermittelt. Der Nikotingehalt wird während der Beschichtung nur über den Surrogatparameter Flächengewicht bestimmt. Da das Laminat nach dem Trocknungsprozess eine gewisse Restfeuchte und auch einen gewissen Anteil an Restlösemittel aufweist, welche entscheidenden Einfluss auf das ermittelte Flächengewicht nehmen, ist mit Abweichungen zwischen vorhergesagtem und wahren Nikotingehalt zu rechnen, wenn ausschließlich das Flächengewicht als Indikator herangezogen wird. Der wahre Nikotingehalt wird erst anhand der einzelnen oralen Filme nach der Vereinzelung im Anschluss an den

Beschichtungsprozess ermittelt. Ziel der Untersuchungen war es, eine zerstörungsfreie prozessanalytische Methode zu entwickeln, welche es ermöglicht den Nikotingehalt in Echtzeit während des Beschichtungsprozesses unabhängig von der gravimetrischen Flächengewichtsbestimmung zu bestimmen.

Im zweiten Versuchsteil dieser Arbeit wurde mittels eines Polarisations Fourier-Transform-Nahinfrarot (FT-NIR) Spektrometer der Firma BÜCHI (NIRFlex N-500) die Eignung der Infrarot-Reflexionsspektroskopie als at-line Prozesskontrollwerkzeug zur Analyse von oralen Filmen während der Beschichtung untersucht. Der untersuchte spektrale Bereich erstreckte sich hierbei von 1000 nm bis 2500 nm ($10000-4000\text{ cm}^{-1}$). Die Aufgabe bestand darin, die Machbarkeit der Gehaltsbestimmung der Beispielwirkstoffe Dexamethason und Rizatriptanbenzoat in oralen Filmen unter Verwendung des NIRFlex N-500 zu prüfen. Zu diesem Zweck diente die Erstellung von PLS-Modellen mit unter Laborbedingungen hergestellten einschichtigen Laminaten unterschiedlicher Wirkstoffkonzentrationen.

Zusammenfassend lässt sich als Zielsetzung der Arbeit anführen, Möglichkeiten aufzuzeigen, wie die Infrarot-Reflexionsspektroskopie als prozessanalytische Methode zur in-line und at-line Prozesskontrolle von Beschichtungen eingesetzt werden kann, um unabhängig von der gravimetrischen Inprozesskontrolle des Flächengewichtes kritische Qualitätsmerkmale während des Beschichtungsprozesses in Echtzeit oder zeitnah erfassen zu können, um so die Prozesssicherheit der Beschichtungsprozesse verbessern zu können

Es sind Studien zum Einsatz der Nahinfrarotspektroskopie auf dem Feld der pharmazeutischen Anwendung von oralen Filmen bekannt [37-42], jedoch sind keine Studien bekannt, bei denen die Infrarot-Reflexionsspektroskopie als prozessanalytische Methode zur in-line und at-line Prozesskontrolle von Beschichtungen von oralen Filmen eingesetzt wird.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Schwingungsspektroskopische Verfahren

Die Infrarotspektroskopie beruht auf der Wechselwirkung von Licht mit dem Untersuchungsmaterial. Licht kann physikalisch als transversale, elektromagnetische Wellenbewegung betrachtet werden, die durch periodische Änderung elektrischer und magnetischer Felder gekennzeichnet ist. Das für den Menschen sichtbare Licht stellt den Ausschnitt aus dem Spektrum elektromagnetischer Wellen dar, der von unserem Auge wahrgenommen werden kann. Als Wellenerscheinung wird das Licht durch die Größen Wellenlänge λ , Frequenz ν , Energie E und Vakuumlichtgeschwindigkeit c gekennzeichnet. Vakuumlichtgeschwindigkeit c , Wellenlänge λ und Frequenz ν sind durch folgende Gleichung verknüpft:

$$c = \lambda \cdot \nu$$

3.1

Eine elektromagnetische Welle kann demnach durch ihre Wellenlänge λ oder durch ihre Frequenz ν beschrieben werden. Die Frequenz entspricht der Zahl der Schwingungen des elektrischen bzw. des magnetischen Feldes pro Zeiteinheit (Schwingungen pro Sekunde) und wird in der Einheit Hz angegeben. Eine weitere Größe zur Kennzeichnung einer elektromagnetischen Welle ist die Wellenzahl $\tilde{\nu}$ die in der Einheit $[cm^{-1}]$ angegeben wird, definiert als Reziproke der Wellenlänge:

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda} [cm^{-1}]$$

3.2

Die Energie E des Lichtes kann über die Frequenz der Welle berechnet werden:

$$E = h \cdot \nu$$

3.3

mit $h = 6,6256 \cdot 10^{-34} \text{ Joule} \cdot \text{s}$ (Planck'sches Wirkungsquantum)

Wird Gleichung 3.1 nach ν aufgelöst und in 3.3 eingesetzt ergibt sich folgende Beziehung:

$$E = \frac{h \cdot c}{\lambda}$$

3.4

Aus Gleichung 3.4 ergeben sich bezüglich der Strahlungsenergie folgende Aussagen:

- 1.) Die Energie der elektromagnetischen Strahlung ist umgekehrt proportional der Wellenlänge λ . Je größer die Wellenlänge, umso geringer ist die Energie.
- 2.) Die Energie der elektromagnetischen Strahlung ist von der Frequenz ν abhängig. Je größer die Frequenz ist, umso größer ist die Energie der Strahlung.

Das gesamte elektromagnetische Spektrum umfasst einen Bereich von sehr energiereicher Strahlung mit kleinen Wellenlängen (Röntgenstrahlung) bis zu sehr energiearmer Strahlung mit großen Wellenlängen (Radiowellen).

Für die vorliegenden Untersuchungen wird Licht aus einem Bereich verwendet, der sich an das langwellige Ende des sichtbaren Spektralbereichs anschließt und als Infrarotstrahlung (IR-Strahlung) bezeichnet wird. Der Bereich der Infrarotstrahlung umfasst Licht einer Wellenlänge zwischen 800 nm und 1 mm und wird in die Bereiche nahes Infrarot (NIR), mittleres oder klassisches Infrarot (MIR) und fernes Infrarot (FIR) eingeteilt. Der obere FIR-Bereich (0,1-3 THz; 3,3-100 cm^{-1}) wird auch als Terahertzstrahlung bezeichnet. Die

Differenzierung der Infrarotstrahlung erfolgt aufgrund der vorliegenden Art der Molekülschwingung. Bei der Wechselwirkung von elektromagnetischer Strahlung mit dem Untersuchungsmaterial kommt es durch Absorption im NIR/MIR-Bereich zu Molekülschwingungen und im FIR-Bereich zu Molekülrotationen, Wasserstoffbrückenbindungs- und Gitterschwingungen. [42-47]

Spektralbereich	Abkürzung	Wellenlänge λ [μm]	Wellenzahl $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]
Nahes Infrarot	NIR	0,8 - 2,5	12500 - 4000
Mittleres/klassisches Infrarot	MIR	2,5 - 25	4000 - 400
Fernes Infrarot	FIR	25 - 1000	200 - 10

Tabelle 3.1 Bereiche der Infrarotstrahlung

3.1.1 Oszillatormodelle

Zum Verständnis schwingungsspektroskopischer Vorgänge bedient man sich von aufeinander aufbauenden Modellen, von denen hier der klassische harmonische Oszillator, der quantenmechanische Oszillator und der anharmonische Oszillator näher vorgestellt werden.

3.1.1.1 Der klassische harmonische Oszillator

Beim Model des harmonischen Oszillators betrachtet man ein zweiatomiges Molekül mit zwei Punktmassen m_1 und m_2 die über eine elastische Feder mit dem Proportionalitätsfaktor k (Kraftkonstante) miteinander verbunden sind. In diesem mechanischen Modell erfährt die Feder bei nicht zu großer Dehnung eine Rückstellkraft F_R die mit k als Kraftkonstante der Auslenkung x der Masse proportional ist (Hooksches Gesetz).

Es gilt:

$$F_R(x) = -k \cdot x \quad 3.5$$

Der Proportionalitätsfaktor k ist ein Maß für die Stärke der Feder bzw. der chemischen Bindung.

Die potentielle Energie des harmonischen Oszillators ist vom Quadrat der Auslenkung abhängig.

$$V(x) = \frac{1}{2} \cdot k \cdot x^2 \quad 3.6$$

Lässt man die Massen sich frei bewegen führen sie periodische Schwingungen um eine Ruhelage aus. Die Schwingungsgleichung lautet wie folgt:

$$x = x_0 \cdot \cos(2\pi \cdot \nu \cdot t) \quad 3.7$$

x = Dehnung der Feder zur Zeit t

x_0 = größte Dehnung der Feder (Amplitude)

ν = Schwingungsfrequenz (Zahl der Schwingungen pro Sekunde)

Stellt man die Dehnung (x) der Feder in Abhängigkeit von der Zeit (t) graphisch dar, so erhält man eine Cosinus-Kurve. Schwingungen die einer solchen Gleichung gehorchen, bezeichnet man als harmonische Schwingungen, das System als harmonischen Oszillator.

Aus der Schwingungsgleichung 3.7 erhält man folgende Beziehung für die Schwingungsfrequenz (Eigenfrequenz) des harmonischen Oszillators ν_{Osc} :

$$\nu_{Osc} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

3.8

bzw.

$$\tilde{\nu}_{Osc} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

3.9

$$\text{da } \tilde{\nu} = \frac{\nu}{c} = \frac{1}{\lambda}$$

3.10

mit: k = Kraftkonstante und μ = reduzierte Masse

$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$$

3.11

Aus Gleichung 3.8 lassen sich folgende Aussagen ableiten:

- 1.) je größer die Kraftkonstante k , desto größer ist $\nu_{Osc} \cong \tilde{\nu}_{Osc}$
- 2.) je kleiner die reduzierte Masse μ , desto größer ist $\nu_{Osc} \cong \tilde{\nu}_{Osc}$ [42, 43, 48, 49]

3.1.1.2 Der quantenmechanische Oszillator

Versucht man das Model des klassischen harmonischen Oszillators auf atomare Verbindungen zu übertragen, so sind hierzu quantentheoretische Aspekte zu berücksichtigen. Nach der Quantentheorie kann eine schwingungsfähige Atomgruppe nicht jede beliebige Schwingungsfrequenz sondern nur diskrete Energie- und damit Schwingungszustände einnehmen. Diese Zustände sind durch die Schwingungsquantenzahl

ν gekennzeichnet. Die Berechnung der Energiezustände eines atomaren Systems muss auf Basis der Schrödingergleichung erfolgen. Eine entsprechende Betrachtung liefert für die Energieeigenwerte eines harmonischen Oszillators folgende Abhängigkeit:

$$E_\nu = \left(\nu + \frac{1}{2}\right)h \cdot \nu_{Osc}$$

3.12

h = Planck'sches Wirkungsquantum

ν_{Osc} = Schwingungsfrequenz des harmonischen Oszillators

ν = Schwingungsquantenzahl

Im quantenmechanischen Modell besitzt ein harmonischer Oszillator diskrete Energieeigenwerte.

Für den Grundzustand E_0 (Nullpunktenergie) mit $\nu = 0$ gilt:

$$E_0 = \frac{1}{2} \cdot h \cdot \nu_{osc}$$

3.13

Nach den Auswahlregeln sind nur Übergänge zwischen benachbarten Energieniveaus erlaubt ($\Delta\nu = \pm 1$). Die Energieniveaus besitzen äquidistante Abstände.

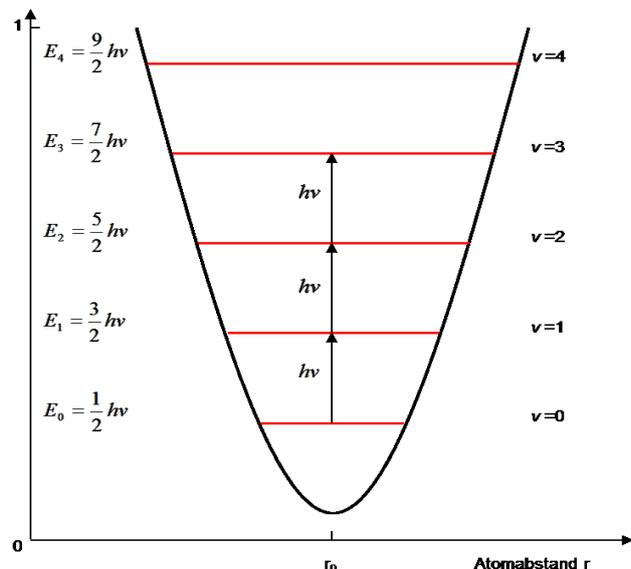


Abbildung 3.1 Model des harmonischen Oszillators

Das Model des harmonischen Oszillators reicht aus um Grundschringungen eines Moleküls zu erklären. Das Auftreten von Oberton- und Kombinationsschringungen kann allerdings durch dieses Model nicht erklärt werden. Hierzu bedient man sich des Models des anharmonischen Oszillators. [42, 43, 48, 49]

3.1.1.3 Der anharmonische Oszillator

Betrachtet man reale Moleküle so erkennt man, dass das Model des harmonischen Oszillators Molekülschringungen nicht vollständig beschreibt. Das Hooksche Gesetz ist nicht exakt anwendbar, da bei stärkerer Annäherung der Kerne die Abstoßungskräfte überproportional zunehmen und mit größerer Entfernung der Kerne die rücktreibende Kraft unterproportional abnimmt. Die Bindung zwischen den Kernen ist nur bedingt dehnbar. Bei großer Auslenkung kann es dazu kommen, dass das Molekül zerreißt, d.h. Dissoziation erfolgt. Die beim harmonischen Oszillator angewendete Energiefunktion welche die Form einer Parabel hat, muss durch eine genauere Funktion ersetzt werden. Hierfür wird das Morse-Potential verwendet: Die Potentialkurve eines anharmonischen Oszillators hat einen asymmetrischen Verlauf.

$$V_r = D_e \left(1 - e^{-a(r-r_0)}\right)^2$$

3.14

Wobei D_e die Dissoziationsenergie und a einen zur Kraftkonstante k im harmonischen Oszillator analogen Parameter beschreibt.

Für a gilt:

$$a = \frac{k}{2 \cdot D_e} \quad \text{3.15}$$

Für die Energieniveaus des anharmonischen Oszillators ergibt sich unter quantenmechanischen Aspekten folgende Beziehung:

$$E = h\nu_{Osc} \left(\nu + \frac{1}{2} \right) - x_e h\nu_{Osc} \left(\nu + \frac{1}{2} \right)^2 \quad \text{3.16}$$

$$\nu = 0, 1, 2, 3, \dots$$

mit x_e als Anharmonizitätskonstante mit Werten zwischen 0,005 – 0,05.

Im Gegensatz zum harmonischen Oszillator sind jetzt die Energieniveaus nicht länger äquidistant. Ihr Abstand verringert sich in Richtung Dissoziationsgrenze. Beim anharmonischen Oszillator sind nun auch Übergänge zwischen nicht benachbarten Schwingungsniveaus erlaubt. Die im Fall des harmonischen Oszillators gültigen Auswahlregeln besitzen nun keine Gültigkeit mehr. Es sind nun Übergänge zulässig mit $\Delta\nu = \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots$ mit abnehmender Wahrscheinlichkeit. Setzt man in Gleichung 3.16 $\nu = 0$ so erhält man die Nullpunktenergie des Oszillators. Für $\nu = 1$ ergibt sich die Grundschiwingung, für $\nu = 2$ die erste Oberschiwingung usw.. Die Anregung von Oberschiwingungen mit $\nu > 1$ erfordert im Vergleich zur Grundschiwingung höhere Energie. Daher erscheinen Grundschiwingungen stets im mittleren Infrarot (MIR), während Oberschiwingungen im nahen Infrarot (NIR) beobachtet werden. Im NIR treten nicht nur Oberschiwingungen sondern auch Kombinationsschiwingungen auf. Sie entstehen aus der Wechselwirkung von zwei oder mehr verschiedenen Grundschiwingungen. Es resultieren daraus Absorptionsbanden mit Frequenzen die der Summe der Frequenzen der beteiligten Grundschiwingung entsprechen [42, 49, 50].

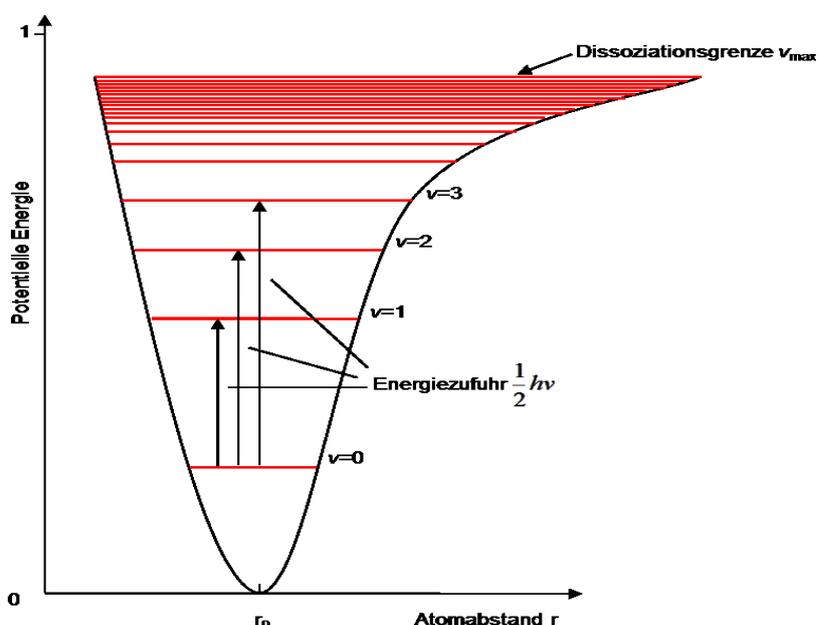


Abbildung 3.2 Model des anharmonischen Oszillators

3.1.2 Absorption von Infrarotstrahlung

Voraussetzung für die Absorption von Infrarot-Strahlung ist eine Änderung des Dipolmoments während der Schwingung. Substanzen bei denen das elektrische Wechselfeld des einfallenden Lichts mit einer als Dipol vorliegenden Atomgruppe in Wechselwirkung treten kann, werden als Infrarot-aktiv (IR-aktiv) bezeichnet. Bei Molekülen mit einem Symmetriezentrum erfolgt bei allen Schwingungen die symmetrisch zum Symmetriezentrum stattfinden keine Änderung des Dipolmoments. Diese Schwingungen sind IR-inaktiv [43]. Die Lage und Intensität einer Absorptionsbande ist gegeben durch das Ausmaß der Änderung des Dipolmoments und dem Grad der Anharmonizität der beteiligten funktionellen Gruppe.

3.1.2.1 Klassische Infrarotspektroskopie

In der klassischen Infrarotspektroskopie wird in einem Wellenzahlenbereich von 4000-400 cm^{-1} gemessen. Neben Grundschwingungen werden im MIR auch Ober- und Kombinationsschwingungen detektiert. Die Anzahl der Grundschwingungen von Molekülen beträgt für nicht lineare Moleküle $3N-6$ und für lineare Moleküle $3N-5$. N ist dabei die Anzahl der Atome eines Moleküls [43, 47]. Grundschwingungen werden in die Hauptkategorien der Valenzschwingung ν und der Deformationsschwingung δ unterteilt. Valenzschwingungen, auch Streckerschwingungen genannt, sind gekennzeichnet durch Dehnung und Stauchung der Bindung zwischen den beteiligten Atomen. Man unterscheidet hierbei zwischen der symmetrischen ν_s und der asymmetrischen ν_{as} Valenzschwingung. Während einer symmetrischen Schwingung bleibt die Molekülsymmetrie vollständig erhalten. Bei einer antisymmetrischen Schwingung fallen ursprüngliche Symmetrieelemente des Moleküls weg.

Als Deformationsschwingung gelten Schwingungen die eine Deformation des Bindungswinkels beinhalten. Man unterscheidet hierbei Deformationsschwingungen in der Molekülebene und aus der Molekülebene heraus. Deformationsschwingungen in der Molekülebene sind die sogenannte Pendelschwingung und die Spreizschwingung. Bei den Deformationsschwingungen aus der Molekülebene heraus handelt es sich um die Torsions- und Kippschwingung.

Ausgehend von höheren Frequenzen (kleineren Wellenlängen) erscheinen zuerst Valenzschwingungen gefolgt von Spreizschwingungen (scissoring), Kippschwingungen (wagging), Torsionsschwingungen (twisting) und Pendelschwingungen (rocking). [47, 50].

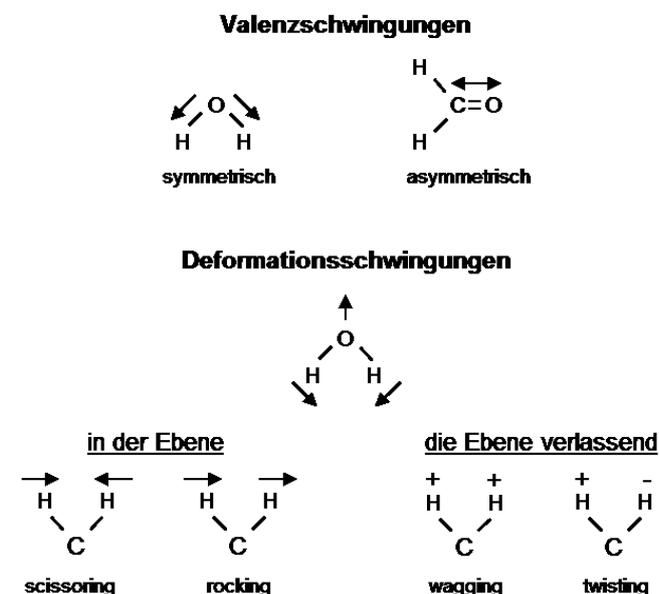


Abbildung 3.3 Molekülschwingungsarten

Neben den Grundschrwingungen treten wie bereits erwähnt auch noch Ober- und Kombinationsschwingungen auf. Die Absorptionsbanden der Oberschwingungen sind bei einem Vielfachen der entsprechenden Grundschrwingung anzufinden. Kombinationsschwingungen entstehen aus der Kombination von zwei oder mehr Grundschrwingungen. Die Frequenz der Kombinationsschwingung ergibt sich aus der Addition der Frequenzen der beteiligten Grundschrwingungen [47].

Der Wellenzahlenbereich des MIR kann in folgende vier Unterbereiche eingeteilt werden:

4000-2500 cm^{-1} Bereich der X-H Valenzschwingungen

2500-2000 cm^{-1} Bereich der Dreifachbindungen

2000-1500 cm^{-1} Bereich der Doppelbindungen

1500-600 cm^{-1} Fingerprint-Bereich.

Die Grundschrwingungen im Bereich von 4000-2500 cm^{-1} sind Valenzschwingungen der funktionellen Gruppen O-H, C-H, N-H und S-H. Dreifachbindungen treten aufgrund der hohen Kraftkonstante der Bindung im Bereich von 2500-2000 cm^{-1} auf. C \equiv C Bindungen absorbieren im Bereich von 2300 und 2050 cm^{-1} während Absorptionsbanden von C \equiv N Bindungen im Bereich von 2300 und 2200 cm^{-1} auftreten. Die hauptsächlich im Bereich von 2000-1500 cm^{-1} anzufindenden Absorptionsbanden gehören zu den C=C und C=O Valenzschwingungen. Der Fingerprint-Bereich 1500-1600 cm^{-1} ist charakteristisch für das Molekül als Ganzes [47, 48, 51].

3.1.2.2 Nahinfrarotspektroskopie

Gemäß The American Society of Testing and Materials (ASTM) erstreckt sich der Bereich des NIR über einen Wellenlangensbereich von 780-2526 nm (12820-3959 cm^{-1}) [52]. Absorptionsbanden im NIR stammen von Ober- und Kombinationsschwingungen von Grundschrwingungen der funktionellen Gruppen O-H, C-H, N-H und S-H. Aufgrund der geringen Masse des Wasserstoffs und der Stärke der vorliegenden chemischen Bindung weisen Schwingungen dieser funktionellen Gruppen eine größere Anharmonizität auf als Schwingungen zwischen Atomen gleicher Größe. Wegen der Näher dieser Grundschrwingungen zum NIR-Bereich handelt es sich bei den Oberschwingungen im NIR um Obertöne der Valenzschwingungen dieser funktionellen Gruppen. Obertöne von Grundschrwingungen aus dem Fingerprint-Bereich des MIR (ausgehend von den funktionellen Gruppen C-C, C=C, C=O oder von funktionellen Gruppen zwischen schwereren Atomen wie C-Cl und C-N) sowie Obertöne von Deformationsschwingungen erscheinen bereits im MIR [51, 53-55]. Oberschwingungen im NIR sind im Bereich von 780-2000 nm zu finden [56].

Kombinationsschwingungen der funktionellen Gruppen O-H, C-H, N-H und S-H erscheinen im Wellenlangensbereich von 1900-2500 nm [52, 53, 56]. Kombinationen zwischen Grund- und Oberschwingungen sind möglich genauso wie Kombinationen zwischen verschiedenen Grundschrwingungen (Valenz- und Deformationsschwingungen). Voraussetzung für das Auftreten von Kombinationsschwingungen ist, dass Schwingungen derselben funktionellen Gruppe kombiniert werden und dass die beteiligten Schwingungen die gleiche Symmetrie aufweisen. Die Frequenz von Kombinationsschwingungen ist in etwa die Summe der Frequenzen der involvierten Schwingungen welche die Kombinationsschwingung ausmachen.[49].

Wesentlichen Einfluss auf die Intensität von Absorptionsbanden im NIR hat die Anharmonizitatskonstante. Die Abnahme der Bandenintensität beim Übergang zu höheren Schwingungsfrequenzen ist dabei von der Stärke und Polarität der Bindung sowie der Art der Bindungspartner abhängig. Je geringer die Anharmonizitatskonstante ist, umso ausgeprägter ist die Abnahme der Intensität der Oberschwingungen. Generell ist die Oberschwingung im Vergleich zur betreffenden Grundschrwingung 10- bis 100fach schwächer, so dass die

Intensität der 2. Oberschwingung vieler Bindungen für eine analytische Auswertung bereits zu gering ist [57].

Weiteren Einfluss auf die Intensität und die Lage von Absorptionsbanden im NIR Bereich hat neben der Anharmonizität auch das Phänomen der Fermi Resonanz. Eine Fermi Resonanz ist zu beobachten, wenn eine Oberschwingung (oder eine Kombinationsschwingung) und eine Grundschiwingung die gleiche Symmetrie und ähnliche Frequenzen aufweisen. Dabei kann es zu einer Schwingungskopplung und der Bildung eines Fermi Dubletts kommen. Die Frequenzwerte der Schwingungen rücken auseinander und es kommt zu einer Verstärkung der Oberschwingung. [47, 48, 50, 52].

Die Ausbildung von inter- und intramolekularen Wasserstoffbrücken beeinflusst ebenfalls die Lage und die Intensität der Absorptionsbanden. Eine Verschiebung der Lage von Absorptionsbanden von bis zu $10 - 100 \text{ cm}^{-1}$ (ca. 50 nm) ist möglich [49, 50, 55].

Im Gegensatz zu den Spektren aus dem MIR überlappen die einzelnen Absorptionsbanden des NIR aufgrund der Vielzahl an Übergangswahrscheinlichkeiten und man erhält sehr breite Banden. Diese Charakteristik verhindert eine sensitive Auswertung im klassisch spektroskopischen Sinn, da die Spektren des NIR keine klaren Absorptionsbanden aufweisen die einer bestimmten Substanz zugewiesen werden können. Diese Eigenschaft macht daher den Einsatz einer chemometrischen Datenvorverarbeitung nötig, um die spektralen Informationen mit den Substanzeigenschaften zu verbinden. Die kleinen Absorptionskoeffizienten im NIR-Bereich ermöglichen eine hohe Eindringtiefe des Lichtes in die Untersuchungssubstanz und erlauben somit eine direkte Messung von stark absorbierenden und stark lichtstreuenden Proben wie z. Bsp. trübe Flüssigkeiten oder Feststoffe in Transmission oder Reflexion ohne vorherige Probenvorbereitung [48, 52, 54].

Struktureinheit	1.Oberton [nm]	2. Oberton. [nm]	3. Oberton [nm]	Kombination [nm]
aliphatische -CH	1700-1800	1150-1210	880-915	2000-2400
aromatische -CH	1670	1140		2150-2180,2460
olefinisch -CH	1615-1640	1170-1210	885-920	2140
-CH ₂ -	1735-1795			2320-2330
-CH ₃	1710/1770	1190-1200	870-910	2275
-OH	1460-1600	960	730-745	2100
H ₂ O	1440-1460	970	740-750	1930-1940
prim. aliphat. -NH ₂	1450,1550	1000-1040	770-820	1970-2010
prim. aromat. -NH	1450-1500	1020		1972
sek. -NH-	1490-1545	1010-1040		
Carbonsäuren	1445	1000	800	1890,2130,2160 2200-2300

Tabelle 3.2 Wichtige Absorptionsbanden der NIR-Spektroskopie nach [58]

3.1.3 Messmodi und Probenpräsentation

Der zu wählende Messmodi und die Probenpräsentation sind abhängig von den Absorption- und Streulichteigenschaften der zu untersuchenden Substanz. Die gängigen Messmodi im MIR-Bereich sind Transmission und Reflexion. Bei den Reflexionsmessungen sind die Messung der diffusen und gerichteten Reflexion und die Messung der abgeschwächten Totalreflexion zu erwähnen [47]. Gängige Messmethoden im NIR-Bereich sind die Messung in Transmission, diffuser Transmission, diffuser Reflexion oder Transflexion [48, 52].

Transparente Materialien werden gewöhnlich in Transmission gemessen. Bei der Transmissionsmessung tritt Licht auf der Vorderseite der Probe ein und es wird nach dessen Durchlauf durch die Probe der nicht absorbierte Anteil des Lichtes gemessen.

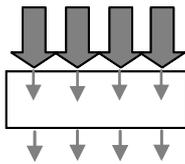


Abbildung 3.4 Transmission

Bei der Messung in Reflexion ist neben der diffusen Reflexion die gerichtete Reflexion zu beachten.

Gerichtete Reflexion tritt auf wenn der reflektierte Abstrahlwinkel dem Einfallswinkel des Lichtes entspricht. Die Menge des reflektierten Lichtes ist abhängig vom Einfallswinkel des Lichtes, dem Brechungsindex, der Rauigkeit der Oberfläche und dem Absorptionsvermögen der Probe. Für die meisten Substanzen beträgt das Reflexionsvermögen 5-10%. In Bereichen großer Absorption steigt die Intensität der Reflexion. Gerichtete Reflexion tritt vor allem bei Substanzen mit glatter Oberfläche auf.

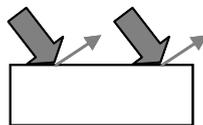


Abbildung 3.5 gerichtete Reflexion

Die Messung der diffusen Reflexion beinhaltet die Bestrahlung der Probe und die Messung der an der Oberfläche diffus reflektierten Strahlung. Diffuse Reflexion tritt bei Substanzen mit rauen oder matten Oberflächen auf. Das eindringende Licht wird dabei von einem oder mehreren Partikeln der Probe in alle Richtungen reflektiert [47].

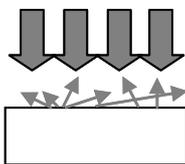


Abbildung 3.6 diffuse Reflexion

Bei der Messung der abgeschwächten Totalreflexion fällt Licht durch ein Medium mit einem relativ hohen Brechungsindex (hier ein Kristall) unter einem größeren als dem kritischen Einfallswinkel auf die Grenzfläche zu einem Medium mit kleinerem Brechungsindex (hier die Probe). Die Strahlung wird in das optisch dichtere Medium zurückreflektiert. Ein Teil der Strahlung wird in der Probe absorbiert. Diese Intensitätsänderung des einfach bzw. mehrfach reflektierten Strahls in Abhängigkeit von der Wellenlänge wird als Absorptionsspektrum bei der abgeschwächten Totalreflexion aufgezeichnet [47].

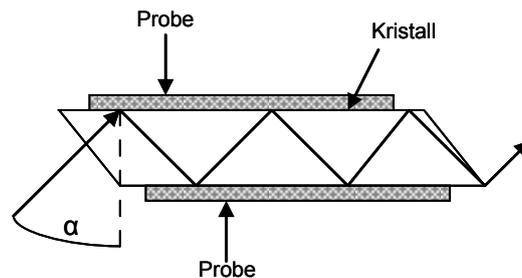


Abbildung 3.7 abgeschwächte Totalreflexion

Trübe Flüssigkeiten oder halb feste und feste Substanzen können neben der Messung in diffuser Transmission und diffuser Reflexion auch in Transflexion gemessen werden. Die Messung der Transflexion ist eine Kombination aus Transmission und Reflexion. Das Licht tritt durch die Probe durch und wird auf der Rückseite der Probe von einem guten und diffus reflektierenden Material zurückgeleitet. Dieser diffus reflektierende Standard verstärkt das reflektierte Licht in seiner Intensität. Das Licht passiert ein weiteres Mal die Probe wobei bei dem Durchgang durch die Probe weitere Absorptionsprozesse stattfinden. Detektiert wird der nichtabsorbierte Anteil des Lichtes auf der Seite der Strahlungsquelle in diffuser Reflexion [52].

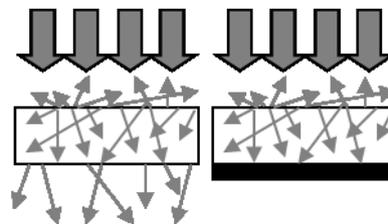


Abbildung 3.8 Transflexion

3.2 Chemometrische Grundlagen

Aufgrund der Tatsache das NIR Spektren wegen der Vielzahl an Übergangswahrscheinlichkeiten überlappende und breite Absorptionsbanden aufweisen und chemische und physikalische Informationen aller Komponenten der Untersuchungssubstanz enthalten, ist die in den Spektren zu findende analytische Information multivariat und damit schwer zu selektieren. Unter der Chemometrie versteht man den Einsatz mathematischer und statistischer Methoden die dazu dienen relevante Informationen aus den NIR Spektren zu extrahieren und nicht relevante Informationen zu reduzieren. Ein weiteres Ziel der multivariaten Datenanalyse ist es neben der Informationsverdichtung, Messwerte mit gleichem Informationsgehalt zusammenzufassen, um so qualitative und quantitative Analysen durchzuführen.

Die Ziele der multivariaten Datenanalyse können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Datenreduktion
2. Vereinfachung
3. Trennen von Information und Nicht-Information
4. Datenmodellierung: Klassifizierung oder Regression
5. Erkennen von Ausreißern
6. Auswahl von Variablen
7. Vorhersage
8. Entmischen von Informationen

In den folgenden Kapiteln wird auf die am häufigsten eingesetzten mathematischen Datenvorverarbeitungsmethoden, auf die Reduktion von Variablen mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse PCA und auf die multivariaten Regressionsmethoden näher eingegangen [48, 52, 59].

3.2.1 Datenvorverarbeitung bei Spektren

Der analytische Informationsgehalt von NIR-Spektren ist abhängig von den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Probe. Additive und multiplikative Störeffekte hervorgerufen durch verschiedene physikalische Eigenschaften der Probe oder durch Messgeräteeinflüsse machen den Einsatz mathematischer Korrekturen, die sogenannte Datenvorverarbeitung notwendig. Zu den additiven Störeffekten gehören die Basislinienverschiebung und die chemische Absorption. Multiplikative Abweichungen resultieren vor allem aus der Lichtstreuung. Die Datenvorverarbeitung wird vor der multivariaten Erstellung eines Modells angewendet, um die genannten Einflüsse zu reduzieren, eliminieren oder zu standardisieren.

Mathematische Datenvorverarbeitungsmethoden zur Reduzierung des durch Lichtstreuung induzierten Basislinienoffsets sind die Multiplikative Streukorrektur (Multiplicative Signal Correction (MSC)) und die Standardisierung der Spektren (Standard Normal Variate (SNV) Transformation). Beide Methoden wurden ursprünglich zur Aufarbeitung von Reflexionsspektren entwickelt. Sie werden aber auch für Transmissionsspektren eingesetzt. Ableitungen können zur Verbesserung der spektralen Auflösung überlappender Absorptionsbanden eingesetzt werden. Zusätzlich können sie zur Reduzierung von Basislinienoffsets benutzt werden [51, 52].

3.2.1.1 Korrektur von Streueffekten

Proben die in diffuser Reflexion gemessen werden zeigen häufig spektrale Unterschiede die von der inhomogenen Verteilung der Streuzentren herrühren. Spektren dieser Proben werden im Wesentlichen durch Lichtstreuung beeinflusst. Diese führt zu multiplikativen Störeffekten und ist abhängig von den physikalischen Eigenschaften der Probe wie Partikelgröße und Kristallinität. Sie tritt oft in Wechselwirkung mit additiven Störeffekten. Die chemische Information dieser Proben wird häufig durch die auftretenden Streueffekte überdeckt. Die Lichtstreuung ist wellenabhängig, hängt vom Brechungsindex ab und verändert sich über das ganze Spektrum. Je kleiner die Wellenlänge, desto größer die Streuung [51, 59].

3.2.1.1.1 Multiplikative Streukorrektur (Multiplicative Signal Correction, MSC)

Bei der multiplikativen Streukorrektur geht man von der Annahme aus, dass sich die wellenlängenabhängigen Streueffekte von der chemischen Information abtrennen lassen. Spektren unterschiedlicher Streuung werden auf ein ideales Spektrum korrigiert. Da das ideale Spektrum in der Regel nicht gemessen werden kann, wird stattdessen das Mittelwertspektrum aller vorhandenen Spektren verwendet. Dieses Mittelwertspektrum repräsentiert die mittlere Streuung und einen mittleren Offset (Basislinie). Jedes Spektrum aus dem Datensatz wird auf dieses Mittelwertspektrum \bar{x} mit einem Least Square-Verfahren nach folgendem Ansatz gefittet:

$$x_i = a_i + b_i \bar{x} + e_i$$

3.17

Dabei ist x_i das Spektrum i und \bar{x} der Mittelwert des betrachteten Datensatzes. e_i beinhaltet die chemische Information, Streuung und Offset des Spektrums i werden durch die Koeffizienten a_i und b_i beschrieben. Für jedes Spektrum werden die MSC-Korrekturkoeffizienten a_i und b_i berechnet die zur Korrektur von multiplikativen und additiven Störeffekten dienen. Mit diesen Koeffizienten wird das MSC-korrigierte Spektrum $x_{i,MSC}$ nach Gleichung 3.18 berechnet:

$$X_{i,MSC} = \left(\frac{x_i - a_i}{b_i} \right) \quad \mathbf{3.18}$$

Da in die Berechnung der Koeffizienten a_i und b_i das Mittelwertspektrum \bar{x} des Datensatzes eingeht, ist diese Korrektur von den verwendeten Daten abhängig. Wird der Datensatz durch neue Spektren erweitert oder werden Spektren entfernt, so muss auch das MSC Modell neu berechnet werden [59, 60].

3.2.1.1.2 Standardisierung der Spektren (Standard Normal Variate (SNV) Transformation)

Mit der SNV entfernt man die Änderungen der Steigung und des Offset aus den Spektren die von der Streuung und unterschiedlicher Partikelgröße verursacht werden. Man erhält mit der SNV fast identische Ergebnisse zur MSC-Korrektur. Bei der SNV-Transformation wird der Mittelwert und die Standardabweichung der Spektrenwerte eines kompletten Spektrums berechnet. Jede gemessene Absorption bei der Wellenlänge i wird nach Gleichung 3.19 korrigiert:

$$x_{i,SNV} = \frac{(x_i - \bar{x})}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^p (x_i - \bar{x})^2}{p-1}}} \quad \mathbf{3.19}$$

\bar{x} ist der Mittelwert über alle Absorptionen bei allen gemessenen Wellenlängen des Spektrums. Im Nenner steht die Standardabweichung über alle Spektren. Da bei der SNV jedes Spektrum für sich transformiert wird und damit ein Referenzspektrum entfällt, hat die SNV vor allem dann Vorteile der MSC gegenüber, wenn die Variabilität zwischen den Spektren groß ist. Bei der SNV handelt es sich um eine reine mathematische Vorbehandlung während die MSC ein physikalisches Modell zu Grunde legt [59, 61].

3.2.1.2 Ableitungen

Systematische Abweichungen von der Grundlinie, die keine chemische Information enthalten, können durch Korrektur der Basislinie beseitigt werden. Basislinieneffekte können von Verunreinigungen stammen oder von Streuverlusten verursacht werden. Sie können auch systematische Probleme der Messapparatur aufzeigen.

Mit Hilfe der Ableitung von Spektren können Basislinieneffekte entfernt werden. Ableitungen verstärken außerdem die spektrale Auflösung und können überlappende Banden stärker hervorheben. Allerdings verlieren die Spektren durch die Ableitung ihre spektrale Form, was die Interpretation in der nachfolgenden PCA erschweren kann [59, 60].

3.2.2 Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA)

Bei der Hauptkomponentenanalyse handelt es sich um eine faktorielle Methode bei der die originalen Daten transformiert werden mit dem Ziel der Reduktion von spektralen Daten ohne dabei wichtige Informationen zu verlieren. Aus den gemessenen Ausgangsdaten, die man Merkmale oder Variablen nennt, berechnet man neue, sogenannte latente Variablen, die man Hauptkomponenten oder Faktoren nennt, welche orthogonal zueinander also statistisch unabhängig voneinander sind. Diese Faktoren sind mathematisch betrachtet eine Linearkombination der ursprünglichen Variablen. Sie setzen sich aus einer linearen Summe der unterschiedlich gewichteten Originalvariablen zusammen.

Die Berechnung der PCA entspricht einem Eigenwertproblem. Gesucht werden die Eigenvektoren sowie die Eigenwerte der Kovarianzmatrix der Datenmatrix X . Bei einer quadratischen Ausgangsmatrix X können die berechneten Hauptkomponenten oder Faktoren als Eigenvektoren und zugehörige Eigenwerte der Datenmatrix X angesehen werden. Zur Eigenwertberechnung wird die Datenmatrix X in eine Korrelationsmatrix oder in die Kovarianzmatrix überführt, damit diese quadratisch wird. Die Berechnung der Hauptkomponenten erfordert eine mittenzentrierte Datenmatrix X , in der in den Zeilen N Objekte (Proben) stehen, für die in den Spalten jeweils M Eigenschaften (Merkmale oder Variablen) angegeben werden. Bei der Mittenzentrierung wird über jede Spalte der Datenmatrix X , also von jeder Variablen, der Mittelwert berechnet. Dieser berechnete Mittelwert wird von jedem Originalwert dieser Spalte abgezogen. Gleichung 3.20 gibt die Berechnung der Mittenzentrierung für die Werte der Spalte k wieder. Die Berechnung erfolgt für alle M Spalten.

$$x(\text{zentriert})_{ik} = x(\text{orig})_{ik} - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x(\text{orig})_{ik}$$

3.20

Die mittenzentrierte Matrix X wird in die zwei Matrizen T und P zerlegt. Mit Hilfe dieser neu berechneten Matrizen kann die Ausgangsmatrix X reproduziert werden. Die Zeilen A der Matrix P spannen ein neues Koordinatensystem auf, mit dem die Matrix X treffender beschrieben werden kann. Jede Zeile A stellt eine Hauptkomponente dar. Die Elemente in den Spalten der Matrix P sind die Loadings (Faktorenloadungen) der Hauptkomponenten. Sie dienen als Wegbeschreibung wie man vom ursprünglichen Koordinatensystem in das neue Hauptkomponentenkoordinatensystem gelangt. Die Hauptkomponenten fassen die Variablen bezüglich ihres Informationsgehalts zusammen. Aufgrund der Tatsache das für jede Variable des Originalkoordinatensystems eine Wegbeschreibung vorliegen muss, hat die Matrix P genauso viele Spalten M wie die Matrix X Spalten (Variablen) hat. Sie besitzt so viele Zeilen A wie Hauptkomponenten berücksichtigt werden. Matrix P beschreibt die Variablen also die Spektren.

In der Matrix T stehen die Gewichtsvektoren für jedes einzelne Objekt. Sie werden Scores (Faktorenwerte) genannt. Für jedes Objekt und für jede berücksichtigte Hauptkomponente A steht in dieser Matrix T der Koordinatenwert bezüglich dieser Hauptkomponente. Ein großer Scorewert bedeutet, dass dieses Objekt viel Anteil an dieser Hauptkomponente besitzt. Matrix T hat genauso viele Zeilen N wie die Datenmatrix X und genauso viele Spalten A wie die Matrix P Zeilen hat (=Anzahl der Hauptkomponenten). Matrix T beschreibt die Objekte (Proben) im reduzierten Hauptkomponentenraum.

Es können maximal M Faktoren berechnet werden, in diesem Fall existiert keine Residuenmatrix E . Üblicherweise werden weniger Faktoren $A < M$ berechnet da neben dem Herausheben der Information die Datenreduktion ein Ziel der PCA ist. In diesem Fall steht in der E Matrix die Differenz zwischen der originalen X Matrix und der über die Faktoren und Scores reproduzierten X' Matrix. Matrix E hat genau so viele Zeilen N und Spalten M wie die Datenmatrix X .

Die allgemeine Form des Hauptkomponentenmodells lautet:

$$X = TP^T + E \quad 3.21$$

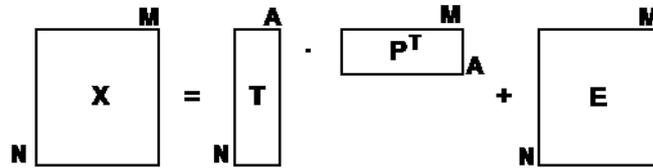


Abbildung 3.9 Hauptkomponentenmodell

X = Datenmatrix

T = Gewichts oder Scoresmatrix

P^T = Faktoren- oder Hauptkomponentenmatrix

E = Residuenmatrix

Das Hauptkomponentenmodell ist ein lineares additives Modell. Es wird nacheinander der Informationsgehalt für alle Hauptkomponenten hinzugefügt. Die erste konstruierte Hauptkomponente verläuft in Richtung der größten Varianz, die zweite Hauptkomponente, die zu ersten senkrecht steht, beschreibt die zweitgrößte Varianz [52, 59, 62].

3.2.3 Multivariate Regressionsmethoden

Mit Hilfe der Regressionsanalyse soll ein funktionaler Zusammenhang zwischen unabhängigen Variablen (X-Variablen) und davon abhängigen Variablen (Y-Variablen) beschrieben werden. Als Datenbasis sind bei der multivariaten Regression zwei Datensätze notwendig. Bei den X-Daten handelt es sich um Spektren und bei den Y-Daten um die dazugehörigen analytischen Referenzwerte. Ziel der Regression ist es, eine mathematische Formel zu finden, mit der man bei Kenntnis der X-Variablen die dazugehörigen Y-Variablen vorhersagen kann.

Eine multivariate Regression beinhaltet folgende Schritte:

1. Auswahl eines geeigneten repräsentativen Kalibrierdatensets
2. Akquirierung von Spektren und Ermittlung der Referenzwerte
3. Mathematische Datenvorverarbeitung der Spektren
4. Auswahl eines geeigneten Kalibriermodells welches die gewünschte analytische Zieleigenschaft mit den spektralen Informationen verbindet
5. Validierung des erstellten Modells [51]

Je nach Art und Umfang der Kalibrierdaten handelt es sich bei dem erstellten Regressionsmodell um ein multiples lineares Regressionsmodell (Multi Linear Regression MLR) oder ein Hauptkomponentenregressionsmodell (Principal Component Regression PCR) oder ein Partial Least Square-Regressionmodell (Partial Least Square Regression, PLSR). Die in der NIR-Spektroskopie am häufigsten verwendeten Regressionsmodelle sind die PCR oder die PLSR [52, 59].

3.2.3.1 Multiple lineare Regression (MLR)

Bei der multiplen linearen Regression (MLR) wird der funktionale Zusammenhang zwischen einer abhängigen Y-Variablen und vielen unabhängigen X-Variablen gesucht. Das Model der MLR für die abhängige Y-Variable kann folgendermaßen dargestellt werden:

$$y_i = b_0 + \sum_{i=1}^k b_i x_i + e_{i,j}$$

3.22

Die Zielgröße y_i setzt sich zusammen aus dem Absolutglied b_0 , das gleich dem Mittelwert \bar{y} für zentrierte Variablen ist, den linearen Beiträgen der unabhängigen X-Variablen, die als fehlerfrei angenommen werden und dem Fehler e der bei der Messung von y entsteht. Ziel der MLR ist es, die unbekannt Regressionskoeffizienten b_0 bis b_i zu bestimmen und damit den funktionalen Zusammenhang zwischen y und x herzustellen. Es werden mehrere Messungen von y für verschiedene Einstellungen der Zustandsgrößen x_i durchgeführt und man erhält ein lineares Gleichungssystem. Um i Regressionsparameter bestimmen zu können, müssen mindestens i unabhängige Messungen von der Zielgröße y für i unterschiedliche Einstellungen der Zustandsgrößen x_i vorliegen.

Die MLR ist eine geeignete Methode, um einen Zusammenhang zwischen einer Zielgröße y und mehreren möglichst unkorrelierten X-Variablen zu berechnen. Der Nachteil der Methode macht sich bei korrelierten X-Variablen bemerkbar wie man sie bei Spektren hat. Bei Spektren gemessen an 2000 Wellenlängen müsste man mindestens 2001 unabhängige Messungen für eine Zielgröße vornehmen. Jede Wellenlänge würde nacheinander betrachtet werden und mit der gewünschten Zielgröße korreliert werden. Die Zielgröße y_i wäre in diesem Fall die gewünschte Eigenschaft der Probe und x_i die beobachtete Absorption an der betrachteten Wellenlänge. Eine Zahl von 2001 Kalibrierproben ist unrealistisch und nicht praktikabel. Eine Lösung dieses Problems liefert die PCA in Verbindung mit der MLR [59, 63].

3.2.3.2 Hauptkomponentenregression (Principal Component Regression, PCR)

Die Hauptkomponentenregression ist in zwei Schritte aufgeteilt. Zuerst wird mit den originalen X-Daten eine PCA durchgeführt. Aus den Scores der PCA wird mit Hilfe der MLR der funktionale Zusammenhang zu einer Zielgröße y berechnet. Es werden die Scorewerte der ersten Hauptkomponenten genommen mit denen die meiste Varianz der Originaldaten erklärt wird. Scores die nicht viel zur Gesamtvarianz beitragen werden weggelassen. Die PCA unterdrückt somit das Problem der Kollinearität.

Wie aus der PCA bereits bekannt werden die mittenzentrierten X-Daten wie folgt dargestellt:

$$X = TP^T + E$$

3.23

Wenn die Loadings für die X-Daten bekannt sind, können die Scores als Projektion der X-Daten auf die Loadings angegeben werden:

$$T = XP$$

3.24
25

Die Berechnung des Zusammenhangs der Y-Daten mit den X-Daten, wobei die X-Daten durch die Scorewerte ausgedrückt werden, sieht wie folgt aus:

$$y = Tq + f \tag{3.25}$$

q ist hier der Vektor mit den Regressionskoeffizienten der so viele Regressionskoeffizienten enthält wie Scores vorhanden sind. Der Fehlerterm f beschreibt den Kalibrationsfehler. Durch Einsetzen der Gleichung 3.24 in Gleichung 3.25 kann die Verbindung zwischen y und X hergestellt werden:

$$y = XPq + f = Xb + f \tag{3.26}$$

Nach Gleichung 3.26 gehen die X-Daten direkt in die Regressionsgleichung für y ein. Die Regressionskoeffizienten b für die mittenzentrierten X-Daten berechnen sich aus dem Produkt der Loadingsmatrix P mit den Regressionskoeffizienten q , welche aus dem Regressionsmodell der Scores T stammen. Gleichung 3.26 wird verwendet um aus gemessenen X-Werten den dazugehörigen Y-Wert zu bestimmen. Der Wert von E und f in den Gleichungen 3.23, 3.25 und 3.26 hängt von der Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten ab. Je mehr Hauptkomponenten verwendet werden, desto kleiner werden die Fehler E und f . Die optimale Anzahl an Hauptkomponenten ist abhängig von den Eigenschaften der Proben und der analytischen Zielgröße. Zu viele Hauptkomponenten im Regressionsmodell führen zum Overfit. Das erstellte Modell besitzt zwar eine sehr gute Vorhersage in der Kalibrierung, führt aber bei neuen unbekanntenen Daten zu schlechten Vorhersagen. Zu wenige Hauptkomponenten führen zu einer schlechten Vorhersage, zu einem Underfit [48, 59, 62, 63].

3.2.3.3 Partial Least Square Regression (PLS-Regression)

Wesentlicher Unterschied zwischen der PLS-Regression und der PCR liegt in der Findung der Hauptkomponenten. Die PLS benutzt bei der Bildung der Hauptkomponenten der X-Daten bereits die Struktur der Y-Daten. Es werden somit weniger Hauptkomponenten nötig. Die PLS-Regression beinhaltet zwei Ansätze. In der PLS1 wird ähnlich der PCR der Zusammenhang zwischen einer einzigen Zielgröße y und vielen Messgrößen x bestimmt. In der PLS2 wird ein gemeinsames Modell für viele Zielgrößen y und viele Messgrößen x errechnet. Die PLS2 ist im Vorteil wenn die y Zielgrößen untereinander stark korrelieren.

Die schematische Darstellung der PLS sieht wie folgt aus:

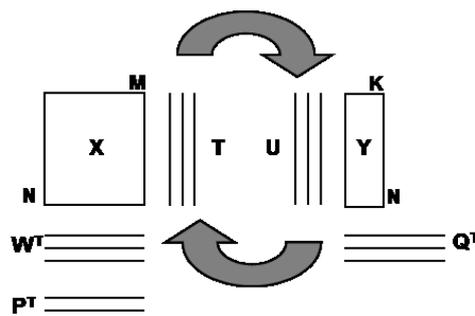


Abbildung 3.10 Schematische Darstellung der Partial Least Square (PLS) Regression

Ziel der PLS ist es sowohl mit den X-Daten als auch mit den Y-Daten eine PCA durchzuführen. Die PCA der X-Daten enthält Informationen aus den Y-Daten und die PCA der Y-Daten wird von den X-Daten beeinflusst. Der Informationsaustausch zwischen den X-Daten und den Y-Daten wird mittels der Pfeile in Abbildung 3.10 angedeutet.

Ausgangspunkt bei der PLS ist die Datenmatrix \mathbf{X} der Dimension $N \times M$, mit N Objekten und M gemessenen Eigenschaften, den M Spektrenwerten. Zu jedem Objekt i wird eine Zielgröße y_i gemessen die den Vektor y bildet. Werden zu jedem Objekt mehrere y_{ij} Werte gemessen so ergeben die verschiedenen y_j Vektoren die Matrix \mathbf{Y} mit der Dimension $N \times K$ wobei K die Anzahl der y_j Zielgrößen ist. Aus den X-Daten werden über die PCA die Scores \mathbf{T} und Loadings \mathbf{P} berechnet.

$$\mathbf{X} = \mathbf{T}\mathbf{P}^T$$

3.27

Als Zwischenschritt wird die \mathbf{W} -Matrix nötig. Die \mathbf{W} -Matrix beinhaltet die Verbindung zu den Y-Daten. Für die Y-Daten wird ebenfalls eine PCA durchgeführt. Man erhält die \mathbf{U} -Matrix mit den Scores und die \mathbf{Q} -Matrix mit den Loadings für die Y-Daten.

$$\mathbf{Y} = \mathbf{U}\mathbf{Q}^T$$

3.28

Bei der PLS werden die beiden Datenräume X und Y durch die Scorevektoren miteinander verbunden. Für die Berechnung des ersten Faktors P_1 im X -Datenraum wird der Y -Vektor mit der größten Varianz gewählt und eingesetzt. Die erste Schätzung für den Faktor P_1 wird mit diesem Anfangswert berechnet. Nach einigen durchgeführten Normierungen wird aus dem Faktor P_1 der zugehörige Scorewert berechnet. Dieser wird nun als Ausgangswert für die Berechnung der PCA auf der Y -Seite genommen. Auf diese Art und Weise wird bei der Berechnung der Hauptkomponenten der X -Daten die Struktur der Y -Daten berücksichtigt. Nach der Berechnung der letzten Hauptkomponenten stellen die Daten von X und Y , die nach Abzug der Information aus der letzten Hauptkomponenten übrig bleiben, die jeweilige Restvarianz dar und werden über die Residuenmatrix ausgedrückt. Mit dem errechneten PLS-Modell kann aus den gemessenen X -Werten die Zielgröße Y für unbekannte Objekte bestimmt werden.

Wie auch bei der PCR ist bei der PLS die Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten entscheidend um ein overfitted oder ein underfitted Modell zu vermeiden [59, 64].

3.2.4 Erstellen und Validieren von Kalibriermodellen

3.2.4.1 Kalibrierung

Zur Erstellung eines Kalibriermodells ist ein Kalibrierdatenset notwendig, bestehend aus den X -Daten (Messwerte, z.B. Spektren) und den dazugehörigen Y -Daten (Referenzwerte, z.B. Konzentration). Das Kalibrierdatenset sollte möglichst repräsentativ sein um die Variabilität des Herstellungsprozesses inklusive der Variabilität der physikalischen Eigenschaften der Proben abzudecken. Der Kalibrierdatenraum sollte den Datenraum abdecken in dem später die Messungen stattfinden für die das Kalibriermodell gelten soll. Ziel ist die Erstellung eines robusten Modells. Zur Generierung des Kalibrierdatensets sollte wenn möglich ein Versuchsplan erstellt werden. Die zu den X -Daten gehörigen Y -Daten werden mittels der verifizierten analytischen Referenzmethode erhoben. Mit dem Kalibrierdatenset wird mittels MLR, PCR oder PLS ein Modell erstellt. Das berechnete Modell wird auf die X -Daten angewandt und damit die zugehörigen Y -Werte vorhergesagt. Diese Werte werden hier mit

\hat{y} gekennzeichnet. Für jedes Objekt i wird ein \hat{y}_i vorhergesagt. Die Differenz zum Referenzwert y_i ergibt nach folgender Gleichung die Residuen:

$$e_i = y_i - \hat{y}_i$$

3.29

Für das erstellte Model wird der mittlere Kalibrierfehler RMSE (Root Mean Square Error) und die Restvarianz der Kalibrierung berechnet. Der aus der Kalibrierung berechnete RMSE wird häufig auch als RMSEC bezeichnet. Das C steht in diesem Fall für Calibration.

Um den RMSE zu berechnen, wird zuerst die Summe der Fehlerquadrate zwischen den aus der Regressionsgleichung vorhergesagten Werten und den Referenzwerten also die Quadratsumme der Residuen bestimmt. Dies wird mit PRESS (Predicted Residual Sum of Squares) oder Fehlerquadratsumme bezeichnet.

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

3.30

Aus der Fehlerquadratsumme wird die Restvarianz s_R^2 und anschließend der mittlere Fehler RMSE berechnet.

$$s_R^2 = \frac{PRESS}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}$$

3.31

$$RMSE = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}}$$

3.32

Eine weitere Fehlerangabe ist der SE (Standard Error). Es handelt sich um den Standardfehler der Kalibrierung. Er wird ähnlich zum RMSE bei der Kalibrierung mit SEC bezeichnet.

Der SE ist als Standardabweichung der Residuen zu verstehen. Es wird allerdings noch ein eventuell vorhandener systematische Fehler, der BIAS, vor der Berechnung abgezogen.

Beim BIAS handelt es sich um den Mittelwert aller Residuen. Bei einer guten Kalibrierung ist der BIAS sehr nahe bei null.

Die Berechnung des BIAS und des SE erfolgen wie folgt:

$$BIAS = \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \hat{y}_i)}{n}$$

3.33

$$SE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i - BIAS)^2}{n-1}}$$

3.34

Ein weiteres Gütemerkmal für ein erstelltes Kalibriermodell ist das Bestimmtheitsmaß r^2 . Das Bestimmtheitsmaß r^2 drückt den Anteil der durch die unabhängige Variable x erklärten Varianz an der gesamten Varianz der abhängigen Variable y aus. Ein Bestimmtheitsmaß von eins bedeutet, dass die Residuen null sind. Alle vorhergesagten Werte sind demnach gleich der entsprechenden Referenzwerte und liegen damit genau auf der Regressionsgeraden. Das Bestimmtheitsmaß wird wie folgt berechnet [59, 63, 65, 66]:

$$r^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

3.35

3.2.4.2 Validierung

Im Anschluss an die Erstellung des Kalibriermodells muss dieses validiert werden, um die Güte des Kalibriermodells für spätere Vorhersagen zu bestimmen. Die Validierung kann außerdem benutzt werden, um die optimale Anzahl an Hauptkomponenten bzw. an PLS-Komponenten für das multivariate Regressionsmodell zu ermitteln. Das Problem des Overfittings bzw. des Underfittings kann somit vermieden werden. Die Validierung kann durch eine interne Validierung (Kreuzvalidierung bzw. cross validation) oder durch eine externe Validierung mit einem separaten Testset erfolgen.

Bei der Kreuzvalidierung wird jedes Objekt sowohl zur Kalibrierung als auch zur Validierung herangezogen, allerdings in getrennten Schritten. Zuerst werden von den Kalibrierdaten einige Objekte weggelassen und es wird ohne diese ein Kalibriermodell erstellt. Im Anschluss werden die weggelassenen Objekte mit dem ohne sie erstellten Model vorhergesagt und dann die Residuen bestimmt. Dies wird mehrmals hintereinander durchgeführt, bis alle Objekte einmal ausgelassen worden sind und mit dem Kalibriermodell der anderen Objekte vorhergesagt wurden. Für alle vorhergesagten Objekte wird aus der Differenz des vorhergesagten Y-Werts mit dem gemessenen Y-Wert das Residuum berechnet und analog zur Kalibrierung nach den Formeln 3.31, 3.32 und 3.34 die Restvarianz, der mittlere quadratische Fehler und der Standardfehler berechnet. Der mittlere quadratische Fehler und der Standardfehler der Validierung werden zur Unterscheidung zur Kalibrierung RMSECV und SECV genannt. Es gibt verschiedene Möglichkeiten die auszulassenden Proben zu bestimmen. Bei der vollständigen Kreuzvalidierung (Full Cross Validation) wird jede Probe einmal weggelassen. Bei 100 vorhandenen Proben würden 100 Kalibriermodelle erstellt werden, wobei jedes Mal eine einzige Probe weggelassen würde. Die Rechenzeit zur Erstellung dieses Kalibriermodells wären bei großen Datensets sehr lange. Deshalb werden bei großen Datensets häufig Validierungssegmente verwendet, um mehrere Objekte auf einmal wegzulassen. Wird bei 100 Proben mit 20 Validierungssegmenten gerechnet, werden 20 Kalibriermodelle erstellt und die jeweils ausgelassenen fünf Proben vorhergesagt.

Bei der externen Validierung werden zwei getrennte Datensets zur Kalibrierung und Validierung verwendet. Diese beiden Datensets sollten unabhängig voneinander sein. Die externe Validierung ist im Prinzip die beste Methode, um den zu erwartenden

Vorhersagefehler zu bestimmen. Der mittlere quadratische Fehler und der Standardfehler der externen Validierung werden mit RMSEP und SEP bezeichnet.

Ein Maß für die gute Vorhersage eines erstellten Kalibriermodells ist ein kleiner SEC und SEP, ein hohes Bestimmtheitsmaß r^2 und ein kleiner BIAS. Die Genauigkeit des erstellten Kalibriermodells sollte vergleichbar sein mit der analytischen Referenzmethode.

Das Overfitting bzw. das Underfitting eines Modells erkennt man am Vorhersagefehler. Dieser setzt sich aus dem Modelfehler, auch Kalibrierfehler genannt und dem Schätzfehler zusammen. Dieser entsteht weil das Kalibriermodell zufällige Veränderungen, das Rauschen, modelliert.

Ein multivariates Regressionsmodell, welches zu wenige Hauptkomponente enthält, wird bei der Kalibrierung genauso wie bei der Vorhersage unbekannter Daten ein schlechteres Ergebnis erzielen, als theoretisch aufgrund des Datensatzes möglich wäre. Der Kalibrierfehler wird mit jeder zusätzlichen Hauptkomponente kleiner.

Bei einem Modell, das zu viele Hauptkomponente verwendet, wird der Fehler bei der Vorhersage unbekannter Daten größer sein als der Kalibrierfehler. Der Schätzfehler wird durch zufällige Veränderungen in den Daten erzeugt, er steigt mit jeder Komponente an. Ein overfitted Modell weist zwar einen kleinen SEC auf, zeigt aber einen großen SECV bzw. SEP [52, 59, 63, 65]. Eine Veranschaulichung der beschriebenen Thematik bietet Abbildung 3.11 nach [59].

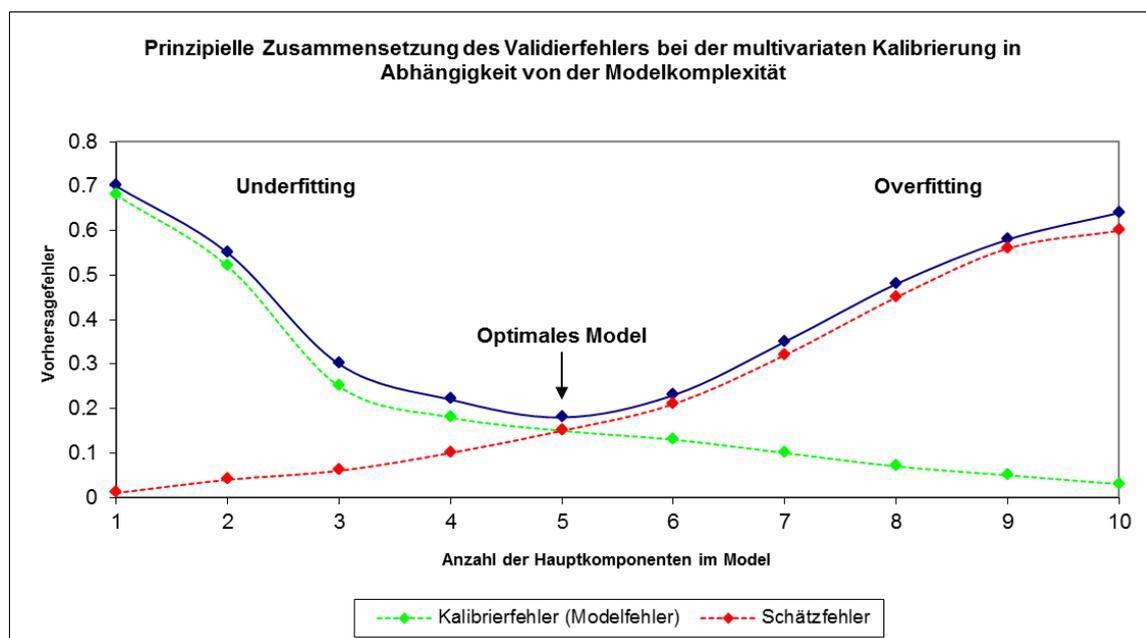


Abbildung 3.11 Zusammensetzung des Validierfehlers

4 Material und Methoden

4.1 Infrarot-Reflexionssensor (Reflectance Infrared Sensor (RIS) 3-4810) der Firma Honeywell

Die Untersuchungen zur in-line Prozesskontrolle von Beschichtungsprozessen wurden mit dem Infrarot-Reflexionssensor RIS 3-4810 von Honeywell durchgeführt. Der Infrarot-Reflexionssensor wurde speziell für in-line Messungen im Rahmen von Prozesskontrollen von bahnförmigen Waren entwickelt. Der Sensor benutzt das Messprinzip der Transflexion um simultan den Mehrschichtenaufbau von Beschichtungen auf Papier oder Folienprodukten zu messen. Als optisches Referenzsystem bzw. als interner Standard dient dem Sensor ein diffuser Goldstandard. Bei der Standardisierung des Sensors wird nach Bestrahlung durch die interne Lichtquelle das vom Goldstandard diffus reflektierte Licht in seiner Intensität gemessen. Dieses Reflexionsspektrum wird zur Normalisierung des Sensorsignals während einer Messung genommen. Während des eigentlichen Messvorgangs des Sensors strahlt die Lichtquelle die Oberfläche des Untersuchungsmaterials im schrägen Winkel an. Licht welches nicht von der Probe absorbiert wird durchstrahlt das Material in Transmission und trifft auf einen hinter dem zu untersuchendem Material zu montierenden diffusen externen Goldstandard. Das Licht wird von dem diffusen Goldstandard reflektiert, in seiner Intensität verstärkt und wird durchs Laminat zurückgestrahlt. Das zu messende Licht erreicht im 0° Winkel den Receiver des Sensors und wird von dort aus zum Detektor gesendet. Aufgrund der Winkelgeometrie des Lichtstrahlengangs wird nur diffuses Licht detektiert. Der Sensor vergleicht während des Messvorgangs das vom Untersuchungsmaterial diffus reflektierte Licht in seiner Intensität mit dem bekannten Reflexionsspektrum des internen Goldstandards und stellt die gemessene Lichtintensität als relative Intensität da. Der spektrale Messbereich des Sensors erstreckt sich über den Wellenlängenbereich von 1600 – 4100 nm. Dieser umfasst demnach den Bereich der Kombinationsschwingungen und den Bereich der 1. Obertonschwingungen im NIR und den Bereich der X-H Valenzschwingungen im MIR. Bei den vom Sensor aufgenommenen Spektren wird auf der X-Achse der Wellenlängenbereich von 1600-4100 nm als Wellenkanal von 1-127 dargestellt. Ein Wellenkanal entspricht dabei 19,69 nm. Auf der Y-Achse ist die vom Sensor gemessene Intensität des diffus reflektierten Lichtes vom untersuchten Laminat als relative Intensität angegeben. Die chemometrische Auswertung aller vom Sensor aufgenommenen Spektren erfolgte mit der Auswertesoftware RIS Chemom Model von Honeywell.

In Tabelle 4.1 sind die wesentlichen Eigenschaften des Infrarot-Reflexionssensors angegeben. Abbildung 4.1 gibt den schematischen Aufbau des Infrarot-Reflexionssensors wieder [67].

Spektraler Messbereich	1600 – 4100 nm ($\sim 6250, \sim 2440 \text{ cm}^{-1}$)
Spektrale Auflösung	$\sim 20 \text{ nm}$
Größe des Sensorspots auf der Probe	$\sim 4 \times 12 \text{ mm}$
Messfrequenz	10 ms
Messdistanz	0 – 25 mm
Lichtquelle	45 W Halogenlampe

Tabelle 4.1 Eigenschaften des Infrarot-Reflexionssensors RIS 3-4810 von Honeywell

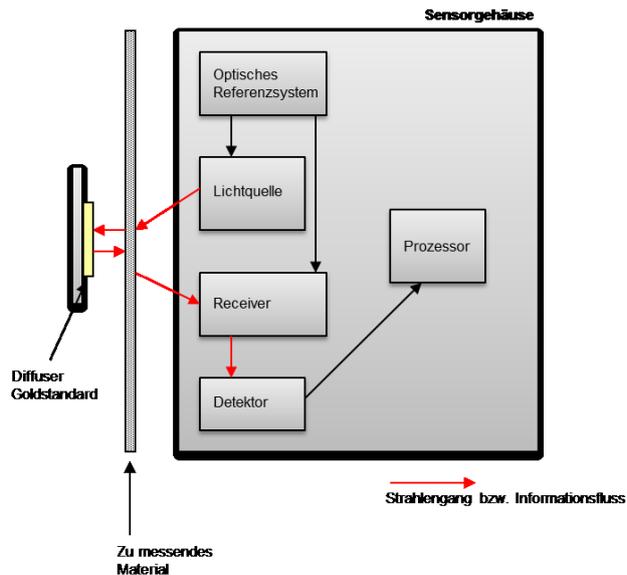


Abbildung 4.1 Schematischer Aufbau des Infrarot-Reflexionssensors RIS 3-4810 von Honeywell

4.2 NIRFlex N-500 Polarisations FT-NIR Spektrometer der Firma BÜCHI

Die Untersuchungen zur Eignung der Infrarot-Reflexionsspektroskopie als at-line Prozesskontrollwerkzeug zur Analyse von oralen Filmen während der Beschichtung, wurden mit dem NIRFlex N-500 der Firma Büchi durchgeführt. Konventionelle NIR-Geräte bestehen aus einer Lichtquelle zur Erzeugung der NIR-Strahlung, einem Monochromator zur Zerlegung des polychromatischen Lichtes in einzelne definierte Wellenlängenbereiche und einem Detektor zur Umwandlung der Strahlungsenergie in elektrische Energie. Als Monochromatoren werden beispielsweise Beugungsgitter mit Einzel- oder Diodenarraydetektoren eingesetzt. Neben konventionellen Monochromatoren wird auch die Fourier-Transformations-Technik (FT-Technik) genutzt. Die FT-Technik beruht auf der Verwendung von Michelson-Interferometern oder von Polarisationsinterferometern. Bei dem verwendeten Spektrometer wurde von BÜCHI das Quarz-Polarisationsinterferometer durch den Einsatz von zwei TeO_2 Kristallkeilen mit einem sehr hohen Brechungsindex optimiert. Wenn unter 45° polarisiertes Licht auf einen anisotropen Kristall trifft, wird es in zwei Vektoren aufgespalten, die den Kristall mit unterschiedlichen Phasengeschwindigkeiten durchqueren. Durch die Verschiebung der Keile relativ zueinander, erfahren die Vektoren eine systematisch variierte Phasenverschiebung zueinander. So wird die Polarisation der rekombinierten Strahlen verändert. Bei monochromatischem Licht lässt sich, nachdem es den zweiten Polarisator passiert hat, eine sinusförmige Variation der Strahlungsintensität beobachten, während bei polychromatischem Licht ein Interferogramm entsteht. Während mechanische Einflüsse die Interferenz bei einem Michelson-Interferometer direkt beeinflussen, lassen sich derartige Effekte bei einem Kristall-Interferometer um den Faktor 10-40 reduzieren. Alle Messungen mit dem Spektrometer wurden in diffuser Reflexion mit Hilfe des XL-Aufsatzes durchgeführt. Der Aufbau des Polarisationsinterferometers ist in Abbildung 4.2 schematisch zu sehen. Die Spezifikation des Spektrometers befindet sich in Tabelle 4.2 [68].

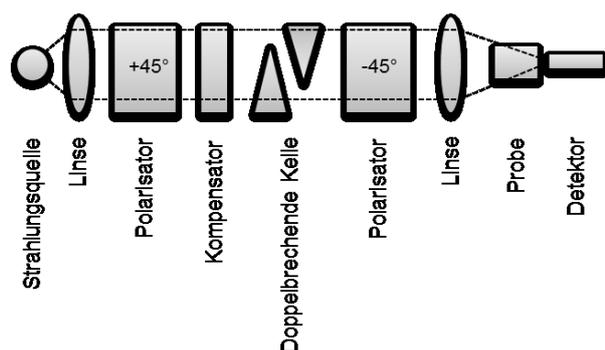


Abbildung 4.2 Aufbau des NIRFlex N-500 Polarisations FT-NIR Spektrometers der Firma Büchi

Spektraler Messbereich	1000-2500 nm (10000-4000 cm ⁻¹)
Spektrale Auflösung	8 cm ⁻¹
Interferometertyp	Polarisationsinterferometer mit TeO ₂ Keilen
Wellenzahlgenauigkeit	± 0,2 cm ⁻¹
Signal-Rausch-Verhältnis	10000 (Spitze-Spitze-Rauschen)
Anzahl der Scans/Sekunde	2-4
Lampentyp	Wolfram-Halogenlampe
Detektor	InGaAs mit erweitertem Bereich thermostatisiert

Tabelle 4.2 Eigenschaften des NIRFlex N-500 Polarisations FT-NIR Spektrometers der Firma Büchi

4.3 Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zur Bestimmung des Fentanylcitratgehalts von oralen Filmen

Die Analyse der Proben zur Entwicklung eines quantitativen Modells zur Bestimmung des Fentanylcitratgehalts während der Beschichtung der wirkstoffhaltigen, mucoadhäsiven Schicht erfolgte mit der Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. reversed phase-high performance liquid chromatography, RP-HPLC). Die verwendete mobile Phase bestand aus 45:55 (V/V) Phosphat-Puffer pH 8,0 und Acetonitril. Die Quantifizierung des Fentanylcitrats erfolgte über die Methode des externen Standards in Verbindung mit der UV-Detektion bei 220 nm (Analysenparameter siehe Tabelle 4.3)

Analysenparameter	
Säule	Edelstahlsäule 150 x 4,6 mm, gepackt mit octylsilyliertem Kieselgel Partikelgröße 5 µm, z. Bsp. Luna C8 (2), Fa. Phenomenex
Säulentemperatur	35 ± 2,0 °C
Mobile Phase	45:55 (V:V) Phosphat-Puffer pH 8,0/Acetonitril
Durchflussrate	1,0 ml/min
Wellenlänge	220 nm
Laufzeit	15 Minuten
Druck	Ca. 70 bar
Injektionsvolumen	40 µl

Tabelle 4.3 Parameter der verwendeten RP-HPLC Methode zur Bestimmung des Fentanylcitratgehalts in oralen Filmen

4.4 Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zur Bestimmung des Nikotingehalts von oralen Filmen

Die Bestimmung des Nikotingehalts der 6,51 cm² Proben zur Erstellung und Validierung eines quantitativen Modells zur Nikotinbestimmung erfolgte mit der RP-HPLC. Die verwendete mobile Phase bestand aus 15:85 (V/V) Acetonitril und Ammoniumphosphat-Puffer pH 10. Die Quantifizierung des Nikotins erfolgte über die Methode des externen Standards in Verbindung mit der UV-Detektion bei 261 nm. Die Parameter der verwendeten RP-HPLC Methode sind in Tabelle 4.4 aufgeführt.

Analysenparameter

Säule	Edelstahlsäule 50 x 4,6 mm, gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel, 3,5 µm Teilchendurchmesser, z.B., Xbridge C18
Säulentemperatur	30,0 ± 2,0 °C
Mobile Phase	15:85 Acetonitril/Ammoniumphosphat-Puffer pH 10
Durchflussrate	1,0 ml/min
Wellenlänge	261 nm
Laufzeit	9 Minuten (Minimum)
Injektionsvolumen	25 µl

Tabelle 4.4 Parameter der verwendeten RP-HPLC Methode zur Bestimmung des Nikotingehalts in oralen Filmen

4.5 Coulometrische Karl-Fischer-Titration zur Restfeuchtebestimmung

Die Analyse der Proben zur Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung der wirkstofffreien Deckschicht und des dreischichtigen Gesamtlaminates erfolgte mit Hilfe der coulometrischen Karl-Fischer-Titration. Durch Verwendung eines Karl-Fischer-Ofens wurden die untersuchten Proben ausgeheizt und das dabei verdampfte Wasser wurde mit Hilfe von Stickstoff in die angeschlossene Karl-Fischer-Zelle überführt [35, 36]. Die Restfeuchtebestimmung wurde mit dem Metrohm Ofen-Wechsler 774 und dem Metrohm 831 KF Coulometer durchgeführt. Die Parameter der Analyse sind in wiedergegeben.

Analysenparameter

Stickstoff Eingangsdruck	0,5 bar
Stickstoff-Flussrate	70-80 ml/min
Ofentemperatur	140°C

Tabelle 4.5 Analysenparameter der coulometrischen Karl-Fischer-Titration

4.6 Erstellung und Validierung von Modellen zur Quantifizierung der Restfeuchte und des Fentanylcitratgehalts

4.6.1 Herstellungsprozess der wirkstofffreien Beschichtungsmasse

Der Herstellungsprozess der Beschichtungsmasse fand unter konditionierten Produktionsbedingungen statt. Im ersten Herstellungsschritt wurden Aqua Purificata (Aug. Hedinger GmbH & Co., Stuttgart, Deutschland), Natriumbenzoat (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), Citronensäure (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), Saccharin-Natrium (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) und all-rac-alpha-Tocopherolacetat (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) in einem Rührbehälter vorgelegt, gelöst und homogenisiert. Nach einer Rührzeit von 60 Minuten wurde Hydroxypropylcellulose (IMCD Deutschland GmbH & Co.KG, Köln, Deutschland) zugegeben. Die Masse wurde für 120 Minuten gerührt bis die Hydroxypropylcellulose homogen verteilt war. Anschließend wurde Hydroxyethylcellulose (IMCD Deutschland GmbH & Co.KG, Köln, Deutschland) unter langsamer Zugabe in die Masse eingearbeitet und für 180 Minuten gerührt bis alles gelöst war. Titandioxid (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), Methyl-4-hydroxybenzoat (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), Propyl-4-hydroxybenzoat (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) und Aqua purificata wurden in einem separaten Behälter für 60 Minuten dispergiert und anschließend der Masse zugeführt. Reste im Behälter wurden mit Aqua purificata ausgespült. Zum Schluss wurde das Pfefferminzöl (Düllberg Koncentra GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) in die Masse eingearbeitet und der Ansatz wurde für ca. 180 Minuten gerührt, bis alle Bestandteile homogen verteilt waren. Aus der beschriebenen Herstellung resultierte eine gleichförmige, viskose, weißliche Masse, die bis zum Beschichten bei Raumtemperatur gelagert wurde und kurz vor der Beschichtung erneut aufgerührt wurde.

4.6.2 Herstellungsprozess der wirkstoffhaltigen Beschichtungsmasse

Der Herstellungsprozess der wirkstoffhaltigen Beschichtungsmasse fand ebenfalls unter konditionierten Produktionsbedingungen statt. Zuerst wurden Aqua purificata (Aug. Hedinger GmbH & Co., Stuttgart, Deutschland), Propylenglycol (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), Natriumbenzoat (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), Methyl-4-hydroxybenzoat (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), Propyl-4-hydroxybenzoat (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), Citronensäure (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland), Natriumdihydrogenphosphat (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) und all-rac-alpha-Tocopherolacetat (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) in einem Rührbehälter vorgelegt und für 120 Minuten gerührt, bis alle Stoffe vollständig gelöst und homogenisiert waren. In einem separaten Edelstahlgefäß wurde eine Suspension aus Fentanylcitrat und Aqua purificata angesetzt und über einen Trichter der Masse zugeführt. Reste im Edelstahlgefäß und im Trichter wurden mit Aqua purificata vollständig überführt. Die Masse wurde für 120 Minuten gerührt. In einem weiteren separaten Gefäß wurden Hydroxypropylcellulose (IMCD Deutschland GmbH & Co.KG, Köln, Deutschland), Hydroxyethylcellulose (IMCD Deutschland GmbH & Co.KG, Köln, Deutschland) und Polycarbophil (Lubrizol Advanced Materials Europe BVBA, Brüssel, Belgien) trocken gemischt und in den Rührbehälter zur Masse eingesaugt. Die Polymere wurden unter Erwärmen und Rühren gelöst. Die Rührzeit betrug 180 Minuten. Nach dem Lösen der Polymere wurde die Masse abgekühlt und Natriumcarboxymethylcellulose (IMCD Deutschland GmbH & Co.KG, Köln, Deutschland) wurde unter Rühren eingesaugt. Die Masse wurde so lange gerührt bis sich die Natriumcarboxymethylcellulose gelöst hatte. Natriumphosphat (Chemische Fabrik Budenheim KG, Budenheim, Deutschland), Natriumhydroxid (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) und Aqua purificata wurden aus einem separaten Behälter der Masse unter Rühren zugeführt. Die wirkstoffhaltige Masse wurde im Anschluss für 10 Stunden gerührt. Aus dem Herstellungsprozess resultierte eine viskose, gelbliche Masse, die ebenfalls wie die wirkstofffreie Beschichtungsmasse unter Raumtemperatur bis zum Beschichten gelagert wurde.

4.6.3 Beschichtungsprozess

Die Herstellung des dreischichtigen Laminates erfolgte in drei aufeinanderfolgenden Beschichtungsgängen. Die wirkstofffreie Deckschicht wurde dabei in zwei gleiche Schichten unterteilt. Die erste Schicht wurde auf eine Zwischenabdeckung beschichtet und getrocknet. Die zweite Schicht wurde hiernach über die getrocknete erste Schicht aufgetragen. Anschließend folgte die Beschichtung der wirkstoffhaltigen mucoadhäsiven Schicht auf die getrocknete Deckschicht.

Für den Beschichtungsprozess der wirkstofffreien, zweischichtigen Deckschicht und des wirkstoffhaltigen, dreischichtigen Gesamtlaminates wurde eine Beschichtungsanlage im Produktionsmaßstab (Olbrich GmbH, Bocholt, Deutschland) verwendet. Die Beschichtungen fanden unter konditionierten Raumbedingungen bei 25°C und 65% relativer Luftfeuchte statt. Der Trockenkanal der Beschichtungsanlage bestand aus fünf Trockenzonen mit einer Gesamtlänge von 20 m. Mit Hilfe von integrierten Luftdüsen konnte für jede einzelne Trockenkanalzone eine bestimmte Trocknungstemperatur eingestellt werden. Die zu beschichtende Masse wurde aus einem Rührbehälter unter Ausnutzung des hydrostatischen Drucks oder manuell in das Auftragswerk der Beschichtungsanlage eingeführt und auf eine entsprechende Folie oder im Falle der wirkstoffhaltigen Schicht auf die Deckschicht beschichtet. Das Auftragswerk bestand aus einer fixierten und einer freibeweglichen Walze, die es ermöglichten, dass verschiedene Spalteinstellungen zwischen den beiden Walzen eingestellt werden konnten, so dass die aufzutragende Menge der Masse variiert werden konnte. Mit Hilfe der einzustellenden Bahngeschwindigkeit konnte Einfluss auf die Verweilzeit der aufgetragenen Masse im Trockenkanal genommen werden und somit auf die Trocknung der Masse.

Die Bestandteile der wirkstofffreien und der wirkstoffhaltigen Schicht sind in Tabelle 4.6 aufgelistet.

Wirkstofffreie Deckschicht	Wirkstoffhaltige Schicht
Natriumbenzoat	Natriumbenzoat
Methyl-4-hydroxybenzoat	Methyl-4-hydroxybenzoat
Propyl-4-hydroxybenzoat	Propyl-4-hydroxybenzoat
Citronensäure	Citronensäure
All-rac-alpha-Tocopherolacetat	All-rac-alpha-Tocopherolacetat
Hydroxypropylcellulose	Hydroxypropylcellulose
Hydroxyethylcellulose	Hydroxyethylcellulose
Titandioxid	Natriumcarboxymethylcellulose
Saccharin-Natrium	Propylenglycol
Pfefferminzöl	Natriumdihydrogenphosphat
Aqua purificata	Natriumhydroxid
---	Natriumphosphat
---	Polycarbophil
---	Fentanylcitrat
---	Aqua purificata

Tabelle 4.6 Bestandteile der wirkstofffreien Deckschicht und der wirkstoffhaltigen mucoadhäsiven Schicht

4.6.3.1 Beschichtungsprozess der wirkstofffreien, zweischichtigen Deckschicht

Der Beschichtungsprozess der wirkstofffreien, zweischichtigen Deckschicht wurde in zwei aufeinanderfolgende Prozesse aufgeteilt. Im ersten Beschichtungsprozess wurde die wirkstofffreie Beschichtungsmasse auf eine 100 µm Polyethylenterephthalat (PET) Folie (Mitsubishi Polyester Film GmbH, Wiesbaden, Deutschland) beschichtet. Die PET Folie wurde derart in die Beschichtungsanlage eingezogen, dass die Innenseite der Folie gegen die Beschichtungsmasse geführt wurde. Die wirkstofffreie Masse wurde auf die Innenseite der PET Folie mit einer Bahngeschwindigkeit von 1,0 Meter pro Minute (m/min) beschichtet.

Im zweiten Beschichtungsprozess wurde die einschichtige Deckschicht derart in die Beschichtungsanlage eingeführt, so dass das Laminat gegen die aufzutragende wirkstofffreie Masse geführt wurde. Für die Untersuchungen zur Erstellung eines Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung der zweischichtigen Deckschicht, wurden im zweiten Beschichtungsprozess verschiedene Spalteinstellungen des Auftragswerks und verschiedene Bahngeschwindigkeiten eingestellt, um die Menge der aufzutragenden Masse und den Einfluss der Trocknung auf das Laminat zu variieren, um so verschiedene Restfeuchtwerten produzieren zu können. Für die Beschichtung der wirkstofffreien, zweischichtigen Deckschicht wurde das Temperaturprofil aus Tabelle 4.7 gewählt.

4.6.3.2 Beschichtungsprozess der wirkstoffhaltigen, mucoadhäsiven Schicht

Für den Beschichtungsprozess der wirkstoffhaltigen, mucoadhäsiven Schicht wurde das Laminat der wirkstofffreien, zweischichtigen Deckschicht derart in die Beschichtungsanlage eingeführt, dass die Deckschicht gegen die zu beschichtende wirkstoffhaltige Masse geführt wurde. Durch Variation der Spalteinstellungen am Auftragswerk wurden verschiedene Flächengewichte und damit einhergehend verschiedene Restfeuchtwerte und Fentanylcitratgehalte produziert. Für die Erstellung eines Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung wurde die Restfeuchte im Laminat neben der Variation der Spalteinstellungen auch durch Variation der Beschichtungsgeschwindigkeit variiert. Das Temperaturprofil der Trockenkanalzone wurde nach Tabelle 4.7 eingestellt.

Eine schematische Darstellung der verwendeten Beschichtungsanlage und des Beschichtungsprozesses ist in Abbildung 4.3 wiedergegeben.

Trockenkanalzone	Temperatur
Zone 1	70°C ± 3°C
Zone 2	85°C ± 3°C
Zone 3	85°C ± 3°C
Zone 4	85°C ± 3°C
Zone 5	70°C ± 3°C

Tabelle 4.7 Temperaturprofil der Trockenkanalzone der Beschichtungsanlage

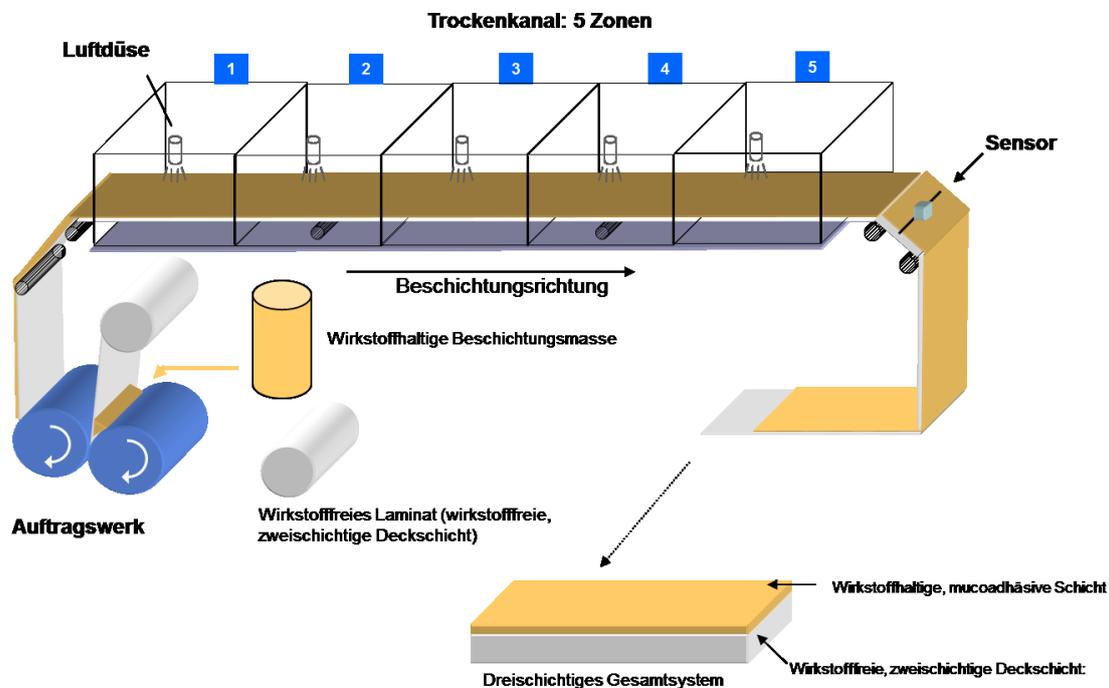


Abbildung 4.3 Schematische Darstellung der Beschichtungsanlage und des Beschichtungsprozesses des dreischichtigen Gesamtlaminates

4.6.4 Generierung von Kalibrierungsproben

Zur Erstellung von Kalibriermodellen wurde der Infrarot-Reflexionssensor von Honeywell am Ende der Trockenkanalzone 5 mit Hilfe einer Stahlkonstruktion in der Mitte des Laminates platziert. Der zur Messung notwendige externe diffuse Goldstandard wurde mittels einer Halterung hinter der zu beschichtenden PET Folie, unterhalb des Sensors platziert.

Für die Erstellung eines quantitativen Modells zur Restfeuchtebestimmung der zweischichtigen Deckschicht und für die Erstellung eines Modells zur quantitativen Bestimmung der Restfeuchte und des Fentanylcitratgehalts des dreischichtigen Gesamtlaminates, wurden jeweils 30 Spektren aus dem Beschichtungsprozess heraus aufgenommen. Da der Sensorspot nur 48 mm² groß war und die genaue Stelle des Spektrums bzw. des Sensorspots während einer Spektrumaufnahme auf dem Laminate nicht eindeutig zu erkennen bzw. zuzuordnen war, wurde für jede Spektrumaufnahme die in Abbildung 4.4 schematisch dargestellte und im folgenden beschriebene Probennahmeprozedur durchgeführt, um jedem Spektrum einen Restfeuchtewert bzw. Fentanylcitratgehalt zuordnen zu können:

Zum Zeitpunkt jeder Spektrumaufnahme wurde die Stellung des Sensors auf dem Laminate markiert. Aufgrund des Aufbaus des Sensors konnte davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der Spektrumaufnahme der Sensorspot sich in der Mitte der Markierung befand. Zur Probengewinnung wurde aus der Mitte der Markierung der Stellung des Sensors mit Hilfe einer runden Lochstanze eine 50 cm² große Probe gezogen, so dass diese den Sensorspot enthielt. Um den aufgenommenem Spektrum einen Restfeuchtewert zuordnen zu können, wurden zur Bestimmung der Restfeuchte aus der 50 cm² Probe drei Proben mit einem Mindestgewicht von je 20 mg gezogen und bis zum Zeitpunkt der analytischen

Auswertung einzeln in Glasvials dicht verschlossen gelagert. Der Mittelwert der Restfeuchte der drei Proben wurde dem aufgenommenen Spektrum als Restfeuchtwert zugeordnet. Zur Ermittlung der "wahren Restfeuchte" der gezogenen 90 Restfeuchteproben, wurden zur Blindwertbestimmung drei leere Glasvials gezogen und verschlossen, um die am konditionierten Produktionsort vorherrschende Luftfeuchtigkeit zu erfassen.

Parallel zum Probenzug zur Restfeuchtebestimmung wurden für die Erstellung eines quantitativen Modells zur Bestimmung des Fentanylcitratgehalts ebenfalls aus der 50 cm² Probe mittels eines Locheisens zehn 0,78 cm² große Proben gezogen. Gemäß der verwendeten HPLC Referenzmethode musste für jedes Spektrum eine gepoolte Probe von n=10 analysiert werden, um den Fentanylcitratgehalt zu ermitteln. Die gezogenen Proben wurden bis zum Zeitpunkt der analytischen Messung im Labor in einem vorgefertigten Packstoffbeutel aus Surlyn aufbewahrt. Der Mittelwert des Fentanylcitratgehalts der zehn Proben wurde dem aufgenommenen Spektrum als Wirkstoffgehalt zugeordnet.

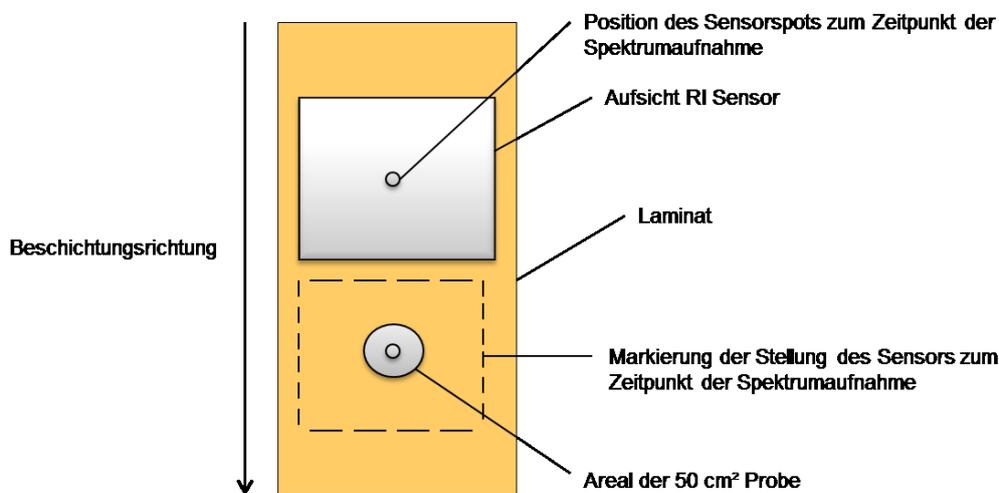


Abbildung 4.4 Prozedur der Probennahme

4.6.5 Generierung von Validierungsproben

Zur externen Validierung der ausgewählten Kalibriermodelle zur Restfeuchtebestimmung, wurden in einem zweiten unabhängigen Beschichtungsprozess wiederum durch Variation der Spalteinstellungen des Auftragswerks und durch Variation der Beschichtungsgeschwindigkeit Laminat mit unterschiedlichen Restfeuchtwerten produziert. Zur in-line Prozesskontrolle der Beschichtungsprozesse wurde das jeweilige Kalibriermodell in die Bedienoberfläche des Infrarot-Reflexionssensor hochgeladen. Anhand des Modells konnte vom Sensor für den zeitlichen Ablauf der Beschichtung im Sekundentakt ein Restfeuchtwert vorhergesagt werden. Die vorhergesagten Restfeuchtwerte wurden in einem Zeitprotokoll abgespeichert. Zur Überprüfung der vorhergesagten Restfeuchtwerte und zur Beurteilung der Vorhersagegenauigkeit der Modelle, wurden für jedes zu validierende Kalibriermodell insgesamt 30 Validierungsproben aus dem laufenden Beschichtungsprozess heraus gezogen. Die 30 Validierungsproben wurden gemäß der Probennahmeprozedur zur Gewinnung von Kalibrierungsproben gewonnen. Der Zeitpunkt jeder einzelnen Probennahme einer Validierungsprobe wurde dokumentiert. Um jeder der 30 gezogenen Validierungsproben einen Restfeuchtwert zuordnen zu können, wurden pro Validierungsprobe drei Proben mit einem Mindestgewicht von je 20 mg zur Ermittlung der Restfeuchte nach Karl-Fischer gezogen. Die gezogenen Proben wurden bis zum Zeitpunkt der analytischen Auswertung im Labor dicht verschlossen in Glasvials gelagert. Um die während der Beschichtung an der Beschichtungsanlage vorherrschende Luftfeuchtigkeit bei der Ermittlung der Restfeuchte der Validierungsproben zu berücksichtigen, wurden für die insgesamt 90 gezogenen Restfeuchteproben drei Blindwertproben gezogen. Der Mittelwert

der Restfeuchte der drei Proben wurde der Validierungsprobe als "wahre Restfeuchte" zugeordnet. Zur Beurteilung der Vorhersagegenauigkeit des Modells, wurde der zum Zeitpunkt der Probennahme im Zeitprotokoll dokumentierte vom Sensor vorhergesagte Restfeuchtwert mit dem Restfeuchtwert der gezogenen Validierungsprobe verglichen.

4.7 Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Nikotinbestimmung

4.7.1 Herstellungsprozess der wirkstoffhaltigen Beschichtungsmasse

Für die Erstellung eines quantitativen Modells zur Nikotinbestimmung und zur externen Validierung des Modells, wurde eine Beschichtungsmasse in zwei aufeinanderfolgenden Herstellungsschritten mit den Bestandteilen aus Tabelle 4.8 hergestellt.

Im ersten Herstellungsprozess wurde eine Vorlösung bestehend aus Aqua purificata (VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland), Natriumhydrogencarbonat (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) und Sucralose (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) hergestellt. Aqua purificata wurde portionsweise in ein transportables Edelstahlansatzgefäß vorgelegt und Natriumhydrogencarbonat wurde unter Rühren in das Ansatzgefäß quantitativ überführt. Nach dem Rührvorgang wurde Sucralose eingewogen und die Vorlösung wurde bis zum vollständigen Lösen der Einsatzstoffe gerührt.

Im zweiten Herstellungsprozess wurden für die Hauptlösung Ethanol (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) und Triethylcitrat (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) in ein Edelstahlrührgefäß überführt und gerührt. Anschließend wurde das Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (Evonik Industries AG, Essen, Deutschland) portionsweise über einen Trichter unter Rühren der Hauptlösung zugeführt. Nachdem das Polymer vollständig gelöst war, wurde das Pfefferminzaroma unter Rühren quantitativ dem Ansatz zugeführt. Die Vorlösung aus dem ersten Herstellungsschritt wurde über eine Schlauchpumpe zu dosiert. Nikotin (Siegfried AG, Zofingen, Schweiz) wurde in einem separaten Edelstahlbehälter eingewogen und unter Rühren dem Gesamtansatz zugeführt. Nach dem Rührvorgang wurde der Gesamtmasseansatz mit Stickstoff begast. Die Hälfte des produzierten Gesamtmasseansatzes wurde für die Erstellung eines quantitativen Modells verwendet. Der Rest der Masse wurde für die externe Validierung des Modells eingesetzt.

Bestandteile

Nikotin

Methacrylsäure-Ethylacrylat-
Copolymer 1:1, Typ A

Triethylcitrat

Pfefferminzaroma

Natriumhydrogencarbonat

Aqua purificata

Ethanol

Sucralose

Tabelle 4.8 Bestandteile der Beschichtungsmasse zur Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Nikotinbestimmung

4.7.2 Beschichtungsprozess

Für die Erstellung eines quantitativen Modells zur Nikotinbestimmung und für die externe Validierung des Modells wurden zwei unabhängige Lamine mit unterschiedlichen Flächengewichten hergestellt. In Korrelation zu den hergestellten Flächengewichten wurden unterschiedliche Nikotingehalte im Laminat erzielt. Der Beschichtungsprozess des einschichtigen Laminates wurde auf einer Beschichtungsanlage im Produktionsmaßstab (Olbrich GmbH, Bocholt, Deutschland) durchgeführt. Die Beschichtung fand unter konditionierten Raumbedingungen bei 25°C und 65% relativer Luftfeuchte statt. Der Trockenkanal der Beschichtungsanlage bestand aus vier Trockenzonen mit einer Gesamtlänge von 6 m. Mit Hilfe von integrierten Luftdüsen in den Trockenkanalonen 1-4 und Heizplatten in den ersten beiden Trockenkanalonen konnte für die Beschichtung ein vordefiniertes Trockenprofil eingestellt werden. Die zu beschichtende Masse wurde aus einem Edelstahlrührbehälter unter Ausnutzung des hydrostatischen Drucks in das Auftragswerk der Beschichtungsanlage gefördert. Das Auftragswerk bestand aus einer fixierten und einer freibeweglichen Walze, die es ermöglichten, dass verschiedene Spalteinstellungen zwischen den beiden Walzen eingestellt werden konnten, so dass die aufzutragende Menge der Masse variiert werden konnte. Zur Befüllung des Auftragswerks wurde die Masse über ein gerades Einlaufrohr in den Trog zwischen die beiden Walzen gefördert. Die Masse wurde mit einer Beschichtungsgeschwindigkeit von 1,6 m/min auf eine 100 µm Polyethylenterephthalat (PET) Folie (Mitsubishi Polyester Film GmbH, Wiesbaden, Deutschland) beschichtet. Die PET Folie wurde derart in die Beschichtungsanlage eingezogen, dass die Innenseite der Folie gegen die Beschichtungsmasse geführt wurde. Die einzelnen Trockenkanalonen und Heizplatten des Trockenkanals wurden auf das Trockenprofil aus Tabelle 4.9 eingestellt. Um verschiedene Flächengewichte und damit einhergehend verschiedene Nikotingehalte im Laminat zu produzieren, wurden verschiedene Spalteinstellung des Auftragswerks ausgewählt. Der Sensor wurde am Ende der Trockenzone 4 mit Hilfe einer Stahlkonstruktion in der Mitte des Laminates mit einem Abstand von 25 mm zur PET Folie positioniert. Der für die Messung notwendige externe diffuse Goldstandard wurde mit einer Halterung hinter der PET Folie befestigt. Abbildung 4.5 zeigt eine schematische Darstellung der verwendeten Beschichtungsanlage und die Position des Sensors.

	Temperatur
Trocknerzone 1 (Heizplatte 1+2)	50°C ± 3°C
Trocknerzone 2 (Heizplatte 3-5)	60°C ± 3°C
Trocknerzone 1 (Umluft)	50°C ± 3°C
Trocknerzone 2 (Umluft)	60°C ± 3°C
Trocknerzone 3 (Umluft)	70°C ± 3°C
Trocknerzone 4 (Umluft)	75°C ± 3°C

Tabelle 4.9 Temperaturprofil der Trockenkanalonen der Beschichtungsanlage zur Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Nikotinbestimmung

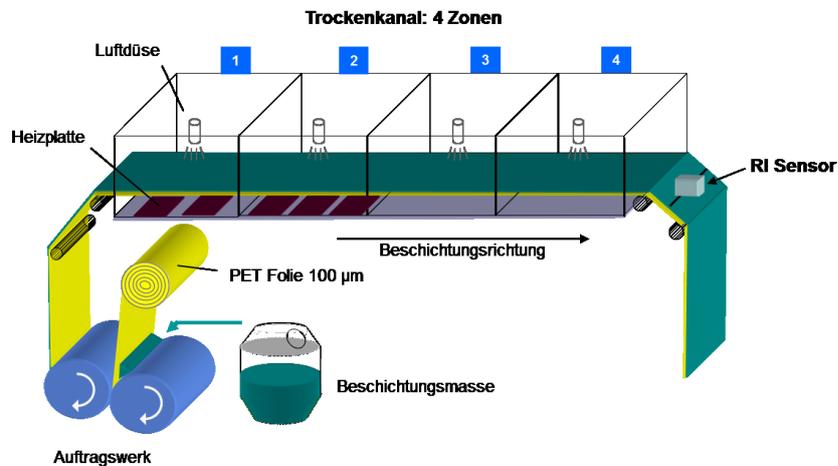


Abbildung 4.5 Schematische Darstellung der Beschichtungsanlage und der Position des Sensors

4.7.3 Generierung von Kalibrierungsproben

Zur Generierung von Kalibrierungsproben zur Erstellung eines quantitativen Modells, wurden sechs verschiedene Spalteinstellungen des Auftragswerks verwendet. Von jeder Spalteinstellung wurden fünf Echtzeitspektren aus dem Beschichtungsprozess heraus aufgenommen. Insgesamt wurden 30 Kalibrierungsspektren aufgenommen. Die Prozedur der Gewinnung der Kalibrierungsproben ist in Abbildung 4.6 wiedergegeben. Zum Zeitpunkt jeder Spektromaufnahme wurde die Stellung des Sensors auf dem Laminat markiert. Aufgrund der Positionierung und des Aufbaus des Sensors konnte davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der Spektromaufnahme der Sensorspot sich in der Mitte der Laminatmarkierung befand. Zur Gewinnung der Kalibrierungsproben wurde aus der Mitte der Markierung der Stellung des Sensors mit Hilfe einer runden Lochstanze eine 50 cm² große Probe gezogen, so dass diese den Sensorspot enthielt. Die Proben zur Nikotinbestimmung wurden aus der Mitte der 50 cm² Probe gezogen. Zur Nikotinbestimmung wurden mittels einer Stanzvorrichtung 6,51 cm² große Proben gezogen. Die Größe der Proben entsprach der benötigten Mindestgröße zur Bestimmung des Nikotingehalts gemäß der HPLC Referenz-Testmethode. Die Proben wurden im Anschluss an den Probenzug in vorgefertigte Dreirandsiegelbeutel aus Surlynpackstoff verpackt. Zur Bestimmung des Nikotingehaltes wurden die Proben aus den Beuteln genommen, gewogen und anschließend gemäß der Referenzgehaltsmethode via HPLC im Labor analysiert.

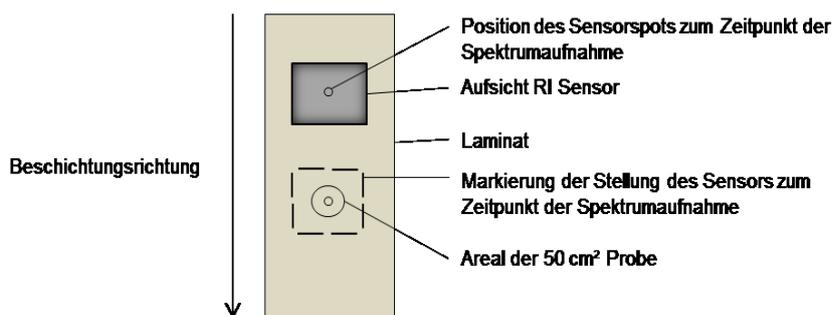


Abbildung 4.6 Prozedur der Gewinnung der Kalibrierungsproben zur Erstellung eines Modells zur Quantifizierung des Nikotingehalts

4.7.4 Generierung von Validierungsproben

Zur externen Validierung des ausgewählten Kalibriermodells wurde die Hälfte der hergestellten Beschichtungsmasse verwendet, um in einem zweiten Beschichtungsprozess ein von der Kalibrierung unabhängiges Laminat herzustellen (Abschnitt 4.7.1). Zur in-line Prozesskontrolle des Beschichtungsprozesses wurde wie bei der Kalibrierung der Sensor am Ende der Trockenkanalzone 4 in der Mitte des Laminates platziert. Das ausgewählte Kalibriermodell wurde in die Bedienoberfläche des Sensors geladen und es konnte auf Basis des Modells für den zeitlichen Ablauf der Beschichtung der Nikotingehalt des Laminates im Sekundentakt vorhergesagt werden. Die vorhergesagten Nikotingehalte wurden von der Bedienoberfläche des Sensors in einem Zeitprotokoll abgespeichert. Zur Überprüfung der vorhergesagten Nikotingehalte und zur Beurteilung der Vorhersagegenauigkeit des Modells wurden insgesamt 6 verschiedene Spalteinstellungen des Auftragswerks ausgewählt. Durch Variation der Spalteinstellungen wurde ein Laminat mit unterschiedlichen Flächengewichten und damit einhergehend unterschiedlichen Nikotingehalten produziert. Von jeder gewählten Spalteinstellung wurden 4 Validierungsproben aus dem laufenden Beschichtungsprozess gezogen. Der Zeitpunkt der Probennahme jeder einzelnen Validierungsprobe wurde dokumentiert. Die insgesamt 24 Validierungsproben wurden anhand der beschriebenen Prozedur in Abschnitt 4.7.3 und Abbildung 4.6 gewonnen. Jede Validierungsprobe wurde in einem vorgefertigten Dreirandsiegelbeutel aus Surlyn-Packstoff bis zum Zeitpunkt der Analyse verpackt. Zur Ermittlung der Vorhersagegenauigkeit des Modells wurden die durch die Referenzmethode ermittelten Nikotingehalte der Validierungsproben mit den anhand des Modells vorhergesagten Nikotingehalten aus dem Zeitprotokoll verglichen.

4.8 Herstellung von dexamethasonhaltigen oralen Filmen im Labormaßstab

Für die Untersuchungen zur Entwicklung einer prozessanalytischen Methode zur Quantifizierung von Dexamethason in oralen Filmen, wurden die verwendeten oralen Filme im Labormaßstab selbst hergestellt. Die oralen Filme setzten sich aus drei Bestandteilen zusammen. Als matrixbildende Komponenten wurde eine niedrig- und eine höherviskose Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, Harke Pharma GmbH, Mühlheim/Ruhr, Deutschland) verwendet, in die als Wirkstoff Dexamethason (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland) eingearbeitet wurde.

Die Herstellung der oralen Filme erfolgte chargenweise unter Anfertigung von insgesamt neun Chargen. Für die Herstellung der Chargen wurde zunächst eine Grundmischung von jeweils 8,5 g bestehend aus Dexamethason, niedrig- und höherviskoser HPMC angesetzt. In dieser Grundmischung wurde der Dexamethason-Anteil von Charge zu Charge so gewählt, dass daraus am Ende in den einzelnen getrockneten Filmen ein Dexamethason-Trockenanteil von 0,0 – 40,0% resultierte. Die Differenz zur Grundmischung bildeten jeweils in gleichen Teilen die niedrig- und höherviskoser HPMC.

Für den Herstellungsprozess der einzelnen Chargen wurden zunächst 41,5 g Wasser in einem Becherglas vorgelegt. Unter Rühren mit 800 Umdrehungen pro Minute (UpM) wurde zunächst Dexamethason eingearbeitet und für 5 Minuten homogenisiert. Anschließend wurde das Polymergemisch bei 1200 UpM zugegeben. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 600 UpM zurückgestellt und es wurde für 30 Minuten bei 600 UpM homogenisiert. Die hergestellten Massen wiesen alle mehrere Luftblasen auf und waren leicht aufgeschäumt. Die Massen wurden zur Entgasung für vier Tage dicht verschlossen gelagert. Die hergestellten dexamethasonhaltigen Massen wiesen eine weiße, mit zunehmendem Polymeranteil weiß-gelbliche Färbung auf. Die nur HPMC haltige Masse war durchgehend gelblich gefärbt.

Vor der Beschichtung wurden die entgasten Massen nochmals bei 150 UpM für eine Minute homogenisiert. Mit Hilfe eines 325 µm Erichsen Rakels wurden die Massen auf eine

transparente 100 µm Polyethylenterephthalat (PET) Folie (Mitsubishi Polyester Film GmbH, Wiesbaden, Deutschland) ausgestrichen. Die ausgestrichenen Massen wurden im Anschluss für 48 Stunden unter Raumtemperatur-Bedingungen getrocknet. Je höher der Polymeranteil in der Masse war, desto klarer war der getrocknete Film. Der nur HPMC haltige getrocknete Film war durchgehend transparent. Mit Hilfe einer Rondenstanze wurden für die spektroskopischen Untersuchungen 10 cm² große Proben aus den getrockneten Filmen gestanzt.

Die in Tabelle 4.10 angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen für die Gewichte der hergestellten 10 cm² Filme wurden an Hand von vier willkürlich ausgewählten Stanzlingen ermittelt. Der Dexamethasongehalt wurde aus dem ermittelten Gewicht des Films und der bekannten Zusammensetzung der Masse berechnet.

Masse	Zusammensetzung						Mittleres Gewicht pro Film mit Standardabweichung aus vier Filmen	
	Dexamethason		niedrigviskose HPMC		höherviskose HPMC		Gewicht Film [mg/10cm ²]	Anteil Dexamethason [mg/10cm ²]
	[g]	[%]	[g]	[%]	[g]	[%]		
1	3,40	40,0	2,55	30,00	2,55	30,00	32,2 ± 1,93	12,89 ± 0,77
2	2,98	35,0	2,76	32,50	2,76	32,50	33,4 ± 0,92	11,68 ± 0,32
3	2,55	30,0	2,98	35,00	2,98	35,00	35,0 ± 1,27	10,49 ± 0,38
4	2,13	25,0	3,19	37,50	3,19	37,50	33,0 ± 1,43	8,25 ± 0,36
5	1,70	20,0	3,40	40,00	3,40	40,00	35,4 ± 0,46	7,08 ± 0,09
6	1,28	15,0	3,61	42,50	3,61	42,50	35,4 ± 0,92	5,31 ± 0,14
7	0,85	10,0	3,83	45,00	3,83	45,00	34,6 ± 1,23	3,46 ± 0,12
8	0,43	5,0	4,04	47,50	4,04	47,50	33,9 ± 0,80	1,70 ± 0,04
9	0,00	0,0	4,25	50,00	4,25	50,00	34,3 ± 1,59	0 ± 0

Tabelle 4.10 Die für die spektroskopischen Untersuchungen hergestellten Massen und die daraus resultierenden Dexamethasongehalte pro 10 cm² Film

4.9 Herstellung von rizatriptanbenzoathaltigen oralen Filmen im Labormaßstab

Die für die Untersuchungen verwendeten oralen Filme zur Entwicklung eines quantitativen Modells zur Bestimmung von Rizatriptanbenzoat wurden im Labormaßstab selbst hergestellt und setzten sich aus drei Bestandteilen zusammen. Als matrixbildende Komponenten wurden Hydroxypropylcellulose (HPC) (IMCD Deutschland GmbH & Co.KG, Köln, Deutschland) und ein 60:40 Copolymer aus N-vinyl-2-pyrrolidon (VP) und Vinylacetat (VA) (Ashland Inc., Covington, USA) verwendet, in die als Wirkstoff Rizatriptanbenzoat (Mylan Laboratories Limited, Hyderabad, Indien) eingearbeitet wurde. Als Lösemittel wurde Methylethylketon (Stockmeier Chemie GmbH & Co. KG, Dillenburg, Deutschland) verwendet.

Die Herstellung der oralen Filme erfolgte unter Anfertigung von insgesamt fünf rizatriptanbenzoathaltigen Chargen und einer rein polymerhaltigen Charge. Für den Herstellungsprozess der einzelnen Chargen wurden zunächst 100,0 g Methylethylketon in einem Becherglas vorgelegt. Unter Rühren bei 450 Umdrehungen pro Minute (UpM) wurde Rizatriptanbenzoat eingearbeitet und für 3 Minuten suspendiert. Im Anschluss wurde das Polymergemisch bei 600 UpM eingerührt. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 650 UpM erhöht und der Ansatz wurde für 15 Minuten homogenisiert. Aufgrund der Blasenbildung wurden die hergestellten Chargen zur Entgasung dicht verschlossen für 3 Stunden gelagert. Die hergestellten Massen wiesen eine weiße, mit zunehmendem Polymeranteil transparente Farbe auf. Die nur Hydroxypropylcellulose und Copolymer haltige Masse war durchgehend transparent. Tabelle 4.11 zeigt die Zusammensetzung der sechs hergestellten Chargen.

Vor der Beschichtung wurden die entgasten Massen nochmals bei 50 UpM für eine Minute aufgerührt. Mit Hilfe eines 800 µm Erichsen Rakels wurden die Massen auf die silikonisierte Seite eines mit Polyethylen beschichteten Papiers 120 g/m² beschichtet (Loparex, Apeldoorn, Niederlande). Die ausgestrichenen Massen wurden im Anschluss für 10 Minuten bei 60°C in einem Trockenschrank getrocknet. Je höher der Polymeranteil in der Masse war, desto heller war der getrocknete Film. Der nur HPC und Copolymer haltige getrocknete Film der Masse 6 war durchgehend transparent und sehr spröde. Mit Hilfe einer Rondenstanze wurden für die spektroskopischen Untersuchungen 10 cm² große Filme aus den getrockneten Laminaten der rizatriptanbenzoathaltigen Massen gestanzt. Der HPC und Copolymer haltige Film der Masse 6 konnte aufgrund der Sprödigkeit nicht aufgestanzt werden.

Die in Tabelle 4.11 angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen für die Gewichte der hergestellten 10 cm² Filme wurden an Hand von vier willkürlich ausgewählten Stanzlingen ermittelt. Der Rizatriptanbenzoatgehalt wurde aus dem ermittelten Gewicht des Films und der bekannten Zusammensetzung der Masse berechnet.

Masse	Zusammensetzung						Mittleres Gewicht pro Film mit Standardabweichung aus vier Filmen	
	Rizatriptanbenzoat		HPC		VP/VA Copolymer		Gewicht Film [mg/10cm ²]	Anteil Rizatriptanbenzoat [mg/10cm ²]
	[g]	[%]	[g]	[%]	[g]	[%]		
1	1,00	6,25	10,00	62,50	5,00	31,25	46,9 ± 4,39	2,93 ± 0,27
2	1,50	9,38	9,75	60,94	4,75	29,69	64,0 ± 7,20	6,00 ± 0,67
3	2,00	12,50	9,50	59,38	4,50	28,13	65,3 ± 5,55	8,16 ± 0,69
4	2,50	15,63	9,25	57,81	4,25	26,56	67,9 ± 4,26	10,61 ± 0,67
5	3,00	18,75	9,00	56,25	4,00	25,00	66,2 ± 5,06	12,41 ± 0,95
6	0,00	0,00	10,50	65,60	5,50	34,40	n.v.	n.v.

Tabelle 4.11 Die für die spektroskopischen Untersuchungen hergestellten Massen und die daraus resultierenden Rizatriptanbenzoatgehalte pro 10 cm² Film. Aufgrund der Sprödigkeit des getrockneten Films der Masse 6 konnten keine 10 cm² Filme ausgestanzt werden.

5 Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur in-line Prozesskontrolle von Beschichtungsprozessen von oralen Filmen

5.1 Quantifizierung der Restfeuchte und des Fentanylcitratgehalts während der Beschichtung eines dreischichtigen Laminates

5.1.1 Spektroskopische Voruntersuchungen

Bevor ein Model zur quantitativen Bestimmung der Restfeuchte und des Wirkstoffs Fentanylcitrat erstellt werden konnte, wurde in einer Machbarkeitsstudie [69] zunächst untersucht, ob Fentanylcitrat (Strukturformel siehe Abbildung 5.1) charakteristische Absorptionsbanden im untersuchten Wellenlängenbereich von 1600-4100 nm aufweist und ob Wasser gemäß den Wellenlängenangaben aus der Literatur bestimmt werden kann. Notwendige Kriterien dafür sind Variationen der aufgenommenen Spektren, die auf Unterschiede des Wirkstoffgehaltes und der Restfeuchte zurückzuführen sind.

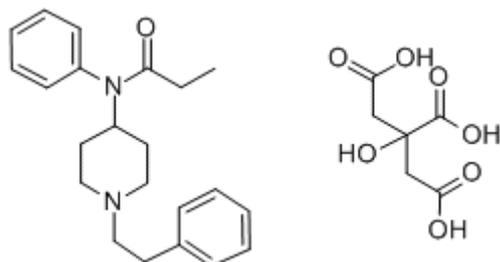


Abbildung 5.1 Strukturformel Fentanylcitrat

Um einen Überblick über eventuelle Absorptionsbanden des Wirkstoffs Fentanylcitrat im untersuchten Wellenlängenbereich zu erhalten und zur Identifizierung der charakteristischen Wasserbanden, wurde unter Produktionsbedingungen das wirkstoffhaltige Gesamtlaminat durch Einstellung von verschiedenen Spalteinstellungen des Auftragswerks mit einer Beschichtungsgeschwindigkeit von 0,8 m/min auf der Beschichtungsanlage hergestellt. Einhergehend mit der Variation des Flächengewichtes konnten verschiedene Restfeuchtegehalte und Fentanylcitratgehalte im Laminat generiert werden. Der Infrarot-Reflexionssensor von Honeywell wurde am Ende der Trockenkanalzone 5 mit Hilfe einer Stahlkonstruktion in der Mitte des Laminates platziert. Der zur Messung notwendige externe diffuse Goldstandard wurde mittels einer Halterung hinter der zu beschichtenden PET Folie, unterhalb des Sensors platziert. Insgesamt wurden 19 Spektren für die spektroskopischen Voruntersuchungen aus der laufenden Beschichtung aufgenommen.

In Tabelle 5.1 sind die produzierten Restfeuchtwerte und die Fentanylcitratgehalte der aufgenommenen 19 Spektren aufgeführt.

Spektrum	Restfeuchte [%]				Fentanylcitrat- gehalt [mg/cm ²]
	Einzelwert	Einzelwert	Einzelwert	Mittelwert	
1	8,42	8,63	8,77	8,61	0,397
2	8,64	8,81	9,00	8,82	0,398
3	8,91	8,86	8,62	8,80	0,397
4	9,01	9,00	9,20	9,07	0,421
5	9,17	9,07	8,97	9,07	0,427
6	8,94	8,86	8,98	8,93	0,422
7	8,91	8,79	8,94	8,88	0,424
8	8,81	8,73	8,92	8,82	0,357
9	8,26	8,38	8,63	8,42	0,374

10	8,63	8,80	8,80	8,74	0,374
11	8,88	8,84	8,89	8,87	0,382
12	8,81	8,68	8,82	8,77	0,379
13	8,20	8,53	8,44	8,39	0,366
14	8,71	8,61	8,70	8,67	0,376
15	8,87	8,72	8,69	8,76	0,390
16	8,86	8,71	8,83	8,80	0,385
17	9,38	9,55	9,32	9,42	0,400
18	8,89	9,06	8,91	8,95	0,399
19	8,81	8,78	8,67	8,75	0,401

Tabelle 5.1 Restfeuchtewerte und Fentanylcitratgehalte der aufgenommenen Spektren für die spektroskopische Voruntersuchung

Für die spektroskopischen Voruntersuchungen wurden die aufgenommenen Spektren zur besseren Analyse mit der multiplikativen Streukorrektur (MSC) vorbehandelt, um etwaige Streueffekte innerhalb der Spektren bedingt durch die Spektrumaufnahme während des laufenden Beschichtungsprozesses zu minimieren. Um die Absorptionsbanden des Wassers im untersuchten Wellenlängenbereich von 1600-4100 nm zu identifizieren, wurde anhand der Restfeuchtewerte der Spektren mittels der Auswertesoftware RIS Chemom Model ein Modell basierend auf dem PLS1-Algorithmus und einem PLS-Faktor erstellt und die Regressionskoeffizienten des PLS-Faktors für den Wellenlängenbereich von 1600-4100 nm bestimmt. Die berechneten Regressionskoeffizienten sind in Abbildung 5.2 graphisch dargestellt. Demnach befinden sich charakteristische Absorptionsbanden des Wassers innerhalb der untersuchten Spektren bei 1974 und 2643 nm. Diese sind auf die Kombinationsschwingung der O-H Valenz- und der H-O-H Deformationsschwingung (ν O-H + δ O-H) und auf die O-H Valenzschwingung (ν O-H) zurückzuführen [20, 70-72].

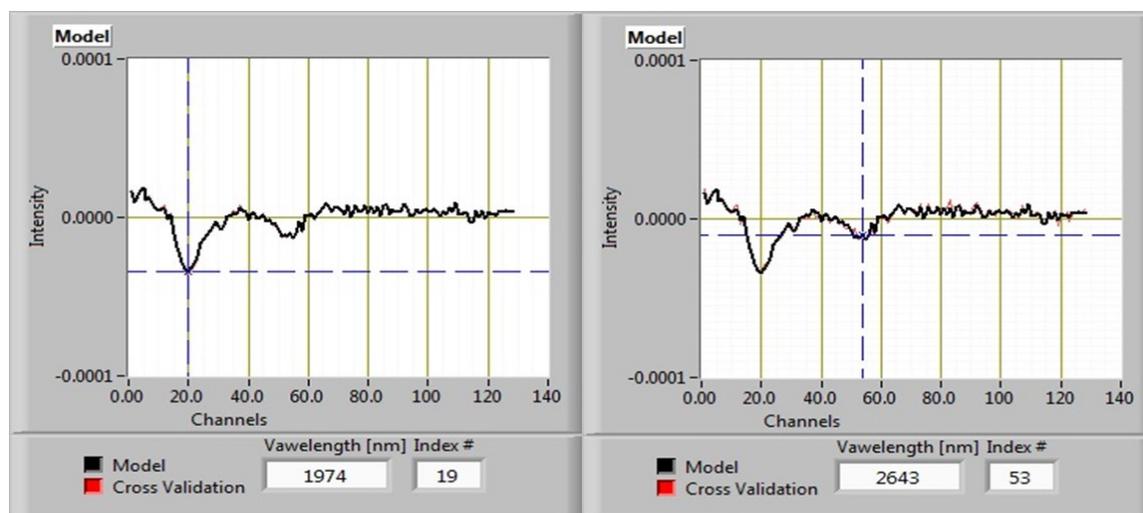


Abbildung 5.2 Regressionskoeffizienten des ersten PLS-Faktors der 19 MSC Spektren bezüglich der Restfeuchtewerte der Spektren zur spektroskopischen Voruntersuchung

Abbildung 5.3 zeigt einen Ausschnitt der aufgenommenen 19 Spektren bezüglich der Wasserabsorptionsbanden bei 1974 nm (Kanal 19) und 2643 nm (Kanal 53). Von der Auswertesoftware RIS Chemom Model wird der Wellenlängenbereich von 1600-4100 nm auf der X-Achse als Wellenkanal 1-127 angezeigt. Ein Wellenkanal entspricht demnach 19,69 nm. Auf der Y-Achse ist die vom Sensor gemessene Intensität des diffus reflektierten Lichtes vom untersuchten Laminat als relative Intensität angegeben. Spektren mit einem niedrigen Restfeuchtegehalt sind blau, Spektren mit einem hohen Restfeuchtegehalt rot markiert. Anhand der Spektren ist zu erkennen, dass mit zunehmendem Restfeuchtegehalt die

gemessene diffus reflektierte Lichtintensität vermindert wird. Die Spektren zeigen eindeutige Änderungen auf, die mit dem Restfeuchtegehalt korrelieren. Somit verfügt die Infrarot-Reflexionsspektroskopie über die Grundvoraussetzungen für die quantitative Bestimmung des Restfeuchtegehaltes.

Die Auswertung des Versuches zeigt, dass der spektrale Bereich von 1600-2880 nm charakteristisch für die Bestimmung der Restfeuchte ist. Aufgrund des Ergebnisses kann davon ausgegangen werden, dass die Restfeuchte mittels des Infrarot-Reflexionssensors quantitativ in der zweischichtigen Deckschicht und im dreischichtigen Gesamtlaminat bestimmt werden kann.

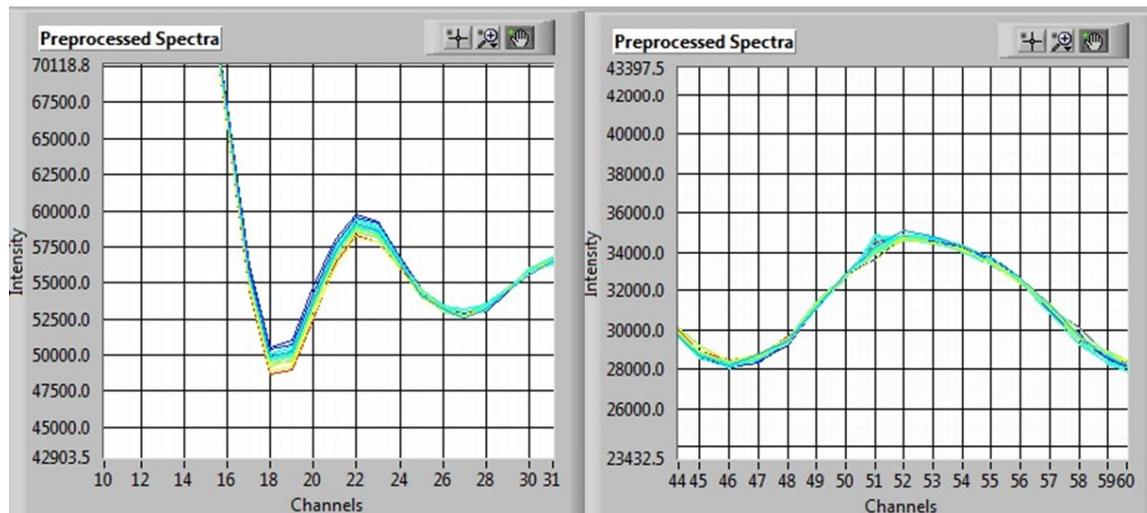


Abbildung 5.3 Ausschnitt der 19 MSC Spektren für die spektroskopische Voruntersuchung bezüglich der Wasserabsorptionsbanden bei 1974 nm (Kanal 19) und 2643 nm (Kanal 53)

Zur Überprüfung der quantitativen Bestimmbarkeit von Fentanylcitrat wurde wie bei der Restfeuchte anhand der Wirkstoffgehalte der aufgenommenen Spektren versucht, charakteristische Absorptionsbanden im untersuchten Wellenlängenbereich zu identifizieren. Auch hier wurde ein Modell basierend auf dem PLS1-Algorithmus mit einem PLS-Faktor erstellt. Die Regressionskoeffizienten des PLS-Faktors wurden für den Bereich von 1600-4100 nm bestimmt. Wie in Abbildung 5.4 zu sehen ist, wurde im spektralen Bereich von 1974 nm eine minimale Absorptionsbande identifiziert. Diese beruht allerdings auf der O-H Kombinationsschwingung des Wassers und ist auf die steigenden Restfeuchtwerte der Spektren in diesem spektralen Bereich zurückzuführen [20, 70-72]. Auch durch Erhöhung der Anzahl der PLS-Faktoren konnten keine charakteristischen Absorptionsbanden identifiziert werden. Aufgrund der geringen Wirkstoffkonzentration von $0,393 \text{ mg/cm}^2 \pm 0,02 \text{ mg/cm}^2$ muss davon ausgegangen werden, dass die Absorptionsbanden des Fentanylcitrats aufgrund der starken Absorptionsbanden des Wassers nicht detektiert werden konnten oder von diesen überlagert wurden.

Der spektroskopische Voruntersuchung zeigte, dass neben der ermittelten O-H Kombinationsschwingung des Wassers keine Absorptionsbanden im Bereich von 1600-4100 nm identifiziert werden konnten, die auf den Wirkstoff Fentanylcitrat zurückzuführen sind.

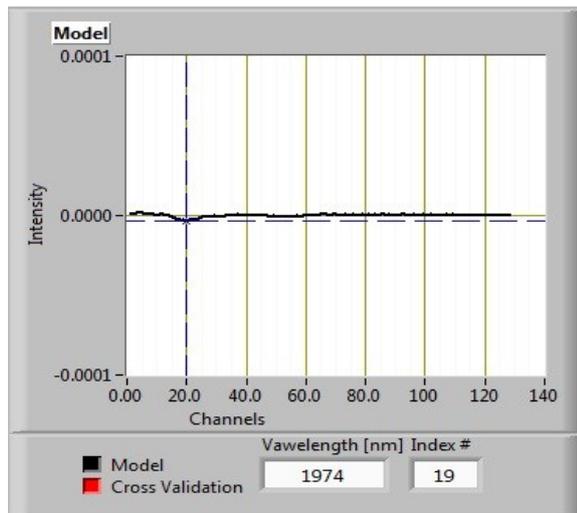


Abbildung 5.4 Regressionskoeffizienten des ersten PLS-Faktors der 19 MSC Spektren bezüglich des Fentanylcitratgehaltes der Spektren zur spektroskopischen Voruntersuchung

Wegen der nicht Bestimmbarkeit von Fentanylcitrat wurde für die folgenden Versuche zur Erstellung eines quantitativen Modells zur Restfeuchtebestimmung des Gesamtlaminates aufgrund des Kostenfaktors und der Arbeitssicherheit auf den Wirkstoff Fentanylcitrat verzichtet.

Anzumerken ist, dass präzise Angaben von Absorptionsbanden im NIR-Bereich generell schwierig sind, aufgrund der Überlappungsmöglichkeit von Absorptionsbanden und der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen. Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen führt zu einer Verschiebung von Absorptionsbanden zu höheren Wellenlängen. Eine Abnahme von Wasserstoffbrückenbindungen bedingt durch Verdünnungen oder höheren Temperaturen führt zu einer Verschiebung von Absorptionsbanden zu niedrigeren Wellenlängen. Verschiebungen von bis zu 50 nm sind möglich [70].

5.1.2 Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung der wirkstofffreien Deckschicht

5.1.2.1 Erstellung und Vergleich von Kalibriermodellen

Zur Erstellung eines Kalibriermodells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung der zweischichtigen Deckschicht wurde durch Variation der Spalteinstellungen des Auftragswerks und durch Variation der Beschichtungsgeschwindigkeit ein Laminat mit unterschiedlichen Restfeuchtwerten produziert. Insgesamt wurden 30 Spektren aus dem Beschichtungsprozess heraus aufgenommen.

Tabelle 5.2 listet die gewählten Beschichtungsparameter und die daraus resultierende Restfeuchtwerte der 30 Kalibrierungsspektren auf.

Kalibrierungs-spektrum	Bahngeschwindigkeit [m/min]	Spalteinstellung [μm]	Restfeuchte [%]			
			Einzelwert	Einzelwert	Einzelwert	Mittelwert
1	0,7	810	7,00	6,81	6,96	6,92
2	0,7	810	6,94	6,78	6,69	6,80
3	0,7	810	6,88	6,73	6,72	6,78
4	0,7	810	6,50	6,50	6,37	6,46
5	0,7	810	6,51	6,56	6,32	6,46
6	0,7	830	7,70	7,65	7,41	7,59
7	0,7	830	7,37	6,94	7,12	7,14
8	0,7	830	7,05	6,84	6,96	6,95
9	0,7	830	7,01	7,01	6,96	6,99
10	0,7	860	8,57	8,19	8,39	8,38
11	0,7	860	7,97	8,22	8,01	8,07
12	0,7	860	8,34	7,83	8,00	8,06
13	0,7	860	7,96	7,85	7,65	7,82
14	0,7	890	9,13	9,07	8,86	9,02
15	0,7	890	9,31	9,27	9,11	9,23
16	0,7	890	9,16	8,88	8,90	8,98
17	0,7	890	9,90	9,72	9,56	9,73
18	0,7	920	9,81	9,55	9,84	9,73
19	0,7	920	9,90	9,99	9,65	9,85
20	0,7	920	10,67	10,22	10,41	10,43
21	0,7	920	10,05	9,73	9,42	9,73
22	0,7 – 0,6	860	6,84	6,71	6,46	6,67
23	0,7 – 0,6	860	6,25	5,96	6,00	6,07
24	0,6	860	5,56	5,58	5,62	5,59
25	0,6	860	5,22	4,99	5,12	5,11
26	0,6	860	4,81	4,90	4,79	4,83
27	0,8	860	9,69	9,00	9,08	9,26
28	0,8	860	9,87	9,74	9,25	9,62
29	0,8	860	10,27	9,86	10,02	10,05
30	0,8	860	10,64	10,65	10,28	10,52

Tabelle 5.2 Beschichtungsparameter und daraus resultierende Restfeuchtwerte der Kalibrierungsspektren der zweischichtigen Deckschicht

Für die Modellerstellung zur quantitativen Restfeuchtebestimmung wurden verschiedene Spektrendatenvorbehandlungen verwendet. Als Datenvorbehandlung wurde die erste Ableitung (1st), die multiplikative Streukorrektur (MSC) sowie die Kombination aus diesen beiden Vorbehandlungsmethoden verwendet. Des Weiteren wurde ein Modell ohne jede

Spektraldatenvorbehandlung generiert. Als Wellenlängenbereich wurde der Bereich von 1600-4100 nm und der Bereich von 1600-2880 nm gewählt.

Insgesamt wurden mit Hilfe der Kalibrierungsspektren zehn Kalibriermodelle basierend auf dem PLS1-Algorithmus erstellt. Zur Beurteilung der Qualität der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Modelle wurde für jedes Modell eine interne Kreuzvalidierung durchgeführt. Die Spektren wurden dazu in fünf Validierungssegmente mit je sechs Kalibrierungsspektren eingeteilt. Die Qualität der Kalibriermodelle wurde anhand der ermittelten Standardfehler SEC und SECV sowie der Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2CV beurteilt. Die Suffixe C und CV stehen hierbei für die Parameter der Kalibrierung und der internen Kreuzvalidierung (siehe Abschnitt 3.2.4.2.). Tabelle 5.3 zeigt die Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle.

Modell Nummer	Daten-vorbehandlung	Spektraler Bereich [nm]	SEC [%]	SECV [%]	R^2C	R^2CV	Anzahl der PLS-Faktoren
1	keine	1600-4100	0,416	0,441	0,936	0,926	1
2	keine	1600-2880	0,422	0,438	0,934	0,926	1
3	MSC	1600-4100	0,196	0,210	0,986	0,983	1
4	MSC	1600-2880	0,187	0,193	0,987	0,986	1
5	1st	1600-4100	0,245	0,275	0,978	0,971	1
6	1st	1600-2880	0,257	0,283	0,975	0,969	1
7	1st+MSC	1600-4100	0,219	0,224	0,982	0,981	1
8	1st+MSC	1600-2880	0,227	0,264	0,981	0,973	1
9	MSC + 1st	1600-4100	0,209	0,229	0,984	0,980	1
10	MSC + 1st	1600-2880	0,221	0,246	0,982	0,977	1

Tabelle 5.3 Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht

Für die Erstellung der Kalibriermodelle zur quantitativen Restfeuchtebestimmung war unabhängig von der ausgewählten Datenvorbehandlung und dem ausgewählten Wellenlängenbereich nur ein PLS-Faktor notwendig. Dies ist auf die ausgeprägten, charakteristischen Absorptionsbanden des Wassers zurückzuführen. Anhand der ermittelten Parameter ist zu erkennen, dass jedes Modell mit dem Wellenlängenbereich von 1600-2880 nm gegenüber dem Modell mit 1600-4100 nm bessere Vorhersageparameter aufwies. Durch die Limitierung des Wellenlängenbereichs auf den Bereich der charakteristischen Absorptionsbanden des Wassers konnten somit eventuelle Störgrößen in der Vorhersage der Restfeuchte minimiert und die Vorhersagegenauigkeit verbessert werden. Das Kalibriermodell Nummer 4 mit der Datenvorbehandlung MSC und dem spektralen Bereich von 1600-2880 nm zeigte die beste Vorhersagegenauigkeit. Die Standardfehler SEC und SECV mit 0,187 % und 0,193 % waren am kleinsten, die Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2CV mit 0,987 und 0,986 waren ebenfalls die besten.

Tabelle 5.4 zeigt exemplarisch die Vorhersageergebnisse der 30 Kalibrierungsspektren für das Kalibrierungsmodell Nummer 4. Die Mittelwerte der Restfeuchtwerte ermittelt mit der Referenzmethode Karl-Fischer, werden als "wahre Restfeuchtwerte" aufgeführt. Anhand der ermittelten Abweichung zwischen "wahrer Restfeuchte" und "vorhergesagter Restfeuchte" wurde der Standardfehler SEC berechnet.

Kalibrierungs-spektrum	Wahre Restfeuchte y [%]	Vorhergesagte Restfeuchte y_i [%]	Abweichung $y-y_i$ [%]
1	6,92	6,81	0,12
2	6,80	7,05	-0,25
3	6,78	6,94	-0,17

4	6,46	6,43	0,03
5	6,46	6,30	0,17
6	7,59	7,63	-0,04
7	7,14	6,95	0,20
8	6,95	6,85	0,10
9	6,99	7,12	-0,13
10	8,38	8,42	-0,04
11	8,07	8,36	-0,29
12	8,06	8,34	-0,28
13	7,82	8,09	-0,27
14	9,02	9,06	-0,04
15	9,23	9,01	0,22
16	8,98	8,99	-0,01
17	9,73	9,62	0,11
18	9,73	9,49	0,24
19	9,85	9,91	-0,06
20	10,43	10,50	-0,07
21	9,73	9,68	0,05
22	6,67	6,78	-0,11
23	6,07	6,18	-0,11
24	5,59	5,24	0,34
25	5,11	4,86	0,25
26	4,83	5,12	-0,29
27	9,26	9,41	-0,15
28	9,62	9,27	0,35
29	10,05	10,06	-0,01
30	10,52	10,38	0,14

SEC 0,187

Tabelle 5.4 Vorhersageergebnisse der Kalibrierungsspektren. Vergleich der wahren Restfeuchte mit der vorhergesagten Restfeuchte für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht

In Abbildung 5.5 sind die Abweichungen zwischen “wahrer Restfeuchte“ und “vorhergesagter Restfeuchte“ graphisch wiedergegeben. Die höchste Abweichung betrug 0,35% (Kalibrierungsspektrum 28), die niedrigste -0,29% (Kalibrierungsspektrum 11 und 26). Abbildung 5.6 gibt das ermittelte Bestimmtheitsmaß R^2C von 0,987 graphisch wieder.

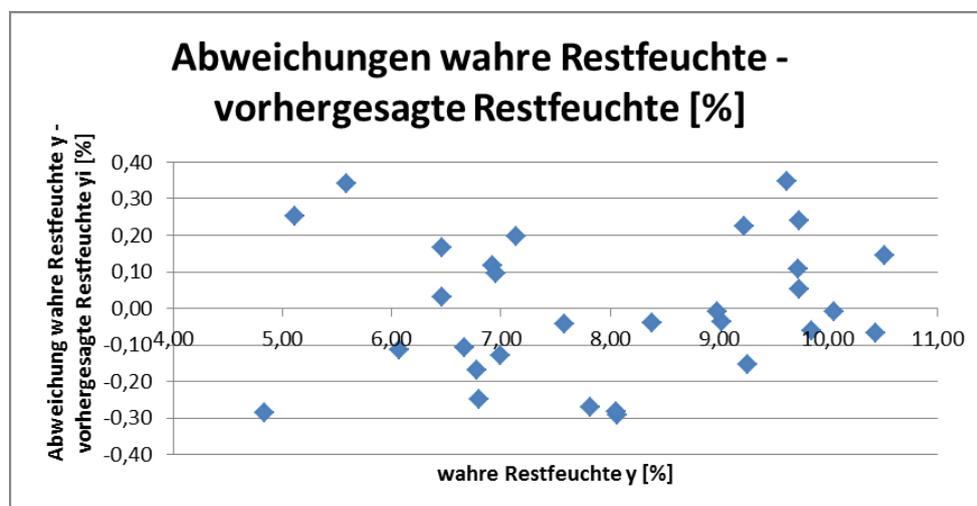


Abbildung 5.5 Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht

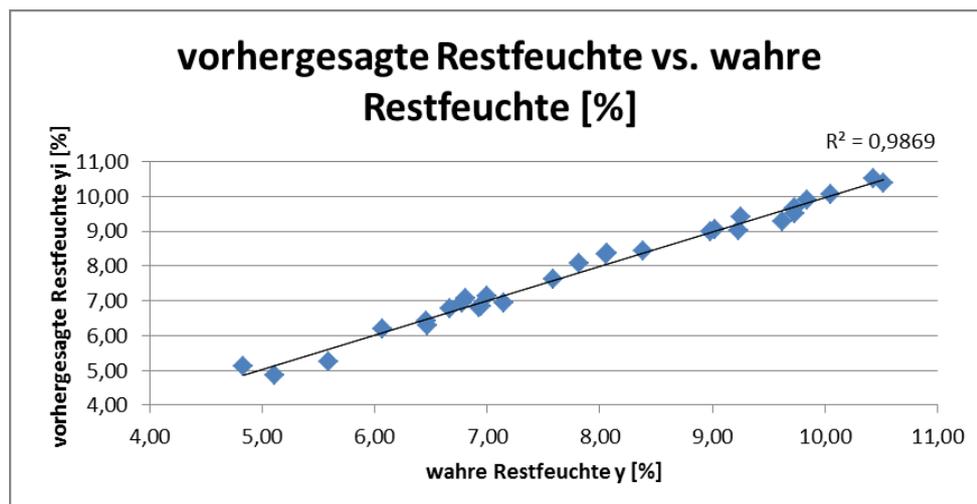


Abbildung 5.6 Bestimmtheitsmaß R^2 des Kalibriermodells Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht

Neben den genannten Parametern der Vorhersagegenauigkeit wurde auch die erklärte Varianz der X-Daten (spektrale Daten) und der Y-Daten (analytische Daten) des ersten PLS-Faktors der erstellten Kalibriermodelle betrachtet, welche in Tabelle 5.5 zu finden sind. Das Kalibriermodell Nummer 4 wies das beste Verhältnis zwischen der erklärten Varianz der X- und Y-Daten auf. Die erklärte Varianz der X-Daten betrug 92,6%, die erklärte Varianz der Y-Daten 98,7%. Wie die Regressionskoeffizienten des ersten PLS-Faktors des Modells Nummer 4 zeigen (Abbildung 5.7), konnte durch den ersten PLS-Faktor die charakteristische Absorptionsbande des Wassers bei 1974 nm gemäß der spektroskopischen Untersuchung exakt wiedergegeben werden. Die identifizierte Absorptionsbande bei 2663 nm weicht gegenüber der Absorptionsbande von 2643 nm aus der Voruntersuchung um 20 nm ab. Wie bereits in Abschnitt 5.1.1 erwähnt, sind präzise Angaben von Absorptionsbanden im NIR-Bereich generell schwierig, aufgrund der Überlappungsmöglichkeit von Absorptionsbanden und der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen.

Modell Nummer	Daten-vorbehandlung	Spektraler Bereich [nm]	Erklärte Varianz der X-Daten (spektrale Daten)	Erklärte Varianz Y-Daten (analytische Daten)
1	keine	1600-4100	99,3	93,6
2	keine	1600-2880	99,2	93,4
3	MSC	1600-4100	88,1	98,6
4	MSC	1600-2880	92,6	98,7
5	1st	1600-4100	67,8	97,8
6	1st	1600-2880	75,4	97,5
7	1st+MSC	1600-4100	85,3	98,2
8	1st+MSC	1600-2880	90,6	98,1
9	MSC + 1st	1600-4100	85,1	98,4
10	MSC + 1st	1600-2880	89,8	98,2

Tabelle 5.5 Erklärte Varianz der X-Daten und der Y-Daten des ersten PLS-Faktors der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht

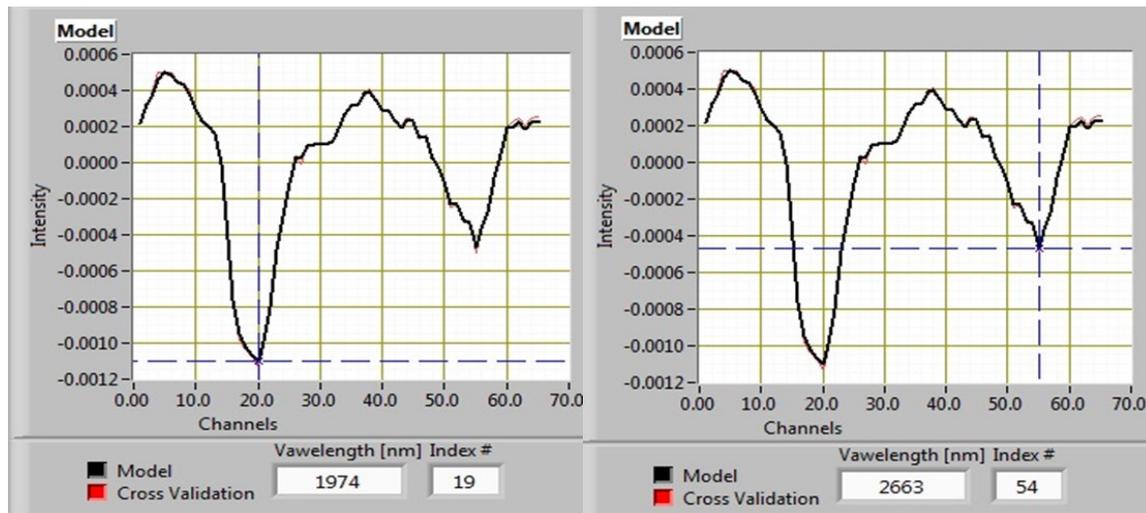


Abbildung 5.7 Regressionskoeffizienten des ersten PLS Faktors des Kalibriermodells Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht

Wie bei der spektroskopischen Voruntersuchung wurden die 30 Kalibrierungsspektren des Modells Nummer 4 im Wellenlängenbereich von 1600-2880 nm (Wellenkanal 1-65) hinsichtlich ihres Informationsgehalts zur Restfeuchte analysiert. In Abbildung 5.8 sind Spektren mit einer hohen Restfeuchte rot markiert, Spektren mit einer niedrigen Restfeuchte sind blau markiert. Wie die Abbildung zeigt, konnte durch die Vorbehandlung der Spektren mit der multiplikativen Streukorrektur (MSC) die Variation der Spektren bezüglich der Restfeuchtwerte eindeutig sichtbar gemacht werden. Die Kalibrierungsspektren weisen demnach eindeutig Variationen auf, die auf den Restfeuchtwert zurückzuführen sind.

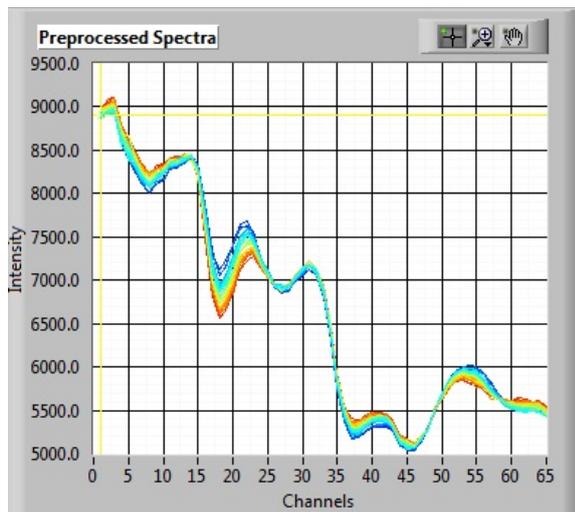


Abbildung 5.8 Kalibrierungsspektren des Modells Nummer 4 im Wellenlängenbereich von 1600-2880 nm (Wellenkanal 1-65) zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht

Da Kalibriermodell Nummer 4 neben den besten Parametern der Vorhersagegenauigkeit und auch das beste Verhältnis zwischen der erklärten Varianz der X- und Y-Daten aufwies, wurde das Modell für eine externe Validierung durch eine separate, unabhängige Beschichtung ausgewählt.

5.1.2.2 Externe Validierung des Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung

Bei der externen Validierung des Modells Nummer 4 wurde in einem zweiten, unabhängigen Beschichtungsprozess wiederum durch Variation der Spalteinstellungen des Auftragswerks und durch Variation der Beschichtungsgeschwindigkeit ein Laminat mit unterschiedlichen Restfeuchtwerten produziert. Der Infrarot-Reflexionssensor wurde für die externe Validierung ebenfalls am Ende der Trockenkanalzone 5 in der Mitte des Laminates platziert.

Tabelle 5.6 enthält die Beschichtungsparameter der 30 Validierungsproben und die Vorhersageergebnisse der externen Validierung. Die Mittelwerte der Restfeuchtwerte bestimmt mit der Referenzmethode werden als "wahre Restfeuchte" bezeichnet, die vom Modell Nummer 4 vorhergesagte Restfeuchtwerte werden als "vorhergesagte Restfeuchte" aufgeführt.

Validierungs-probe	Bahngeschw. [m/min]	Spalteinstellung [μm]	Wahre Restfeuchte y [%]	Vorhergesagte Restfeuchte y_i [%]	Abweichung $y-y_i$ [%]
1	0,7	790	6,51	6,70	-0,19
2	0,7	790	6,48	6,44	0,04
3	0,7	790	6,31	6,09	0,22
4	0,7	790	6,28	5,95	0,34
5	0,7	790	6,29	6,16	0,13
6	0,7	790	7,24	7,38	-0,14
7	0,7	790	6,61	6,56	0,05
8	0,7	810	6,87	7,07	-0,20
9	0,7	810	6,55	6,54	0,01
10	0,7	810	6,72	6,68	0,03
11	0,7	810	6,69	6,76	-0,06
12	0,7	810	7,63	7,78	-0,15
13	0,7	830	7,64	8,05	-0,40
14	0,7	830	7,51	7,65	-0,15
15	0,7	830	7,34	7,56	-0,22
16	0,7	830	7,77	8,00	-0,22
17	0,7	850	8,06	8,35	-0,29
18	0,7	850	7,85	8,14	-0,29
19	0,7	850	7,73	8,05	-0,32
20	0,7	850	7,74	7,88	-0,14
21	0,7	880	8,53	8,90	-0,37
22	0,7	880	9,01	9,18	-0,17
23	0,7	880	8,95	9,16	-0,21
24	0,7	880	8,76	8,90	-0,14
25	0,6	860	5,44	5,28	0,16
26	0,6	860	5,33	5,25	0,08
27	0,6	860	5,73	5,66	0,07
28	0,6	860	5,47	5,58	-0,11
29	0,6-0,8	860	8,66	8,86	-0,20
30	0,6-0,8	860	10,39	10,10	0,29
				SEP	0,191
				SEC	0,187
				SECV	0,193

Tabelle 5.6 Beschichtungsparameter der Validierungsproben und Vorhersageergebnisse der externen Validierung für das Kalibrierungsmodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht

Zur Beurteilung der Qualität der Vorhersagegenauigkeit wurde auch hier aus den Abweichungen aus wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte der Standardfehler SEP bestimmt. Das Suffix P steht hier für die externe Validierung. Der Standardfehler SEP betrug 0,191% und ist mit den ermittelten Standardfehlern aus der Kalibrierung und internen Kreuzvalidierung mit SEC 0,187% und SECV 0,193% in der Größenordnung vergleichbar. Das Bestimmtheitsmaß R^2P betrug 0,981 (siehe Abbildung 5.9).

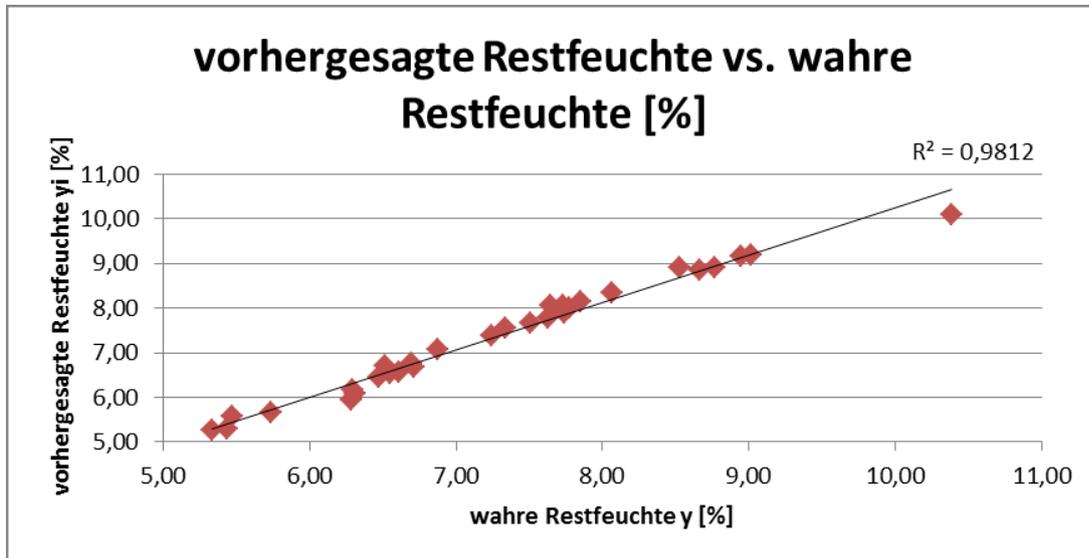


Abbildung 5.9 Bestimmtheitsmaß R^2P der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht

Abbildung 5.10 vergleicht die Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte ermittelt aus der Kalibrierung und der externen Validierung. Für die Kalibrierung betrug die höchste Abweichung 0,35% und die niedrigste -0,29% (Kalibrierungsspektren 28, 11 und 26). Die höchste Abweichung der externen Validierung betrug 0,34%, die niedrigste -0,40% (Validierungsproben 4 und 13). Wie anhand der Abbildung zu sehen ist, weichen die ermittelten Abweichungen der Kalibrierung und der externen Validierung nicht signifikant voneinander ab.

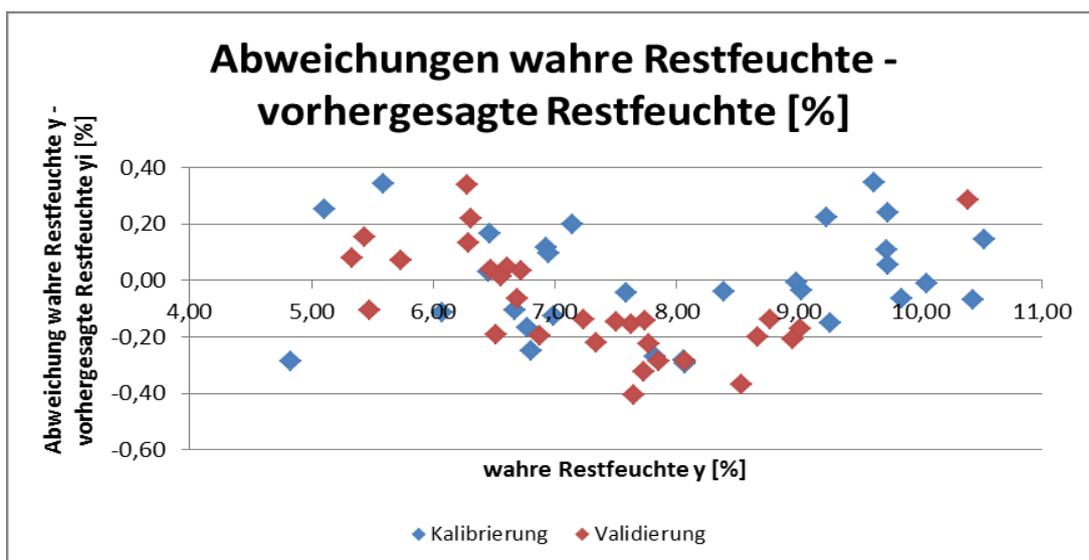


Abbildung 5.10 Vergleich der Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte aus der Kalibrierung und der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht

5.1.3 Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung des dreischichtigen Gesamtlaminates

5.1.3.1 Erstellung und Vergleich von Kalibriermodellen

Tabelle 5.7 listet die gewählten Beschichtungsparameter und die daraus resultierenden Restfeuchtwerte der Kalibrierungsspektren für das dreischichtige Gesamtlaminat auf.

Kalibrierungs-spektrum	Bahngeschwindigkeit [m/min]	Spalteinstellung [µm]	Restfeuchte [%]			
			Einzelwert	Einzelwert	Einzelwert	Mittelwert
1	0,8	950	8,61	8,53	8,82	8,65
2	0,8	950	8,90	8,68	8,53	8,70
3	0,8	950	8,75	8,71	8,68	8,71
4	0,8	950	8,96	8,85	8,82	8,88
5	0,8	880	8,14	8,13	7,87	8,05
6	0,8	880	8,14	8,01	8,05	8,07
7	0,8	880	8,14	8,15	8,12	8,14
8	0,8	880	8,25	8,04	8,12	8,14
9	0,8	800	7,76	7,80	7,68	7,75
10	0,8	800	7,83	7,74	7,53	7,70
11	0,8	800	7,63	7,51	7,65	7,60
12	0,8	800	7,75	7,66	7,67	7,69
13	0,8	890	8,66	8,48	8,49	8,54
14	0,8	890	9,07	8,82	8,84	8,91
15	0,8 – 0,9	890	9,29	9,39	9,22	9,30
16	0,8 – 0,9	890	9,34	8,95	8,87	9,05
17	0,8 – 0,9	890	8,61	8,51	8,43	8,52
18	0,9 – 0,7	890	7,78	7,73	7,74	7,75
19	0,9 – 0,7	890	7,50	7,45	7,23	7,39
20	0,9 – 0,7	890	7,64	7,54	7,46	7,55
21	0,7 – 1,0	890	8,69	8,58	8,49	8,59
22	0,7 – 1,0	890	9,79	9,57	9,49	9,62
23	0,7 – 1,0	890	10,42	10,46	10,22	10,37
24	1,0	890	10,09	9,86	9,93	9,96
25	1,0	890	10,21	10,15	10,12	10,16
26	1,0	890	10,05	9,95	9,94	9,98
27	1,0 – 0,9	890	9,51	9,42	9,17	9,37
28	0,9	890	9,18	9,16	9,04	9,13
29	0,9	890	9,49	9,23	9,24	9,32
30	0,9	890	9,61	9,58	9,50	9,56

Tabelle 5.7 Beschichtungsparameter und daraus resultierende Restfeuchtwerte der Kalibrierungsspektren des dreischichtigen Gesamtlaminates

Für die Erstellung eines Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung wurde wie auch bei der Deckschicht die erste Ableitung (1st), die multiplikative Streukorrektur (MSC) sowie deren Kombination als Vorbehandlungsmethode gewählt. Des Weiteren wurde auch hier ein Modell ohne jede Spektrendatenvorbehandlung generiert. Als Wellenlängenbereich wurde der Bereich von 1600-4100 nm und der Bereich von 1600-2880 nm gewählt.

Insgesamt wurden mit Hilfe der Kalibrierungsspektren zehn Kalibriermodelle basierend auf dem PLS1-Algorithmus erstellt. Zur Beurteilung der Qualität der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Modelle wurde für jedes Modell eine interne Kreuzvalidierung durchgeführt. Die Spektren wurden dazu in fünf Validierungssegmente mit je sechs Kalibrierungsspektren eingeteilt. Die Qualität der Kalibriermodelle wurde anhand der ermittelten Standardfehler

SEC und SECV sowie der Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2CV beurteilt. Tabelle 5.8 zeigt die Parameter der erstellten Kalibriermodelle.

Modell Nummer	Daten-vorbehandlung	Spektraler Bereich [nm]	SEC [%]	SECV [%]	R^2C	R^2CV	Anzahl der PLS-Faktoren
1	keine	1600-4100	0,257	0,287	0,908	0,882	1
2	keine	1600-2880	0,262	0,266	0,905	0,898	1
3	MSC	1600-4100	0,130	0,136	0,977	0,974	1
4	MSC	1600-2880	0,103	0,106	0,985	0,983	1
5	1st	1600-4100	0,162	0,186	0,964	0,958	1
6	1st	1600-2880	0,154	0,178	0,967	0,956	1
7	1st+MSC	1600-4100	0,111	0,123	0,983	0,979	1
8	1st+MSC	1600-2880	0,110	0,116	0,983	0,981	1
9	MSC + 1st	1600-4100	0,133	0,154	0,975	0,967	1
10	MSC + 1st	1600-2880	0,123	0,132	0,979	0,976	1

Tabelle 5.8 Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

Für die Erstellung der Kalibriermodelle war wie auch bei der Deckschicht unabhängig von der ausgewählten Datenvorbehandlung und dem ausgewählten Wellenlängenbereich nur ein PLS-Faktor notwendig. Auch hier wiesen die Modelle mit dem Wellenlängenbereich von 1600-2880 nm bessere Vorhersageparameter auf. Das Kalibriermodell Nummer 4 mit der Datenvorbehandlung MSC und dem spektralen Bereich von 1600-2880 nm zeigte wie bei der Deckschicht die beste Vorhersagegenauigkeit. Die Standardfehler SEC und SECV mit 0,103 % und 0,106 % waren am kleinsten, die Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2CV mit 0,985 und 0,983 waren ebenfalls die besten.

Tabelle 5.9 zeigt die Vorhersageergebnisse der 30 Kalibrierungsspektren für das Kalibrierungsmodell Nummer 4 und den berechneten Standardfehler SEC.

Kalibrierungs-spektrum	Wahre Restfeuchte y [%]	Vorhergesagte Restfeuchte y_i [%]	Abweichung $y-y_i$ [%]
1	8,65	8,48	0,18
2	8,70	8,66	0,04
3	8,71	8,81	-0,10
4	8,88	8,91	-0,04
5	8,05	8,12	-0,07
6	8,07	8,01	0,06
7	8,14	8,22	-0,08
8	8,14	7,88	0,26
9	7,75	7,60	0,15
10	7,70	7,65	0,05
11	7,60	7,48	0,12
12	7,69	7,78	-0,09
13	8,54	8,60	-0,05
14	8,91	8,87	0,04
15	9,30	9,22	0,08
16	9,05	9,23	-0,18
17	8,52	8,46	0,06
18	7,75	7,85	-0,10
19	7,39	7,55	-0,15
20	7,55	7,65	-0,10
21	8,59	8,73	-0,15
22	9,62	9,59	0,03

23	10,37	10,30	0,07
24	9,96	9,87	0,09
25	10,16	10,12	0,04
26	9,98	9,97	0,01
27	9,37	9,39	-0,02
28	9,13	9,20	-0,08
29	9,32	9,35	-0,03
30	9,56	9,61	-0,05

SEC 0,103

Tabelle 5.9 Vorhersageergebnisse der Kalibrierungsspektren. Vergleich der wahren Restfeuchte mit der vorhergesagten Restfeuchte für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

In Abbildung 5.11 sind die ermittelten Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte graphisch wiedergegeben. Die höchste Abweichung betrug 0,26% (Kalibrierungsspektrum 8), die niedrigste -0,18% (Kalibrierungsspektrum 16). Das Bestimmtheitsmaß R^2C betrug 0,985 (Abbildung 5.12).

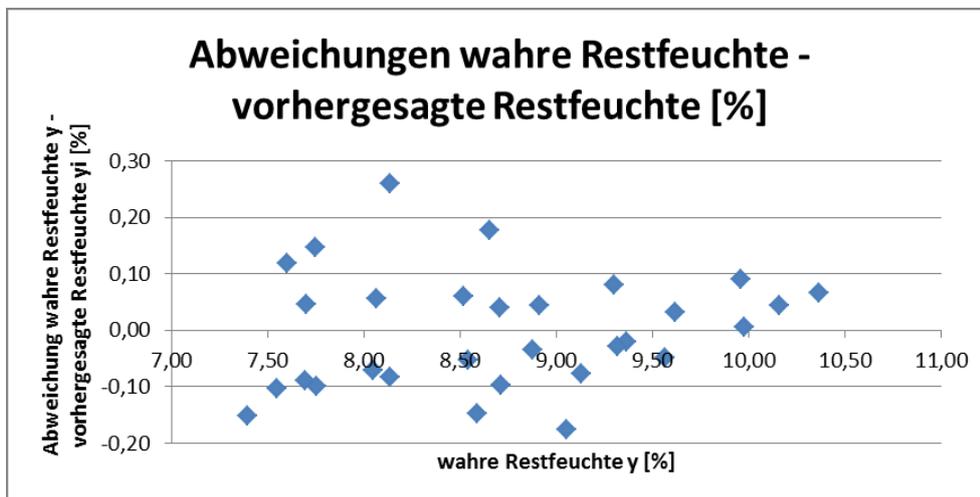


Abbildung 5.11 Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

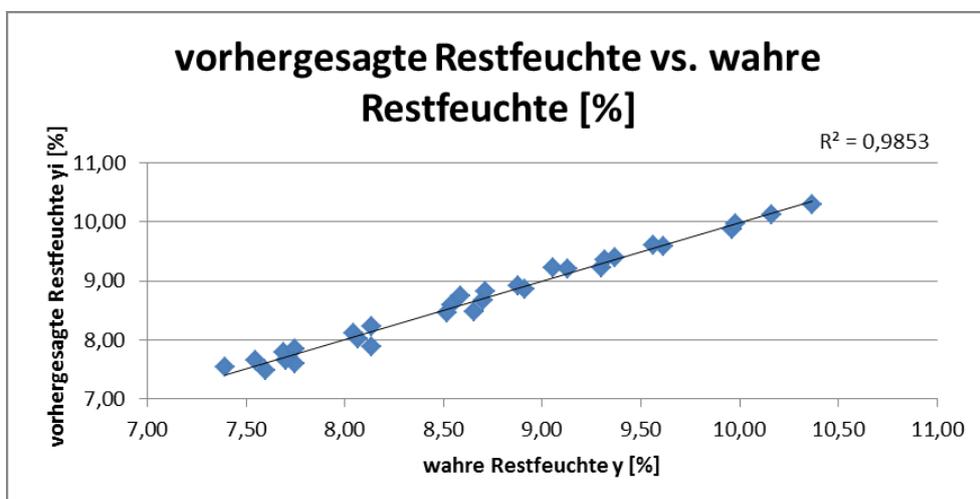


Abbildung 5.12 Bestimmtheitsmaß R^2C des Kalibriermodells Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

Wie auch bei der Entwicklung eines Modells zur Quantifizierung der Restfeuchte in der wirkstofffreien Deckschicht wurden die erklärten Varianzen der X-Daten und der Y-Daten des ersten PLS-Faktors der erstellten Kalibriermodelle begutachtet, welche in Tabelle 5.10 zu sehen sind. Auch hier zeigte das Kalibriermodell Nummer 4 mit MSC als Datenvorbehandlung gegenüber den anderen Kalibriermodellen das beste Verhältnis zwischen erklärter Varianz der X- und der Y-Daten. Die erklärte Varianz der X-Daten und der Y-Daten betrug 78,3% und 98,5%. Kalibriermodelle Nummer 1 und 2 ohne Datenvorbehandlung zeigten zwar für die erklärte Varianz der X-Daten mit 98,7 % das beste Gesamtergebnis, konnten aber aufgrund ihrer Standardfehler SEC und SECV und ihrer Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2CV in ihrer Vorhersagegenauigkeit nicht überzeugen (Tabelle 5.8).

Modell Nummer	Daten-vorbehandlung	Spektraler Bereich [nm]	Erklärte Varianz der X-Daten (spektrale Daten)	Erklärte Varianz Y-Daten (analytische Daten)
1	keine	1600-4100	98,7	90,8
2	keine	1600-2880	98,7	90,5
3	MSC	1600-4100	69,6	97,7
4	MSC	1600-2880	78,3	98,5
5	1st	1600-4100	38,8	96,4
6	1st	1600-2880	49,8	96,7
7	1st+MSC	1600-4100	59,4	98,3
8	1st+MSC	1600-2880	70,9	98,3
9	MSC + 1st	1600-4100	60,3	97,5
10	MSC + 1st	1600-2880	70,3	97,9

Tabelle 5.10 Erklärte Varianz der X-Daten und der Y-Daten des ersten PLS-Faktors der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

Wie die Regressionskoeffizienten aus Abbildung 5.13 zeigen, konnten auch bei diesem Modell durch den ersten PLS-Faktor die charakteristischen Absorptionsbanden des Wassers bei 1974 und 2663 nm wiedergegeben werden. Auch hier ist festzuhalten, dass die identifizierte Absorptionsbande des Wassers im mittleren Infrarotbereich bei 2663 nm gegenüber der identifizierten Absorptionsbande aus den spektroskopischen Voruntersuchungen bei 2643 nm um 20 nm abweicht. Aufgrund der guten Ergebnisse zur Vorhersagegenauigkeit wurde Kalibriermodell Nummer 4 mit MSC als Datenvorbehandlung für eine externe Validierung durch einen unabhängigen Beschichtungsprozess ausgewählt.

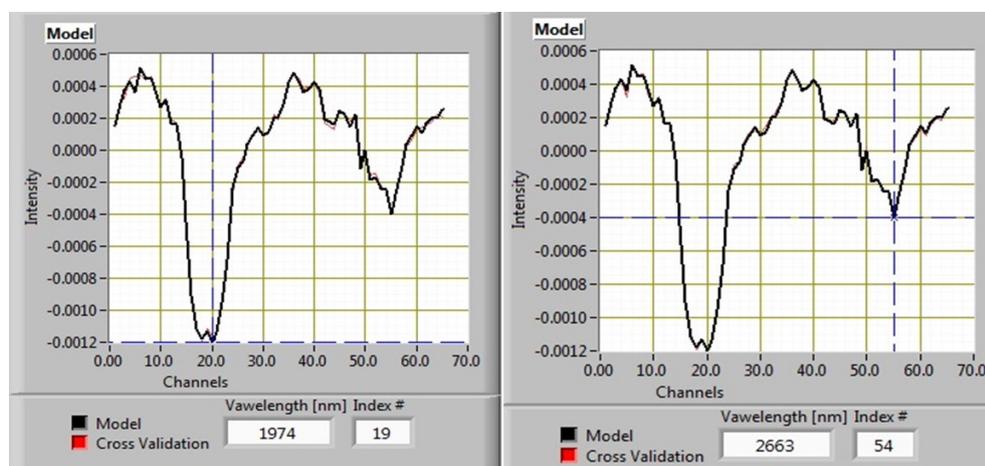


Abbildung 5.13 Regressionskoeffizienten des ersten PLS Faktors des Kalibriermodells Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

5.1.3.2 Externe Validierung des Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung

Bei der externen Validierung des Modells Nummer 4 wurde gemäß der Validierung des Modells zur Restfeuchtebestimmung der wirkstofffreien Deckschicht ein Laminat mit unterschiedlichen Restfeuchtwerten produziert.

Die Beschichtungsparameter der 30 Validierungsproben und die Vorhersageergebnisse der externen Validierung sind in Tabelle 5.11 zu sehen.

Validierungs-probe	Bahngeschw. [m/min]	Spalteinstellung [μm]	Wahre Restfeuchte y [%]	Vorhergesagte Restfeuchte y_i [%]	Abweichung $y-y_i$ [%]
1	0,8	950	9,04	8,48	0,55
2	0,8	950	8,94	8,58	0,36
3	0,8	950	9,06	8,72	0,33
4	0,8	890	8,42	8,03	0,39
5	0,8	890	8,28	7,88	0,40
6	0,8	890	8,43	7,86	0,57
7	0,8	890	8,34	8,13	0,21
8	0,8	890	8,47	8,13	0,34
9	0,8	880	8,20	7,91	0,29
10	0,8	880	8,32	7,90	0,42
11	0,8	880	8,32	7,87	0,45
12	0,8	880	8,40	7,97	0,43
13	0,8	850	8,25	7,69	0,56
14	0,8	850	8,26	7,59	0,67
15	0,8	850	8,23	7,94	0,30
16	0,8	850	8,02	7,61	0,41
17	0,8	850	7,86	7,65	0,21
18	0,8	820	7,66	7,39	0,27
19	0,8	820	7,70	7,46	0,24
20	0,8	820	7,74	7,49	0,25
21	0,8	820	7,96	7,39	0,57
22	0,8	800	7,69	7,06	0,62
23	0,8	800	7,63	7,19	0,45
24	0,8	800	7,65	6,99	0,66
25	0,8	860	7,83	7,46	0,37
26	0,8	860	7,96	7,59	0,37
27	0,8	860	8,22	7,71	0,51
28	0,8	860	8,27	7,81	0,45
29	0,8	860	8,13	7,58	0,55
30	0,8	860	8,20	7,59	0,61
				<i>BIAS</i>	0,427
				<i>SEP</i>	0,135
				<i>SEC</i>	0,103
				<i>SECV</i>	0,109

Tabelle 5.11 Beschichtungsparameter der Validierungsproben und Vorhersageergebnisse der externen Validierung für das Kalibrierungsmodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

Aufgrund eines Aussetzens des Analysengerätes konnten die 90 Proben zur Restfeuchtebestimmung und die drei gezogenen Blindwerte nicht am gleichen Tag der Beschichtung im Labor analysiert werden. Die Proben zur Restfeuchtebestimmung und auch

die Proben zur Blindwertbestimmung standen aufgrund eines Feiertages für über 48 Stunden unter Raumtemperaturbedingungen im Analysengerät.

Der Vergleich zwischen der "wahren Restfeuchten" mit der vom Modell Nummer 4 "vorhergesagten Restfeuchte" zeigte eine systematische Abweichung die auch in Abbildung 5.14 graphisch zu erkennen ist. Der SEP betrug 0,135 % und zeigte eine deutliche Abweichung zum SEC 0,103 % und zum SECV 0,109 %. Der ermittelte BIAS betrug 0,427 %.

Durch die verzögerte Analyse der Restfeuchteproben einhergehend mit einer Standzeit von über 48 Stunden unter Raumtemperaturbedingungen im Labor, kam es vermutlich zu einer Veränderung der Restfeuchte der gezogenen Proben und der Blindwerte. Die mit der Referenzmethode ermittelten Werte entsprachen so nicht mehr dem Ausgangszustand. Aufgrund des Ergebnisses wurden weitere Versuche zur Evaluierung des Einflusses der Standzeit und der Lagerbedingung auf die Blindwertbestimmung und die Proben geplant. Des Weiteren musste die externe Validierung des Modells wiederholt werden.

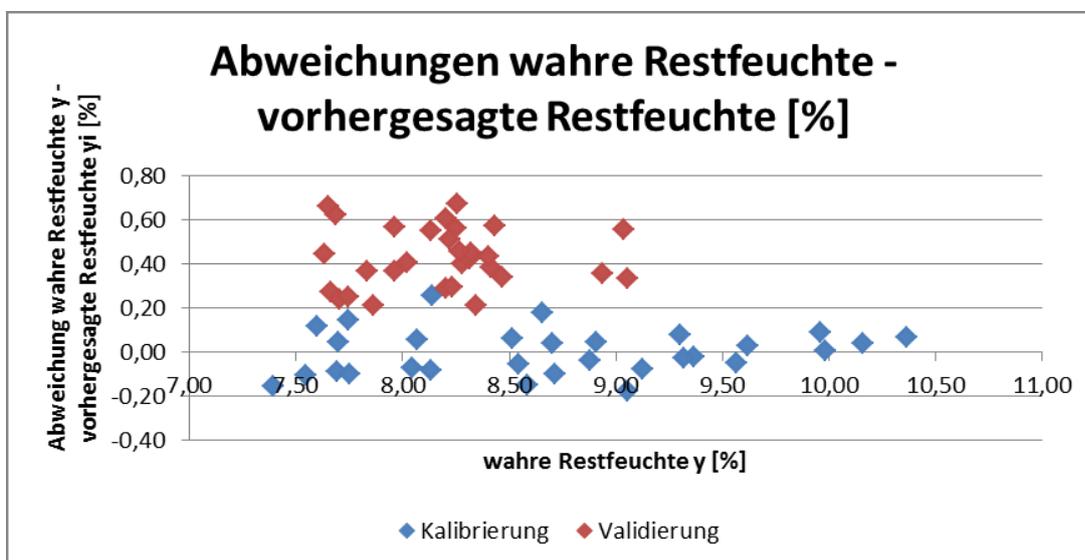


Abbildung 5.14 Vergleich der Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte aus der Kalibrierung und der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

5.1.3.2.1 Untersuchung des Einflusses der Standzeit von Glasvials zur Restfeuchtebestimmung nach Karl-Fischer

Im ersten Versuchsteil wurden zur Ermittlung der Veränderung des Blindwertes von leeren, verschlossenen Glasvials in Abhängigkeit der Lagerdauer und Lagerbedingung insgesamt 18 Glasvials im Labor unter Raumtemperaturbedingungen und in Exsikkatoren mit 5 % und 95 % Feuchte gelagert. Der genaue Versuchsaufbau des ersten Versuchsteils ist in Tabelle 5.12 wiedergegeben. Als Lagerdauer wurden 1 und 3 Tage Standzeit ausgewählt. Um eine Feuchte von 5 % zu erzielen wurden in einer Glasschale im Exsikkator Trockenperlen gelagert. Eine Feuchte von 95 % im Exsikkator wurde mit Hilfe von Wasser in einer Petrischale erzielt. Das Septum der verwendeten Glasvials bestand aus Silikon und war zum Glas hin mit Polytetrafluorethylen (PTFE) beschichtet.

Lagerbedingung	Standzeit	Anzahl Glasvials
Raumtemperatur	Ausgangswert	3
Raumtemperatur	1 Tag	3
5 % Feuchte	1 Tag	3
95 % Feuchte	1 Tag	3
Raumtemperatur	3 Tage	3
5 % Feuchte	3 Tage	3
95 % Feuchte	3 Tage	3

Tabelle 5.12 Versuchsaufbau zur Ermittlung des Einflusses der Standzeit auf die Restfeuchtebestimmung in Glasvials nach Karl-Fischer

Zur Ermittlung des Blindwertausgangswertes und zu jedem weiteren Zeitpunkt wurden je drei verschlossene Glasvials gemessen und der Mittelwert der detektierten Feuchte berechnet. Die Ergebnisse der Auswertung sind in Abbildung 5.15 graphisch wiedergegeben. Der ermittelte Ausgangswert von 79,92 µg Wasser nahm bei einer Lagerung von drei Tagen unter Raumtemperaturbedingungen um knapp 13% auf 69,90 µg ab. Bei einer Lagerung von drei Tagen unter 95% Feuchte nahm der ermittelte Ausgangswert um ca. 99% zu (158,69 µg). Die Lagerung für drei Tage unter 5% Feuchte resultierte in einer Abnahme um ca. 66% auf 26,9 µg. Das Ergebnis macht deutlich, dass trotz einer ordnungsgemäßen Verbördelung der Glasvials nicht sichergestellt werden kann, dass sich der zu ermittelnde Blindwert bei einer längeren Lagerung aufgrund der vorherrschenden Lagerbedingungen verändert und so nicht mehr dem Ausgangszustand entspricht.

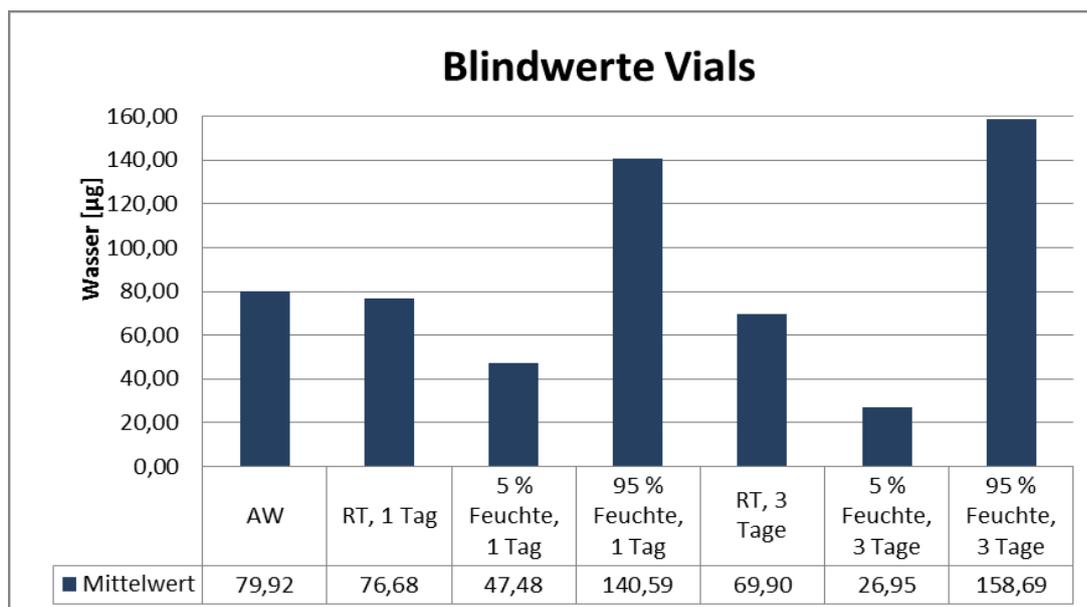


Abbildung 5.15 Ergebnisse der Blindwertbestimmung von leeren, verschlossenen Glasvials in Abhängigkeit der Lagerdauer und Lagerbedingung (AW: Ausgangswert, RT: Raumtemperatur)

Im zweiten Versuchsteil wurde der Einfluss der Lagerdauer und der Lagerbedingung auf die Feuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates untersucht. Zur Ermittlung des Ausgangswertes der Feuchte im Laminat, wurden drei 1 cm² große Proben aus dem Laminat gestanzt und zur Analyse in Glasvials überführt. Des Weiteren wurden je drei 1 cm² große Proben des Laminates für drei Tage unter 5 % und 95 % Feuchte in Exsikkatoren gelagert. Nach drei Tagen Lagerung wurden die Proben zur Feuchtebestimmung in Glasvials abgefüllt, verbördelt und analysiert.

Wie Abbildung 5.16 zeigt, resultierte eine Lagerung von drei Tagen unter 5 % Feuchte in einer Abnahme der Restfeuchte des Laminates von 7,43 % auf 1,32 %. Die Lagerung für drei Tage unter 95 % Feuchte resultierte in einer Zunahme der Feuchte auf 49,26 %. Der Versuch zeigt, dass das dreischichtige Gesamtlaminat in Abhängigkeit der Lagerdauer und der Lagerbedingung zu einer Feuchteabnahme bzw. Feuchteaufnahme neigt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Ergebnisse der beiden Versuche deutlich machen, dass trotz einer korrekten Verbördelung der Glasvials in Abhängigkeit der gewählten Lagerdauer und der Lagerbedingung mit einer Veränderung des Blindwertes und auch einer Veränderung der Feuchte der Proben zu rechnen ist. Auch wenn die hier gewählten Lagerbedingungen nicht adäquat sind, macht der Versuch deutlich, dass eine zeitnahe Probennahme und Analyse notwendig ist, um den wahren Restfeuchtegehalt zu ermitteln.

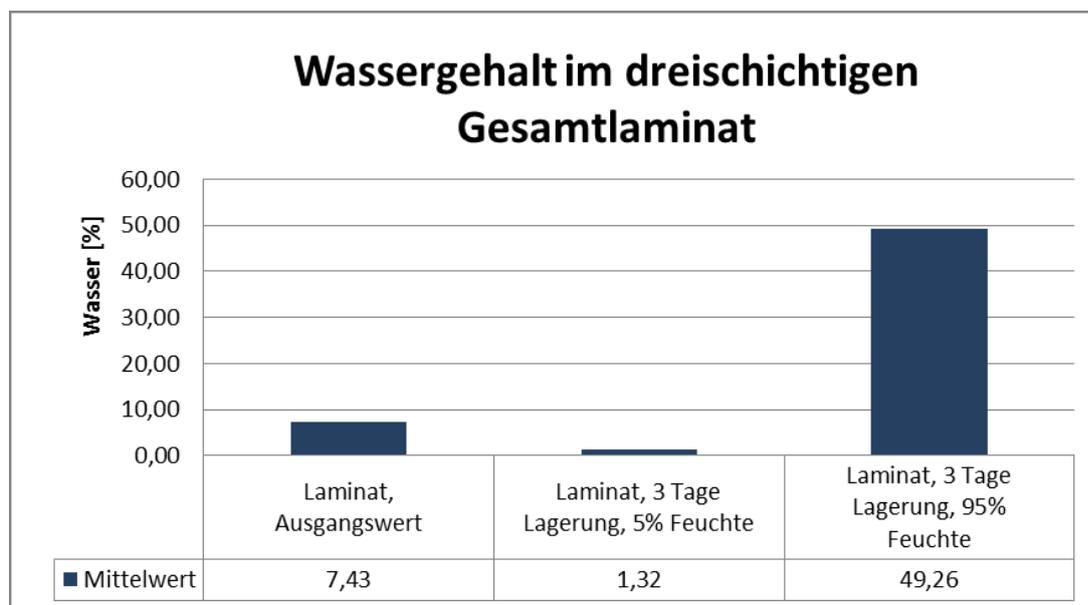


Abbildung 5.16 Wassergehalt im dreischichtigen Gesamtlaminat in Abhängigkeit der Lagerdauer und Lagerbedingung

5.1.3.3 Wiederholung der externen Validierung des Modells zur quantitativen Restfeuchtebestimmung

Die Beschichtungsparameter der 30 Validierungsproben und die Vorhersageergebnisse der Wiederholung der externen Validierung sind in Tabelle 5.13 zu finden. Die Restfeuchteproben und Blindwerte wurden nachdem sie während der Beschichtung gezogen wurden, umgehend zur Analyse ins Labor gebracht und analysiert.

Validierungs-probe	Bahngeschw. [m/min]	Spalteinstellung [μm]	Wahre Restfeuchte y [%]	Vorhergesagte Restfeuchte y_i [%]	Abweichung $y-y_i$ [%]
1	0,8	930	8,33	8,37	-0,05
2	0,8	930	8,76	8,63	0,12
3	0,8	930	8,68	8,64	0,04
4	0,8	820	7,91	7,80	0,12
5	0,8	820	7,92	7,79	0,13
6	0,8	820	7,84	7,64	0,20
7	0,8	820	7,85	7,67	0,18
8	0,8	880	8,14	8,14	0,00
9	0,8	880	8,10	8,13	-0,03
10	0,8	880	8,00	7,71	0,30
11	0,8	880	8,17	7,83	0,34
12	0,8-0,7	880	7,67	7,35	0,32
13	0,8-0,7	880	7,33	7,27	0,06
14	0,8-0,7	880	7,22	6,92	0,30
15	0,7-0,9	880	7,62	7,47	0,14
16	0,7-0,9	880	7,94	7,66	0,28
17	0,7-0,9	880	8,40	8,15	0,25
18	0,7-0,9	880	8,85	8,69	0,16
19	0,7-0,9	880	9,15	8,95	0,20
20	0,7-0,9	880	9,24	9,15	0,09
21	0,9	880	9,03	8,95	0,08
22	0,9	880	9,12	9,11	0,01
23	0,9	880	9,23	9,17	0,05
24	0,9-1,0	880	9,24	9,14	0,10
25	0,9-1,0	880	9,32	9,15	0,17
26	0,9-1,0	880	9,36	9,29	0,07
27	0,9-1,0	880	9,73	9,62	0,10
28	0,9-1,0	880	9,83	9,67	0,16
29	0,9-1,0	880	9,80	9,69	0,11
30	0,9-1,0	880	9,82	9,63	0,20
				<i>BIAS</i>	0,140
				<i>SEP</i>	0,103
				<i>SEC</i>	0,103
				<i>SECV</i>	0,109

Tabelle 5.13 Beschichtungsparameter der Validierungsproben und Vorhersageergebnisse der Wiederholung der externen Validierung für das Kalibrierungsmodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

Die Wiederholung der externen Validierung zeigt, dass der ermittelte Standardfehler SEP (0,103%) und der ermittelte BIAS (0,140%) gegenüber der ersten Validierung (SEP 0,135%, BIAS 0,427%) verringert werden konnte. Wie Abbildung 5.17 graphisch wiedergibt, sind keine systematischen Abweichungen zwischen vorhergesagter und wahrer Restfeuchte

mehr zu erkennen. Der Standardfehler SEP der Wiederholung ist mit den ermittelten Standardfehlern aus der Kalibrierung und internen Kreuzvalidierung mit SEC 0,103% und SECV 0,109% gegenüber dem Standardfehler SEP aus der ersten Validierung in der Größenordnung vergleichbar. Das Bestimmtheitsmaß R^2P für die Wiederholung betrug 0,985 (siehe Abbildung 5.18). Wie anhand der ermittelten Parameter zur Vorhersagegenauigkeit zu sehen ist, konnte in der Wiederholung der externen Validierung gezeigt werden, dass das generierte Modell zur quantitativen Restfeuchtebestimmung des dreischichtigen Laminates geeignet ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass durch die ad-hoc Analyse der Restfeuchteproben und der Blindwerte der systematische Fehler in der Vorhersagegenauigkeit des Modells behoben werden konnte. Dies macht deutlich, dass die schlechten Vorhersageergebnisse des ersten Versuches durch eine Fehlanalyse der Referenzmethode hervorgerufen wurden.

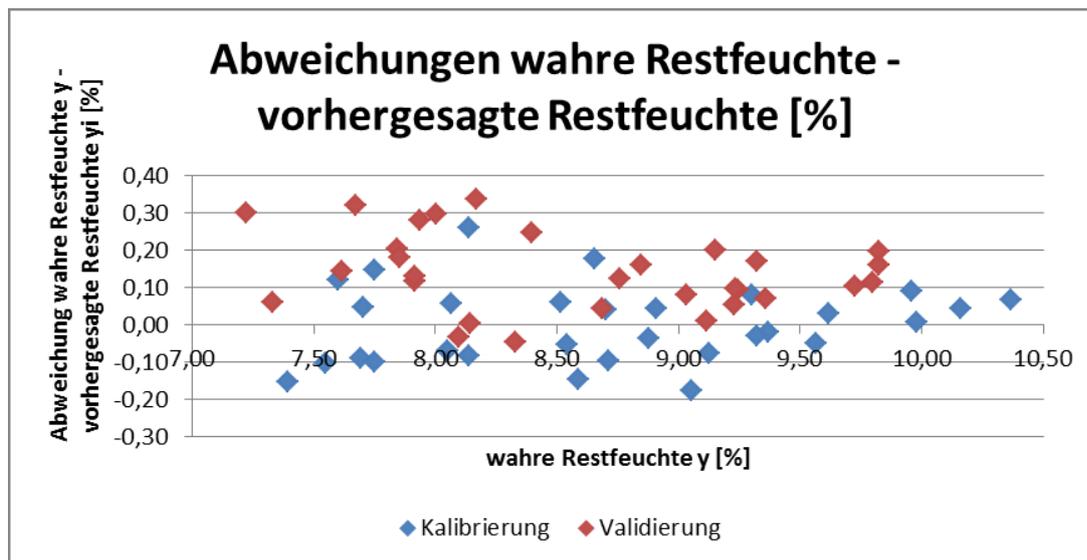


Abbildung 5.17 Vergleich der Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte aus der Kalibrierung und der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

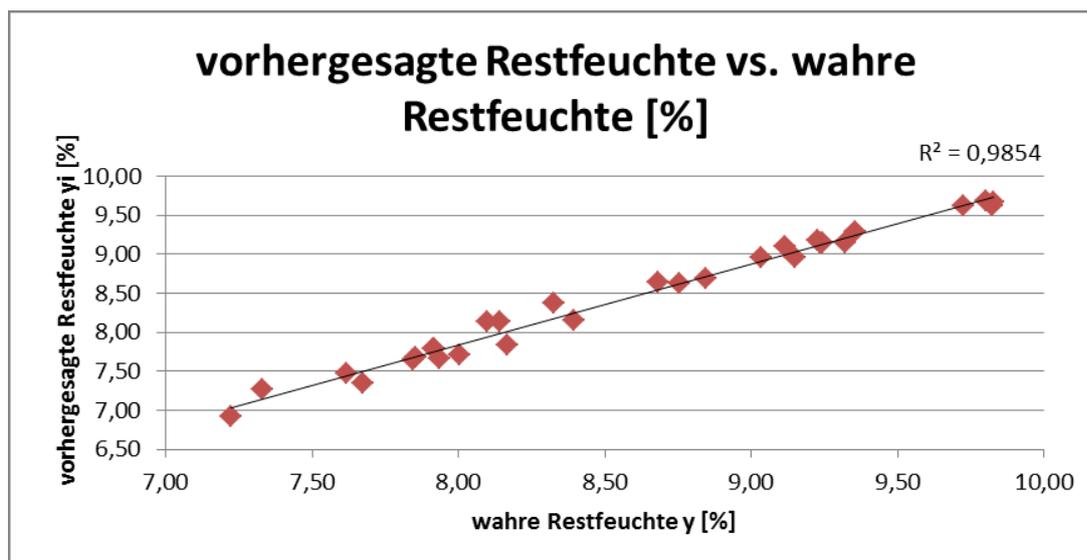


Abbildung 5.18 Bestimmtheitsmaß R^2P der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates

5.1.4 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse

Die Vorversuche zur Detektion des Fentanylcitratgehalts [69] im wirkstoffhaltigen Gesamtlaminat zeigten, dass keine charakteristischen Absorptionsbanden im spektralen Bereich von 1600-4100 nm identifiziert werden konnten. Die im Versuch identifizierte Absorptionsbande im spektralen Bereich von 1974 nm beruht auf der O-H Kombinationsschwingung des Wassers [70] und kann nicht zur quantitativen Bestimmung von Fentanylcitrat verwendet werden. Um den Wirkstoffgehalt dennoch während der Beschichtung neben der Restfeuchte quantitativ in Echtzeit erfassen zu können, müsste in weiteren Untersuchungen evaluiert werden, ob neben der Infrarot-Reflexionsspektroskopie eine andere spektroskopische Messmethode aus prozessanalytischer Sicht geeignet ist. Als Beispiel hierbei sei die Raman-Spektroskopie zu nennen. Die Raman-Spektroskopie liefert ähnlich der Infrarot-Spektroskopie Informationen über Schwingungs- und Rotationszustände von Molekülen. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass es sich bei der Raman-Spektroskopie um eine Streuungstechnik handelt, im Gegensatz zur Infrarot-Spektroskopie, die eine Absorptionstechnik darstellt. Die Art der Anregung der Schwingung stellt dabei das grundlegende Unterscheidungsmerkmal dar. Bei der Infrarot-Spektroskopie bestrahlt man die Probe mit einer polychromatischen Lichtquelle. Die Raman-Spektroskopie dagegen benutzt man einen monochromatischen Laser. Die Laser-Strahlung hebt das Molekül vom Grundzustand auf einen virtuellen Energiezustand, der oberhalb derjenigen Schwingungszustände liegt, die durch den anharmonischen Oszillator dargestellt werden. Von diesem Energiezustand aus kann das Molekül in den Grundzustand zurückkehren. Die aufgenommene Energie wird dabei in Form von Rayleigh-Strahlung emittiert. Die emittierte Strahlung besitzt die gleiche Frequenz wie die des Anregungslasers (elastische Streuung). Kehrt das Molekül vom angeregten virtuellen Energiezustand jedoch nicht in den Grundzustand sondern in das erste angeregte Schwingungsniveau, so hat die emittierte Strahlung eine niedrigere Frequenz als die Rayleigh-Linie (inelastische Streuung, Rayleigh-Streuung). Die entsprechende Spektrallinie wird als Stokes-Linie bezeichnet. Die Differenz zwischen der Frequenz des Anregungslasers und der emittierten Strahlung entspricht der Frequenz der Molekülschwingung und damit der Lage der Absorptionsbanden der Grundschiwingung im mittleren Infrarot-Bereich [13, 43].

Die im Vorversuch zur Quantifizierung der Restfeuchte identifizierten Absorptionsbanden bei 1974 nm und 2663 nm sind auf die Kombinationsschwingung der O-H Valenz- und der H-O-H Deformationsschwingung (ν O-H+ δ O-H) und auf die O-H Valenzschwingung (ν O-H) zurückzuführen und können durch Angaben in der Literatur bestätigt werden [20, 70-72]. Mit Hilfe von Echtzeitspektren, welche während des Beschichtungsprozesses gewonnen wurden, konnten für die zweischichtige Deckschicht und für das dreischichtige Gesamtlaminat quantitative Modelle zur Restfeuchtequantifizierung basierend auf dem PLS1 Algorithmus entwickelt werden. Modelle mit der multiplikativen Streukorrektur MSC als Datenvorbehandlungsmethode lieferten dabei die besten Vorhersageergebnisse. Die MSC Modelle zeigten das beste Ergebnis für die erklärte Varianz der X-Daten und der Y-Daten. Aufgrund der guten Ergebnisse aus der Kalibrierung und der internen Kreuzvalidierung wurden die MSC Modelle mittels eines unabhängigen Beschichtungsprozesses extern validiert. Der bei der externen Validierung ermittelte Standardfehler SEP betrug für die zweischichtige Deckschicht 0,191 % und war mit den Standardfehlern SEC und SECV mit 0,187 % und 0,193 % vergleichbar. Für das dreischichtige Gesamtlaminat betrug der Standardfehler SEP 0,103 % und wies ebenfalls zu den Standardfehlern SEC 0,103 % und SECV 0,109 % keine signifikante Abweichung auf. Die Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2P waren für die Deckschicht und das Gesamtlaminat zufriedenstellend. Es konnte für beide Modelle keine signifikante Abweichung zwischen der Restfeuchte vorhergesagt anhand der MSC Modelle und der Restfeuchte bestimmt nach der Referenzmethode festgestellt werden.

Die Ergebnisse zur Restfeuchtebestimmung der wirkstofffreien Deckschicht und zum dreischichtigen Gesamtlaminat zeigen, dass unter Verwendung multivariater Modelle die Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur in-line und Echtzeit-Prozesskontrolle der Restfeuchte während des Beschichtungsprozesses geeignet ist. Der Fehlversuch bei der externen

Validierung des Modells zur Restfeuchtebestimmung beim dreischichtigen Gesamtlaminat macht deutlich, dass die momentane Erfassung der Restfeuchte an der Beschichtungsanlage mittels der Karl-Fischer Methode nicht nur vom Analysezeitpunkt sondern auch von der Lagerdauer und Lagerbedingung abhängig ist. Mit Hilfe der Infrarot-Reflexionsspektroskopie ist es nun möglich, unabhängig von der gravimetrischen Inprozesskontrolle zerstörungsfrei während des Beschichtungsvorganges die Restfeuchte in Echtzeit zu überwachen und zu kontrollieren. Mit Hilfe der Erfassung der Restfeuchte in Echtzeit kann mit dem aus der gravimetrischen Inprozesskontrolle ermittelten Flächengewicht das Trockengewicht errechnet werden und so in Echtzeit auf Schwankungen innerhalb des Beschichtungsprozesses reagiert werden.

5.2 Quantifizierung des Nikotingehalts während der Beschichtung eines einschichtigen Laminates

5.2.1 Spektroskopische Voruntersuchungen

Bevor ein Model zur quantitativen Bestimmung des Nikotingehaltes erstellt werden konnte, wurde in einer Machbarkeitsstudie [69] unter Laborbedingungen untersucht, in welchem spektralen Bereich Nikotin charakteristische Absorptionsbanden in einer Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer Matrix im untersuchten Wellenlängenbereich von 1600-4100 nm aufweist. Notwendige Kriterien dafür sind Variationen der aufgenommenen Spektren, die auf Unterschiede des Nikotingehaltes in der Copolymer Matrix zurückzuführen sind. Für den Versuch unter Laborbedingungen wurde der Infrarot-Reflexionssensor von Honeywell im Labor aufgebaut. Der Sensor wurde dafür in eine selbsthergestellte Stahlkonstruktion befestigt. Der für die Messung notwendige diffuse Goldstandard wurde in eine Hartschalenhalterung befestigt und unterhalb des Sensors in einem Abstand von 25 mm platziert.

Um einen Überblick über eventuelle Absorptionsbanden des Wirkstoffs Nikotin zu erhalten, wurden sechs verschiedene Massen bestehend aus Nikotin (Siegfried AG, Zofingen, Schweiz) und Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (Evonik Industries AG, Essen, Deutschland) gelöst in Ethanol (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) in einer Gesamtansatzgröße von 25 g und unterschiedlicher prozentualer Zusammensetzung hergestellt. Die genaue Zusammensetzung der Massen ist in Tabelle 5.14 zu finden.

Im ersten Herstellungsschritt wurde das Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer in einen Rührbehälter überführt. Ethanol wurde im Anschluss unter Rühren dem Copolymer portionsweise zugeführt. Das Copolymer/Ethanol Gemisch wurde für 25 Minuten bei 100 Umdrehungen pro Minute (UpM) gerührt. Nach dem vollständigen Lösen des Copolymers wurde Nikotin unter Rühren in den Ansatzbehälter überführt. Die Lösung des Gesamtansatzes wurde für 20 Minuten bei 120 UpM gerührt. Die hergestellten Massen wurden mit einem 600 µm Erichsen Rakel auf eine 100 µm dicke Polyethylenterephthalat (PET) Folie (Mitsubishi Polyester Film GmbH, Wiesbaden, Deutschland) in einer Beschichtungsbreite von 9 cm ausgestrichen und anschließend für 15 Minuten bei 60°C in einem Trockenschrank getrocknet. Das Flächengewicht der hergestellten Laminat war mit $70 \text{ g/m}^2 \pm 2 \text{ g/m}^2$ nahezu konstant. Von jedem Laminat wurde eine 9 x 10 cm große Probe herausgestanzt und anschließend in einem vorgefertigten Dreirandsiegelbeutel luftdicht verschlossen eingesiegelt.

Zur Identifizierung charakteristischer Absorptionsbanden von Nikotin wurde zur Spektromaufnahme jede Laminatprobe aus dem Siegelrandbeutel herausgenommen und auf den diffusen Goldstandard gelegt. Aufgrund der Löslichkeit von Nikotin und dem verwendeten Copolymer in Ethanol [73] konnte davon ausgegangen werden, dass nach dem Rühren des Gesamtansatzes für 20 Minuten eine echte Lösung gebildet wurde und das die Verteilung von Nikotin im hergestellten Laminat einheitlich war. Für die spektroskopische Voruntersuchung wurde daher von jedem Laminat nur ein Spektrum aufgenommen.

Masse	Nikotin		Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer 1:1/Ethanol 47%		Gewicht Laminat [g/m ²]	Anteil Nikotin [g/m ²]
	[g]	[%]	[g]	[%]		
1	0	0	25	100	70	0
2	1	4	24	96	71	2,8
3	2	8	23	92	68	5,4
4	3	12	22	88	69	8,3
5	4	16	21	84	72	11,5
6	5	20	20	80	71	14,2

Tabelle 5.14 Die für die spektroskopischen Untersuchungen hergestellten Massen und der daraus resultierende Nikotingehalt in g/m² zur Identifizierung charakteristischer Absorptionsbanden von Nikotin

Zur Identifizierung der Absorptionsbanden des Nikotins im untersuchten Wellenlängenbereich wurde jedem aufgenommenen Spektrum der Nikotingehalt gemäß der prozentualen Zusammensetzung der Masse in g/m² zugeordnet. Anhand der Nikotingehalte der Spektren wurde mittels der Auswertesoftware von Honeywell ein Modell basierend auf dem PLS1-Algorithmus und einem PLS-Faktor erstellt und die Regressionskoeffizienten des PLS-Faktors für den Wellenlängenbereich von 1600-4100 nm bestimmt. Zur besseren Analyse wurden die aufgenommenen Spektren mit Hilfe der ersten Ableitung (1st) und der multiplikativen Streukorrektur (MSC) vorbehandelt, um Basislinien- und Streueffekte zu minimieren. Die vorbehandelten Spektren und die berechneten Regressionskoeffizienten sind in Abbildung 5.19 abgebildet. Spektren mit einem hohen Nikotingehalt sind rot, Spektren mit einem niedrigen Nikotingehalt blau markiert. Gemäß den berechneten Regressionskoeffizienten befinden sich charakteristische Absorptionsbanden des Nikotins zwischen 2250 und 2761 nm. Diese sind auf die Kombinationsschwingung der C-H Valenz- und der C-H₂ Deformationsschwingung (ν C-H + δ C-H₂) und auf die C-H Valenzschwingung (ν C-H) zurückzuführen [70]. Die Auswertung des Versuches zeigt, dass der spektrale Bereich zwischen 2250 und 2761 nm charakteristisch für die Bestimmung des Nikotins in einer Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer Matrix ist. Aufgrund des positiven Ergebnisses des Laborversuches wurde entschieden, mittels eines Versuches auf einer Beschichtungsanlage im Produktionsmaßstab unter Produktionsbedingungen ein quantitatives Modell zur Nikotinbestimmung zu erstellen.

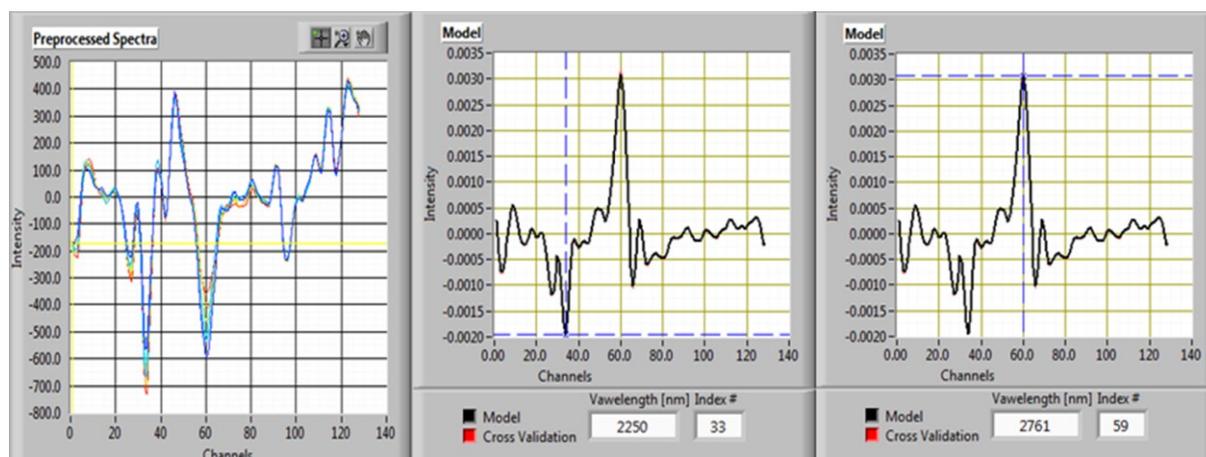


Abbildung 5.19 Aufgenommene Spektren der spektroskopischen Untersuchung vorbehandelt mit 1st und MSC und berechnete Regressionskoeffizienten des Nikotins für den ersten PLS Faktor

5.2.2 Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Nikotinbestimmung

5.2.2.1 Erstellung und Vergleich von Kalibriermodellen

Zur Generierung von Kalibrierungsproben zur Erstellung eines quantitativen Modells wurden sechs verschiedene Spalteinstellungen des Auftragswerks verwendet. Von jeder Spalteinstellung wurden fünf Echtzeitspektren aus dem Beschichtungsprozess heraus aufgenommen. Insgesamt wurden 30 Kalibrierungsspektren aufgenommen. Tabelle 5.15 zeigt die gewählten Beschichtungsparameter und die daraus resultierende Gewichte und Nikotingehalte der Kalibrierungsproben.

Kalibrierungs-spektrum	Bahngeschwindigkeit [m/min]	Spalteinstellung [μm]	Gewicht Probe [mg/6,51 cm ²]	Nikotin [mg/6,51 cm ²]
1	1,6	340	61,29	2,472
2	1,6	340	60,55	2,432
3	1,6	340	61,41	2,452
4	1,6	340	60,49	2,414
5	1,6	340	61,35	2,438
6	1,6	346	64,17	2,545
7	1,6	346	62,87	2,488
8	1,6	346	62,92	2,492
9	1,6	346	63,45	2,515
10	1,6	346	63,20	2,507
11	1,6	352	66,27	2,612
12	1,6	352	66,35	2,608
13	1,6	352	66,90	2,628
14	1,6	352	67,03	2,632
15	1,6	352	66,38	2,613
16	1,6	335	60,14	2,395
17	1,6	335	60,47	2,406
18	1,6	335	60,67	2,373
19	1,6	335	60,21	2,414
20	1,6	335	60,35	2,408
21	1,6	331	58,21	2,328
22	1,6	331	57,70	2,312
23	1,6	331	57,91	2,320
24	1,6	331	58,06	2,323
25	1,6	331	57,81	2,312
26	1,6	325	54,74	2,213
27	1,6	325	54,22	2,188
28	1,6	325	54,54	2,197
29	1,6	325	54,88	2,211
30	1,6	325	54,77	2,204

Tabelle 5.15 Beschichtungsparameter und daraus resultierende Gewichte und Nikotingehalte der Kalibrierungsproben

Für die Modellerstellung zur quantitativen Nikotinbestimmung wurde als Datenvorbehandlung die erste Ableitung (1st), die multiplikative Streukorrektur (MSC) sowie die Kombination aus diesen beiden Vorbehandlungsmethoden verwendet. Des Weiteren wurde ein Modell ohne jede Spektrendatenvorbehandlung generiert. Für die Erstellung von Kalibriermodellen wurde der ganze spektrale Bereich von 1600-4100 nm gewählt, um mögliche Veränderungen zwischen den Beschichtungsprozessen der Kalibrierung und anschließender Validierung

aufgrund von Veränderungen des Restlösemittel- und/oder Restfeuchteanteils des getrockneten Laminats aufweisen zu können. Veränderungen des Trockenprofils könnten zu Verschiebungen der identifizierten Absorptionsbanden des Nikotins führen und somit in einer Verschlechterung der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Modelle. Insgesamt wurden mit Hilfe der Kalibrierungsspektren fünf Kalibriermodelle basierend auf dem PLS1-Algorithmus erstellt. Zur Beurteilung der Qualität der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Modelle wurde für jedes Modell eine interne Kreuzvalidierung durchgeführt. Die Spektren wurden dazu in fünf Validierungssegmente mit je sechs Kalibrierungsspektren eingeteilt. Die Qualität der Kalibriermodelle wurde anhand der ermittelten Standardfehler SEC und SECV sowie der Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2CV beurteilt. Die Suffixe C und CV stehen hierbei für die Parameter der Kalibrierung und der internen Kreuzvalidierung (siehe Abschnitt 3.2.4.2.). Neben den in Tabelle 5.16 genannten Parameter der Vorhersagegenauigkeit wurde auch die erklärte Varianz der X-Daten (spektrale Daten) und der Y-Daten (analytische Daten) der PLS-Faktoren der erstellten Kalibriermodelle betrachtet, welche in Tabelle 5.17 zu finden sind.

Modell Nummer	Daten-vorbehandlung	Spektraler Bereich [nm]	SEC [mg/6,51 cm ²]	SECV [mg/6,51 cm ²]	R ² C	R ² CV	Anzahl der PLS-Faktoren
1	Keine	1600-4100	0,0176	0,0200	0,983	0,978	2
2	MSC	1600-4100	0,0172	0,0176	0,984	0,983	1
3	1st	1600-4100	0,0152	0,0176	0,988	0,983	1
4	1st+MSC	1600-4100	0,0147	0,0161	0,988	0,986	1
5	MSC+1st	1600-4100	0,0145	0,0157	0,989	0,986	1

Tabelle 5.16 Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung des Nikotingehalts

Modell Nummer	Daten-vorbehandlung	Spektraler Bereich [nm]	Erklärte Varianz der X-Daten (spektrale Daten)	Erklärte Varianz Y-Daten (analytische Daten)
1	Keine	1600-4100	98,3	99,6
2	MSC	1600-4100	98,4	95,7
3	1st	1600-4100	98,7	77,7
4	1st+MSC	1600-4100	98,8	84,9
5	MSC+1st	1600-4100	98,9	84,6

Tabelle 5.17 Erklärte Varianz der X-Daten und der Y-Daten der PLS Faktoren der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung des Nikotingehalts

Modelle zur quantitativen Nikotinbestimmung mit der ersten Ableitung und der multiplikativen Streukorrektur als Datenvorbehandlung benötigten nur einen PLS-Faktor. Modell Nummer 1 ohne Datenvorbehandlung benötigte dahingegen zwei PLS-Faktoren. Dies macht deutlich, dass eine Korrektur von Streueffekten und Basislinienverschiebungen in den Spektren notwendig ist, um die spektralen Information hinsichtlich des Nikotins auswerten zu können. Kalibriermodell Nummer 2 mit MSC als Datenvorbehandlung zeigte die vergleichbarsten Standardfehler SEC und SECV mit 0,0172 mg/6,51 cm² und 0,0176 mg/6,51 cm². Die Abweichung zwischen den berechneten Standardfehlern war für das Modell Nummer 2 am kleinsten. Kalibriermodell Nummer 2 zeigte das beste Ergebnis für die erklärte Varianz der Y-Daten mit 95,7 %. Das Verhältnis zwischen erklärter Varianz der X- und Y-Daten war für das Modell Nummer 2 am besten. Die Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2CV betragen für das Modell Nummer 2 0,984 und 0,983 und waren zufriedenstellend. Die Regressionskoeffizienten des ersten PLS-Faktors des Modells Nummer 2 sind in Abbildung 5.20 wiedergegeben. Demnach befinden sich für den Nikotingehalt charakteristische

Absorptionsbanden im spektralen Bereich von 2289 und 2722 nm. Vergleicht man diesen spektralen Bereich mit dem Bereich von 2250 und 2761 nm aus dem Laborversuch, so kann davon ausgegangen werden, dass das Modell Nummer 2 mit MSC als Datenvorbehandlung zur Quantifizierung des Nikotins geeignet ist, da auch hier die Kombinationsschwingung der C-H Valenz- und der C-H₂ Deformationsschwingung (ν C-H+ δ C-H₂) und die C-H Valenzschwingung (ν C-H) des Nikotins zur Quantifizierung herangezogen worden sind.

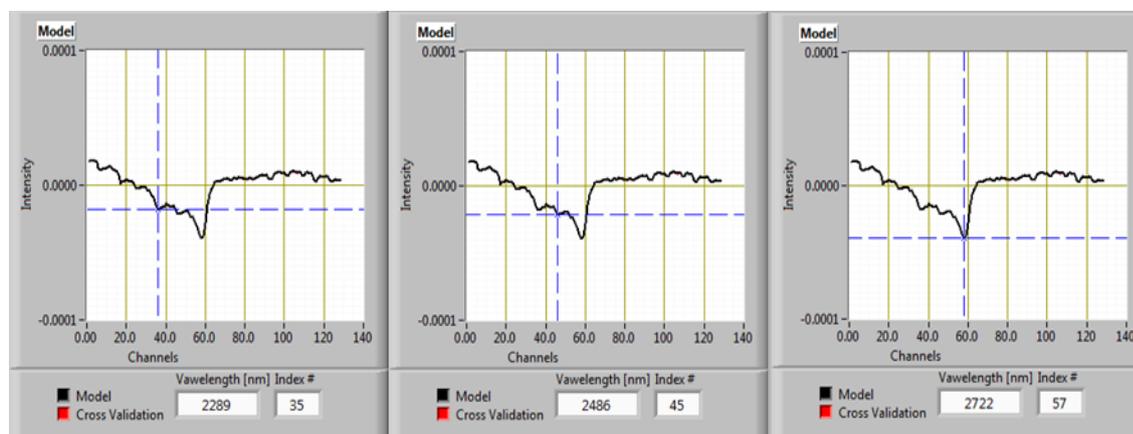


Abbildung 5.20 Regressionskoeffizienten des ersten PLS-Faktors des Modells Nummer 2 mit MSC als Datenvorbehandlung

Die in Tabelle 5.18 aufgeführten Abweichungen zwischen wahrem Nikotingehalt und vorhergesagtem Nikotingehalt sind in Abbildung 5.21 graphisch wiedergegeben. Die höchste Abweichung des Kalibriermodells Nummer 2 betrug 0,0360 mg/6,51 cm² (Kalibrierungsspektrum 19), die niedrigste -0,0270 mg/6,51 cm² (Kalibrierungsspektrum 7).

Aufgrund der vergleichbaren Standardfehler SEC und SECV und aufgrund des besten Verhältnisses zwischen erklärte Varianz der X- und der Y-Daten, wurde das Modell Nummer 2 für eine externe Validierung ausgewählt.

Kalibrierungs-spektrum	Wahrer Nikotingehalt y [mg/6,51 cm ²]	Vorhergesagter Nikotingehalt yi [mg/6,51 cm ²]	Abweichung y-yi [mg/6,51 cm ²]
1	2,472	2,471	0,0010
2	2,432	2,457	-0,0250
3	2,452	2,467	-0,0150
4	2,414	2,433	-0,0190
5	2,438	2,454	-0,0160
6	2,545	2,548	-0,0030
7	2,488	2,515	-0,0270
8	2,492	2,516	-0,0240
9	2,515	2,514	0,0010
10	2,507	2,519	-0,0120
11	2,612	2,599	0,0130
12	2,608	2,624	-0,0160
13	2,628	2,603	0,0250
14	2,632	2,607	0,0250
15	2,613	2,614	-0,0010
16	2,395	2,385	0,0100
17	2,406	2,372	0,0340
18	2,373	2,375	-0,0020
19	2,414	2,378	0,0360

20	2,408	2,386	0,0220
21	2,328	2,318	0,0100
22	2,312	2,306	0,0060
23	2,320	2,321	-0,0010
24	2,323	2,319	0,0040
25	2,312	2,302	0,0100
26	2,213	2,215	-0,0020
27	2,188	2,213	-0,0250
28	2,197	2,202	-0,0050
29	2,211	2,217	-0,0060
30	2,204	2,203	0,0010

SEC 0,0172

Tabelle 5.18 Vorhersageergebnisse der Kalibrierungsspektren. Vergleich des wahren Nikotingehalts mit dem vorhergesagten Nikotingehalt für das Kalibriermodell Nummer 2 zur Quantifizierung des Nikotingehalts

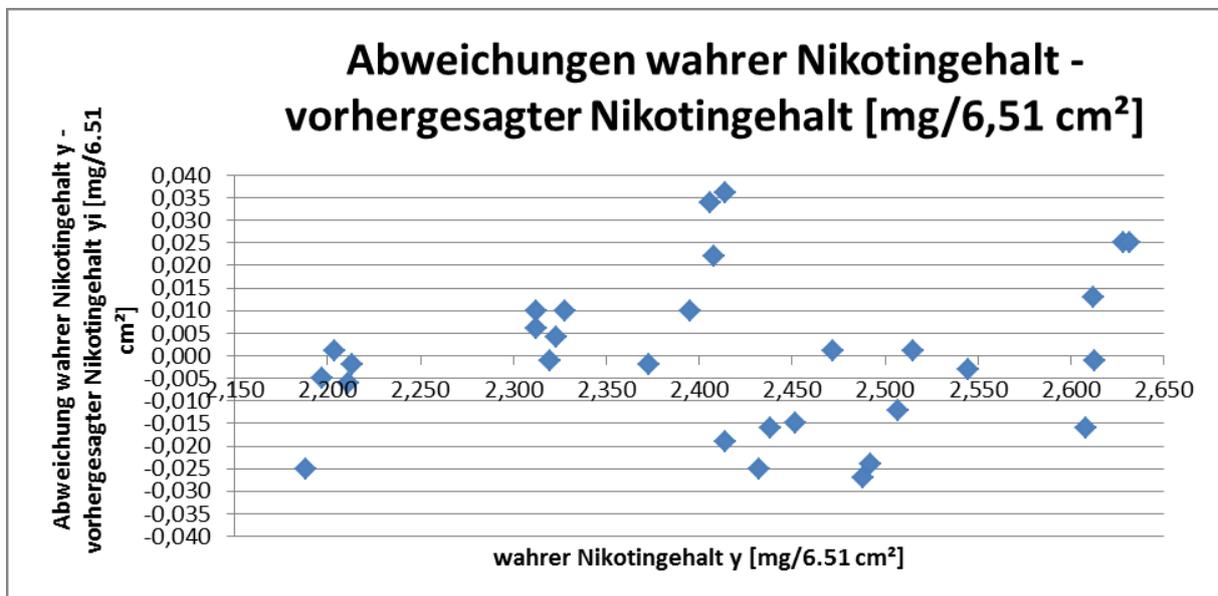


Abbildung 5.21 Abweichungen zwischen wahren Nikotingehalt und vorhergesagtem Nikotingehalt für das Kalibriermodell Nummer 2 zur Quantifizierung des Nikotingehalts

5.2.2.2 Externe Validierung des Modells zur quantitativen Nikotinbestimmung

Die Beschichtungsparameter der 24 Validierungsproben und die Vorhersageergebnisse der externen Validierung sind in Tabelle 5.19 aufgeführt. Der Nikotingehalt bestimmt nach der Referenzmethode wird als "wahrer Nikotingehalt" bezeichnet, die vom Modell Nummer 2 vorhergesagten Nikotingehalte werden als "vorhergesagter Nikotingehalt" aufgeführt.

Validierungs-probe	Spalteinstellung [µm]	Wahrer Nikotingehalt y [mg/6,51 cm ²]	Vorhergesagter Nikotingehalt yi [mg/6,51 cm ²]	Abweichung y-yi	
				[mg/6,51 cm ²]	[%]
1	350	2,558	2,561	-0,0030	-0,12
2	350	2,519	2,510	0,0090	0,36
3	350	2,553	2,560	-0,0070	-0,27
4	350	2,548	2,540	0,0080	0,31
5	341	2,458	2,473	-0,0150	-0,61
6	341	2,493	2,497	-0,0040	-0,16
7	341	2,473	2,486	-0,0130	-0,53
8	341	2,456	2,473	-0,0170	-0,69
9	335	2,409	2,436	-0,0270	-1,12
10	335	2,439	2,445	-0,0060	-0,25
11	335	2,380	2,401	-0,0210	-0,88
12	335	2,418	2,442	-0,0240	-0,99
13	326	2,357	2,333	0,0240	1,02
14	326	2,346	2,333	0,0130	0,55
15	326	2,359	2,332	0,0270	1,14
16	326	2,337	2,323	0,0140	0,60
17	321	2,323	2,303	0,0200	0,86
18	321	2,301	2,287	0,0140	0,61
19	321	2,308	2,291	0,0170	0,74
20	321	2,312	2,285	0,0270	1,17
21	316	2,293	2,263	0,0300	1,31
22	316	2,272	2,264	0,0080	0,35
23	316	2,297	2,277	0,0200	0,87
24	316	2,284	2,269	0,0150	0,66
			SEP	0,0175	
			SEC	0,0172	
			SECV	0,0176	

Tabelle 5.19 Beschichtungsparameter der Validierungsproben und Vorhersageergebnisse der externen Validierung für das Kalibrierungsmodell Nummer 2 zur Quantifizierung des Nikotingehalts

Der Standardfehler SEP betrug 0,0175 mg/6,51 cm² und ist mit den ermittelten Standardfehlern aus der Kalibrierung und internen Kreuzvalidierung mit SEC 0,0172 mg/6,51 cm² und SECV 0,0176 mg/6,51 cm² in der Größenordnung vergleichbar. Die höchste Abweichung der externen Validierung betrug 0,0300 mg/6,51 cm², die niedrigste -0,0270 mg/6,51 cm² (Validierungsproben 21 und 9). In Prozent bedeutet dies für Validierungsprobe 21 eine Abweichung von 1,31% und für Validierungsprobe 9 eine Abweichung von 1,12%. Das Bestimmtheitsmaß R²P der Validierung betrug 0,981 (siehe Abbildung 5.22).

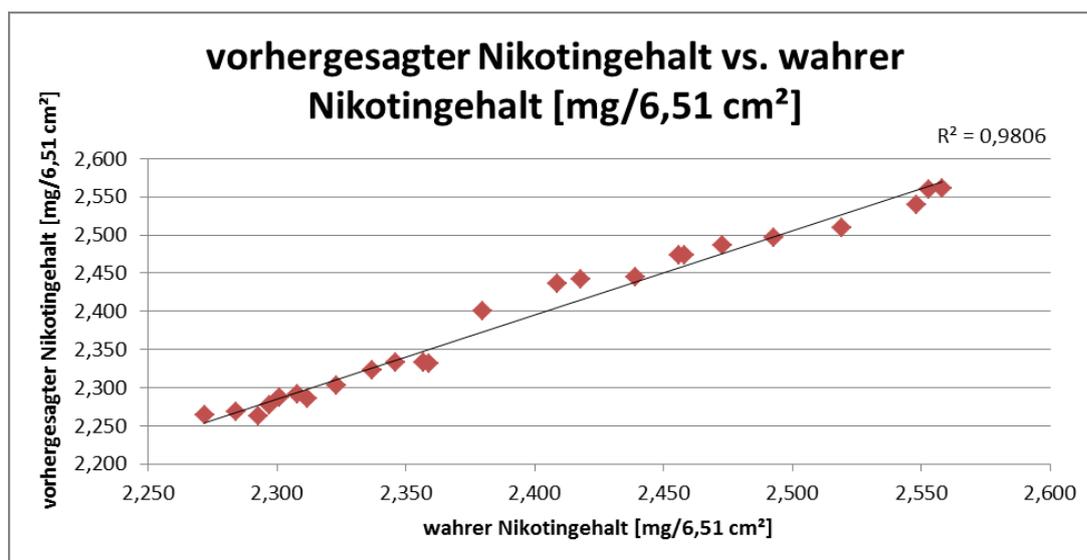


Abbildung 5.22 Bestimmtheitsmaß R^2_P der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 2 zur Quantifizierung des Nikotingehalts

Anhand eines Zweistichproben t -Tests wurde überprüft, ob eine signifikante Abweichung zwischen den wahren Nikotingehalten und den vorhergesagten Nikotingehalten vorliegt. Wie das Ergebnis des t -Tests zeigt (Tabelle 5.20), ist $|t| > t'$ nicht gegeben, so dass keine signifikante Abweichung nachgewiesen werden konnte.

Aufgrund der Ergebnisse der externen Validierung kann für das Kalibriermodell Nummer 2 mit MSC als Datenvorbehandlungsmethode eine korrekte Vorhersagegenauigkeit bestätigt werden.

	wahrer Nikotingehalt [y]	vorhergesagter Nikotingehalt [yi]
Mittelwert [mg/6,51 cm ²]	2,396	2,391
Varianz [mg/6,51 cm ²]	0,0087	0,0109
(n)	24	24
t -Statistik (t)	1,27	
Kritischer t -Wert (t')	2,07	

Tabelle 5.20 Ergebnis des Zweistichproben t -Tests zur Überprüfung signifikanter Abweichungen zwischen wahren Nikotingehalt und vorhergesagtem Nikotingehalt für das Kalibriermodell Nummer 2 zur Quantifizierung des Nikotingehalts. Die Nullhypothese $H_0: x_a = x_b$ wird nicht abgelehnt da $|t| < t'$. Es besteht keine signifikante Abweichung zwischen wahren und vorhergesagtem Nikotingehalt.

5.2.3 Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse

Mit einer Machbarkeitsstudie unter Laborbedingungen konnte gezeigt werden, dass die Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur Quantifizierung von Nikotin in einer Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer Matrix geeignet ist [69]. Der spektrale Bereich zwischen 2250 und 2761 nm wurde als charakteristisch für die Bestimmung von Nikotin identifiziert. Mit Hilfe von Echtzeitspektren welche während der Beschichtung auf einer Beschichtungsanlage im Produktionsmaßstab gewonnen wurden, wurden fünf verschiedene auf dem PLS1 Algorithmus basierende Kalibriermodelle erstellt. Kalibrierungsmodell Nummer 2 mit der multiplikativen Streukorrektur (MSC) als Datenvorbehandlung und einem PLS Faktor zeigte im Vergleich zu den übrigen erstellten Modellen zwar nicht die kleinsten, aber die in der Größenordnung vergleichbarsten Standardfehler SEC und SECV mit 0,0172 mg/6,51 cm² und 0,0176 mg/6,51 cm². Das Modell zeigte das beste Ergebnis für den Anteil der erklärten Varianz der Y-Daten für den ersten PLS Faktor mit 95,7 % und das beste Verhältnis zwischen der erklärten Varianz der X- und Y-Daten. Die im Modell Nummer 2 identifizierten Regressionskoeffizienten im spektralen Bereich von 2289-2722 nm sind mit dem spektralen Bereich von 2250-2761 nm aus der Machbarkeitsstudie vergleichbar. Die identifizierten Absorptionsbanden stammen von der Kombinationsschwingung der C-H Valenz- und der C-H₂ Deformationsschwingung (ν C-H+ δ C-H₂) und der C-H Valenzschwingung (ν C-H) des Nikotins [70]. Mit einer externen Validierung und einem unabhängigen Laminat wurde die Vorhersagegenauigkeit des Kalibriermodells Nummer 2 evaluiert. Der ermittelte Standardfehler SEP 0,0175 mg/6,51 cm² war mit dem Standardfehler SEC 0,0172 mg/6,51 cm² und SECV 0,0176 mg/6,51 cm² aus der Kalibrierung vergleichbar. Die Korrelation zwischen vorhergesagtem und wahren Nikotingehalt war mit 0,981 zufriedenstellend. Anhand eines durchgeführten Zweistichproben *t*-Tests konnte keine signifikante Abweichung zwischen wahren Nikotingehalt und vorhergesagtem Nikotingehalt nachgewiesen werden. Eine korrekte Vorhersagegenauigkeit des Nikotingehaltes konnte für das Kalibriermodell Nummer 2 mit MSC als Datenvorbehandlung bestätigt werden [63]. Gemäß den Zielen der PAT-Initiative wurde eine prozessanalytische Methode entwickelt, die es ermöglicht während einem Herstellungsprozess in Echtzeit ein kritisches Qualitätsmerkmal eines Produktes zu überwachen und zu kontrollieren [1, 2]. Bisher war es nicht möglich den Nikotingehalt während des ganzen Beschichtungsprozesses unabhängig von der gravimetrischen Inprozesskontrolle zu überwachen und zu kontrollieren. Der Nikotingehalt des Laminates wurde bisher lediglich über den Surrogatparameter Flächengewicht kontrolliert. Mit der Einführung einer neuen prozessanalytischen Methode basierend auf der Infrarot-Reflexionsspektroskopie ist das kontinuierliche Sammeln von Daten während der Beschichtung möglich, welches ermöglicht in Echtzeit auf Schwankungen innerhalb des Beschichtungsprozesses reagieren zu können, um den Nikotingehalt des Laminates in vordefinierten Grenzen zu halten.

6 Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur at-line Prozesskontrolle von Beschichtungsprozessen von oralen Filmen

6.1 Quantifizierung von Dexamethason in oralen Filmen

6.1.1 Nahinfrarotspektroskopische Untersuchungen

Bevor ein Model zur quantitativen Bestimmung von Dexamethason in oralen Filmen erstellt werden konnte, wurde untersucht, ob der untersuchte spektrale Bereich von 1000-2500 nm (10000 cm^{-1} – 4000 cm^{-1}) für die quantitative Analyse von dexamethasonhaltigen oralen Filmen geeignet ist. Notwendige Kriterien dafür sind Variationen der aufgenommenen Spektren, die auf Unterschiede des Wirkstoffgehaltes zurückzuführen sind. Da sich bezüglich der Gesamtzusammensetzung der verwendeten oralen Filme der Dexamethasongehalt umgekehrt zur Menge an matrixbildender Hydroxypropylmethylcellulose verhält, könnten auch Spektrenvariationen mit dem Wirkstoffgehalt korrelieren, die sich auf die Menge der enthaltenen Matrixbildner beziehen. Daher wurde versucht die spektralen Bereiche für die quantitative Auswertung zu verwenden, die vom Wirkstoff Dexamethason beeinflusst werden.

Um einen Überblick über die charakteristischen Banden des Wirkstoffs im Vergleich zu den Matrixbildnern zu erhalten, wurden Spektren des Wirkstoffs Dexamethason und der matrixbildenden niedrig- und höherviskosen Hydroxypropylmethylcellulose aufgenommen. Die aufgenommenen Originalspektren sind in Abbildung 6.2 zu sehen. Zur besseren Analyse wurden die aufgenommenen Spektren mit Hilfe der ersten Ableitung (1st) und der multiplikativen Streukorrektur (MSC) vorbehandelt, um Basislinien- und Streueffekte zu minimieren (Abbildung 6.3). Das Spektrum von Dexamethason weist zwischen 5000 – 4400 cm^{-1} scharfe Absorptionsbanden auf die vermutlich auf die Kombinationsschwingungen der C-H Valenz- und C-H Deformationsschwingungen ($\nu\text{C-H} + \delta\text{C-H}$) des Steroidgerüsts zurückzuführen sind. Die Absorptionsbanden zwischen 6100 – 5700 cm^{-1} sind auf den ersten C-H Obertonschwingungsbereich (2ν) zurückzuführen. Bei den Absorptionsbanden zwischen 7200 – 6800 cm^{-1} handelt es sich um den ersten O-H Obertonschwingungsbereich der alkoholischen O-H Gruppe [70] (siehe dazu die Strukturformel des Dexamethasons in Abbildung 6.1). Die HPMC zeigt gegenüber dem Dexamethason ein weniger bandenreiches Spektrum. Zuordnen lassen sich die breiten Banden der O-H/C-O und der O-H/C-H Kombinationsschwingungen zwischen 5400 – 4400 cm^{-1} resultierend aus dem Cellulosegerüst. Der Bereich zwischen 4200 – 4000 cm^{-1} ist auf den C-H/C-C Kombinationsschwingungsbereich der C-H und C-C Valenzschwingung ($\nu\text{C-H} + \nu\text{C-C}$) zurückzuführen. Der Bereich zwischen 4400 – 4200 cm^{-1} steht für den Kombinationsschwingungsbereich der C-H Valenz- und Deformationsschwingung ($\nu\text{C-H} + \delta\text{C-H}$) des Cellulosegerüsts. Die Absorptionsbanden bei 6800 cm^{-1} und 5800 cm^{-1} sind dem ersten Obertonschwingungsbereich (2ν) der O-H und C-H Valenzschwingung zuzuordnen [70]. Wesentliche Unterschiede zwischen Dexamethason und HPMC sind demnach im spektralen Bereich zwischen 7200 – 6800 cm^{-1} und 5000 – 4000 cm^{-1} zu finden. Dort zeigt Dexamethason charakteristische Absorptionsbanden gegenüber HPMC auf.

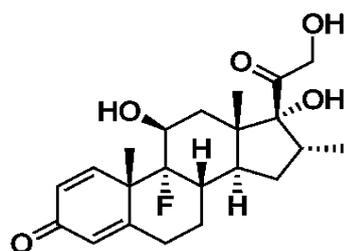


Abbildung 6.1 Strukturformal von Dexamethason

Original Spectra

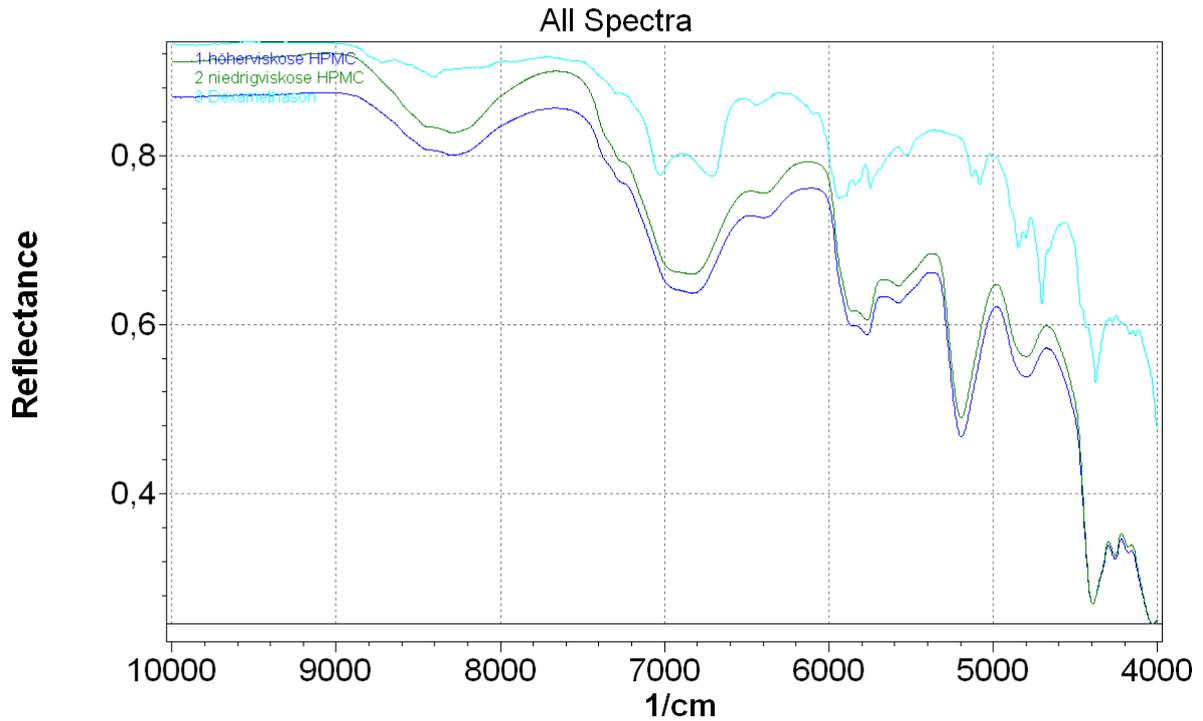


Abbildung 6.2 Originalspektren von Dexamethason (türkis), niedrig- und höherviskoser HPMC (grün und blau)

Pretreated Spectra

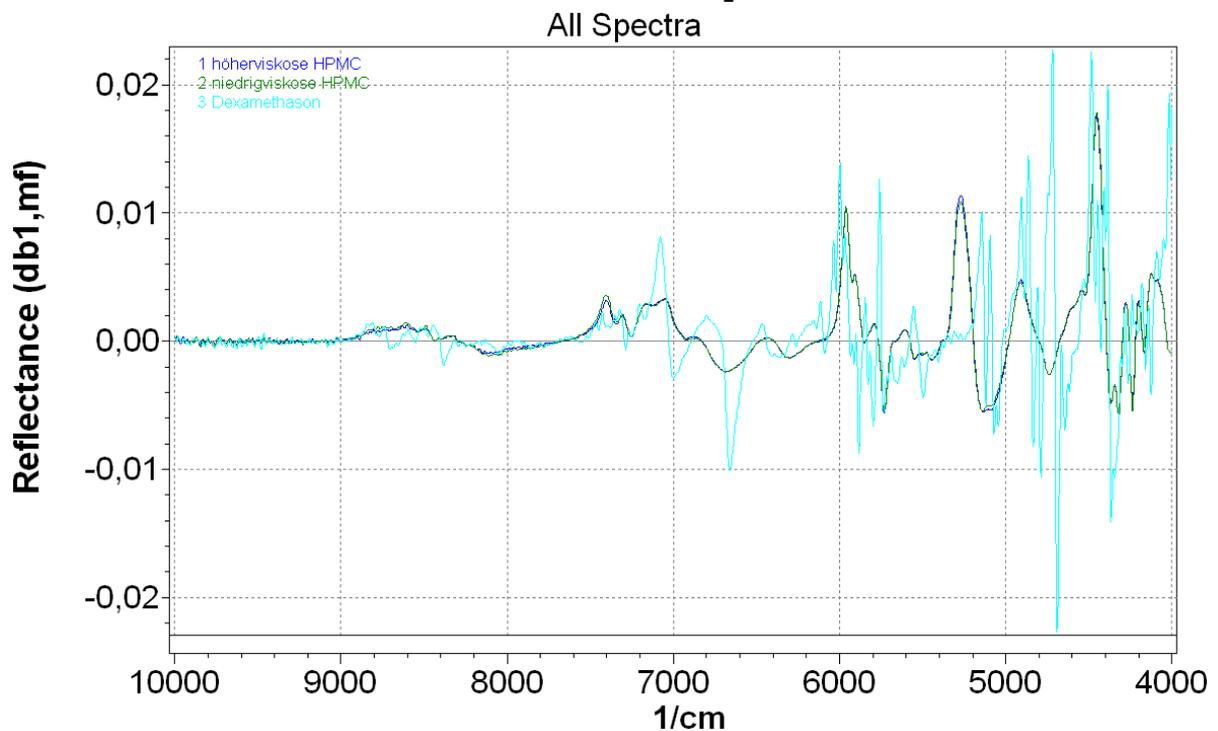


Abbildung 6.3 1st und MSC vorbehandelte Spektren von Dexamethason (türkis), niedrig- und höherviskoser HPMC (grün und blau)

Da bei der Herstellung der Massen 1-9 Wasser als Lösungsmittel verwendet wurde und durch das Trocknen unter Raumtemperaturbedingungen nicht ausgeschlossen werden konnte, dass eine gewisse Restfeuchte in den hergestellten Filmen vorhanden ist, mussten die spektralen Bereiche des Wassers bei den weiteren Untersuchungen berücksichtigt werden. Wasser zeigt bei rund 6900 cm^{-1} die erste Obertonschwingung der O-H Valenzschwingung (2ν). Bei rund 5100 cm^{-1} ist die Kombinationsschwingung der O-H Valenz- und der H-O-H Deformationsschwingung ($\nu\text{O-H} + \delta\text{O-H}$) zu finden [20, 70, 74]. Da diese spektralen Bereiche ebenfalls im Spektrum vom Dexamethason vorkommen, wurde nur der spektrale Bereich von $5000\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ für die weiteren Untersuchungen berücksichtigt, da dort wesentliche charakteristische Banden des Dexamethasons zu finden sind und keine störenden Signale von Wasser oder HPMC auftreten.

Um sicherzustellen dass die spektralen Informationen in den Spektren der hergestellten Filme der Massen aus Tabelle 4.10 ausreichend sind, um Dexamethason quantitativ bestimmen zu können, wurde jeweils ein Spektrum von einem 10 cm^2 Film aufgenommen. Wie in Abbildung 6.4 zu sehen ist, zeigte sich, dass die Spektren der Masse 9 ohne Dexamethason aufgrund der Transparenz des Films trotz Vorbehandlung der Spektren mit der ersten Ableitung und der multiplikativen Streukorrektur nicht ausgewertet werden konnten. Für die weiteren Untersuchungen wurde daher entschieden die Spektren der Masse 9 nicht zu berücksichtigen.

Pretreated Spectra

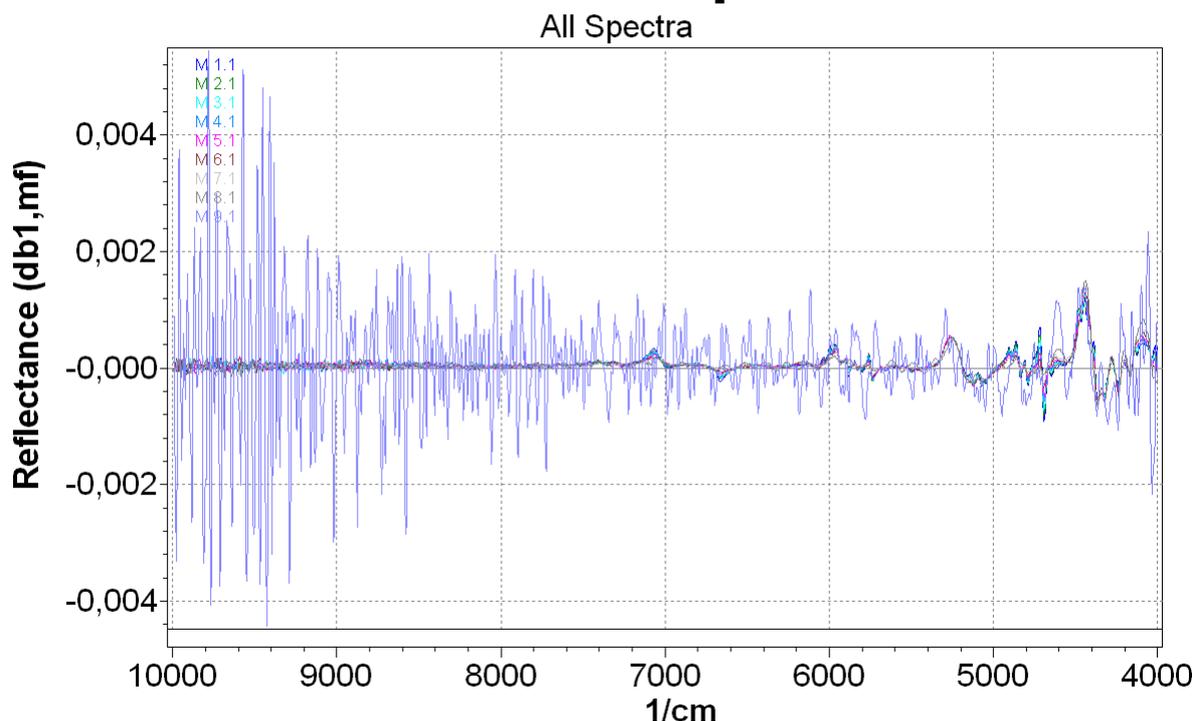


Abbildung 6.4 1st und MSC vorbehandelte Spektren der Massen 1-9 zur Erstellung eines Modells zur Quantifizierung von Dexamethason (M1.1-M9.1)

Abbildung 6.5 zeigt den Ausschnitt des spektralen Bereichs von $5000\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ der Spektren von Dexamethason, niedrig- und höherviskoser HPMC und der 10 cm^2 Filme der Massen 1-8. Die Spektren der selbst hergestellten Filme zeigen eindeutige Änderungen auf, die mit dem Wirkstoffgehalt korrelieren. Somit verfügt die Infrarot-Reflexionsspektroskopie im Nahinfrarotbereich über die Grundvoraussetzungen für die quantitative Analyse von Dexamethason in oralen Filmen. Aufgrund des positiven Ausgangs der Voruntersuchungen wurden im nächsten Schritt basierend auf den spektroskopischen Daten quantitative Modelle basierend auf dem PLS1-Algorithmus erstellt.

Pretreated Spectra

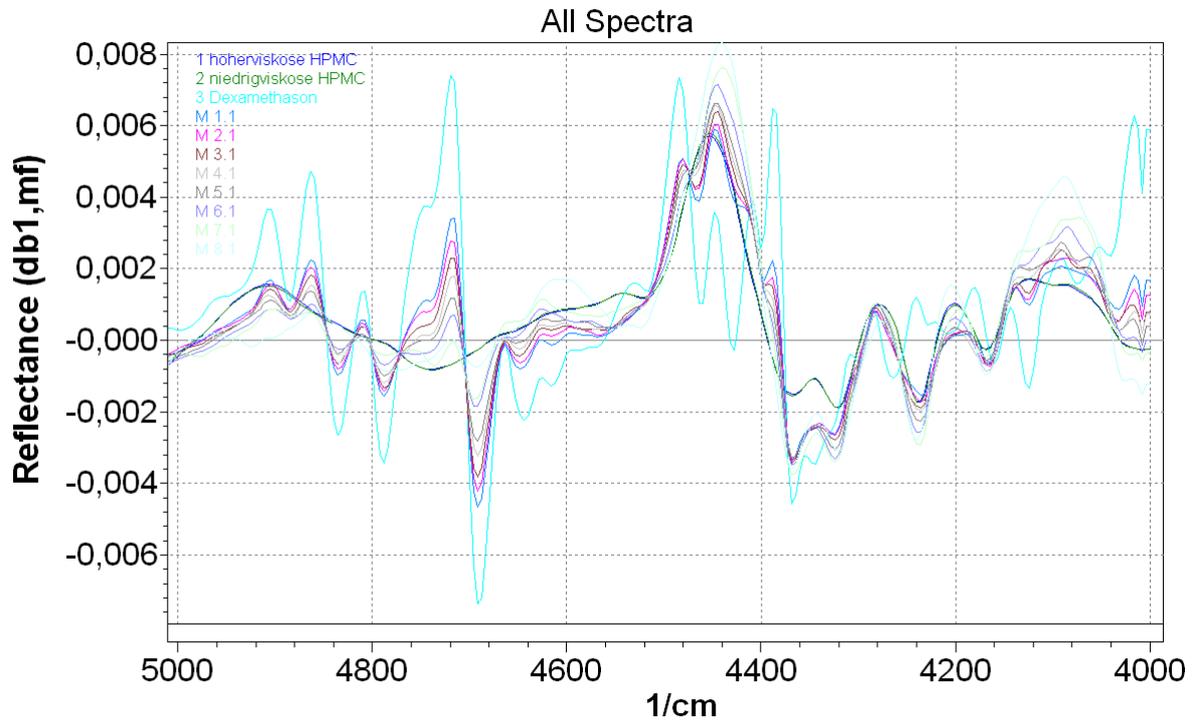


Abbildung 6.5 Spektraler Ausschnitt 5000-4000 cm^{-1} der 1st und MSC vorbehandelte Spektren von Dexamethason, niedrig- und höherviskoser HPMC und der Massen 1-8 (M1.1-M8.1)

6.1.2 Erstellung und Vergleich der Kalibriermodelle

Zur Erstellung eines Kalibriermodells zur quantitativen Bestimmung von Dexamethason auf Basis der spektralen Daten, wurden von den Massen 1-8 jeweils drei 10 cm² Filme vermessen. Diese Proben dienten als Kalibrierstandards. Zur Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle wurde von den Massen 1-8 jeweils ein zusätzlicher 10 cm² Film verwendet. Diese zusätzlichen 10 cm² Filme dienten ausschließlich der Validierung der erstellten Kalibriermodelle. Der "wahre" Dexamethasongehalt der verwendeten Filme wurde aus der bekannten Zusammensetzung der Masse der jeweiligen Film-Probe berechnet. Die Filme der Masse 9 ohne Dexamethason zeigten aufgrund ihrer Transparenz keine verwertbaren Absorptionsbanden. Diese Proben wurden deshalb vor der Modellherstellung aus dem Kalibrierdatensatz entfernt.

Tabelle 6.1 listet die Kalibrierungsproben mit den entsprechenden Dexamethasongehalten auf, Tabelle 6.2 enthält die entsprechenden Validierungsproben.

Kalibrierungs-probe	Masse	Dexamethasongehalt Masse [%]	Einwaage Probe [mg]	Dexamethasongehalt Film [mg]
1	1	40	30,2	12,08
2	1	40	34,2	13,68
3	1	40	33,5	13,40
4	2	35	34,0	11,90
5	2	35	32,2	11,27
6	2	35	34,2	11,97
7	3	30	33,1	9,93
8	3	30	35,4	10,62
9	3	30	35,9	10,77
10	4	25	34,0	8,50
11	4	25	31,1	7,78
12	4	25	32,7	8,18
13	5	20	36,0	7,20
14	5	20	35,3	7,06
15	5	20	34,9	6,98
16	6	15	36,1	5,42
17	6	15	36,0	5,40
18	6	15	35,5	5,33
19	7	10	35,0	3,50
20	7	10	35,5	3,55
21	7	10	35,2	3,52
22	8	5	33,4	1,67
23	8	5	33,6	1,68
24	8	5	35,1	1,76

Tabelle 6.1 Kalibrierungsproben und Dexamethasongehalte [mg] zur Erstellung eines Modells zur Quantifizierung von Dexamethason

Validierungsprobe	Masse	Dexamethasongehalt Masse [%]	Einwaage Probe [mg]	Dexamethasongehalt Film [mg]
1	1	40	31,0	12,40
2	2	35	33,1	11,59
3	3	30	35,5	10,65
4	4	25	34,2	8,55
5	5	20	35,3	7,06
6	6	15	34,1	5,12
7	7	10	32,8	3,28
8	8	5	33,5	1,68

Tabelle 6.2 Validierungsproben und Dexamethasongehalte [mg] zur Validierung des erstellten Modells zur Quantifizierung von Dexamethason

Für die Modellerstellung wurden verschiedene Spektrendatenvorbehandlungen verwendet. Als Datenvorbehandlung wurde die erste Ableitung (1st), die multiplikative Streukorrektur (MSC) sowie die Kombination aus diesen beiden Vorbehandlungsmethoden verwendet. Des Weiteren wurde ein Modell ohne jede Spektrendatenvorbehandlung generiert. Als Wellenzahlbereich wurde der Bereich von 5000-4000 cm^{-1} aus der spektroskopischen Voruntersuchung ausgewählt. Insgesamt wurden mit Hilfe der Kalibrierungsproben fünf Kalibriermodelle basierend auf dem PLS1-Alogirthmus erstellt. Anschließend wurde mit den Validierungsproben die Vorhersagegüte der Modelle überprüft. Zur Beurteilung der Qualität der erstellten Modelle wurden die Standardfehler SEC und SEP, die mittleren Fehler RMSEC und RMSEP und die Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2P berechnet. Tabelle 6.3 zeigt die Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle.

Modellnr.	Daten-vorbehandlung	Spektraler Bereich [cm^{-1}]	R^2C	R^2P	SEC [mg]	SEP [mg]	RMSEC [mg]	RMSEP [mg]	Anzahl der PLS-Faktoren
1	keine	5000-4000	0,845	0,813	1,51	1,78	1,48	1,69	2
2	1st	5000-4000	0,977	0,965	0,59	0,75	0,57	0,70	2
3	MSC	5000-4000	0,978	0,915	0,56	1,23	0,55	1,16	2
4	1st + MSC	5000-4000	0,991	0,993	0,37	0,34	0,36	0,32	2
5	MSC + 1st	5000-4000	0,984	0,962	0,48	0,77	0,47	0,72	2

Tabelle 6.3 Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung von Dexamethason

Für die Erstellung der quantitativen Kalibriermodelle waren nur zwei PLS-Faktoren notwendig. Dies ist auf die ausgeprägten, charakteristischen Absorptionsbanden des Dexamethasons im Wellenzahlbereich von 5000-4000 cm^{-1} zurückzuführen. Das Kalibriermodell Nummer 4 mit der Datenvorbehandlungskombination 1st+MSC zeigte die beste Vorhersagegenauigkeit. Die Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2P zeigten mit 0,991 und 0,993 das beste Ergebnis. Die Standardfehler SEC/SEP und die mittleren Fehler RMSEC/RMSEP waren mit 0,37/0,34 mg und 0,36/0,32 mg die kleinsten. Bemerkenswert ist, dass Kalibriermodell Nummer 5 trotz der gleichen Kombination der Datenvorbehandlung, aber in einer anderen Reihenfolge, gegenüber dem Modell Nummer 4 schlechtere Vorhersagewerte generierte. SEC und SEP mit 0,48 und 0,77 mg zeigen eine deutlich größere Differenz auf als der SEC und SEP aus Modell Nummer 4. Dies gilt ebenfalls für den ermittelten RMSEC und RMSEP. Dies macht deutlich, dass erst eine Korrektur der Basislinienverschiebung in den Spektren durch die erste Ableitung erfolgen muss, bevor durch die multiplikative Streukorrektur Streueffekte innerhalb der Spektren minimiert werden können. Modell Nummer 1 ohne jede Spektrendatenvorbehandlung zeigte die schlechteste Vorhersagegüte. Die Parameter der Vorhersagegenauigkeit der Modelle macht deutlich, dass eine Korrektur der auftretenden Basislinienverschiebungen und der Streueffekte notwendig ist, um die spektralen Informationen des Dexamethasons im Wellenzahlbereich von 5000-4000 cm^{-1} auswerten zu können.

In Tabelle 6.4 sind die Vorhersageergebnisse für die unabhängigen Validierungsproben für das Kalibriermodell Nummer 4 aufgeführt. Die berechneten Abweichungen zwischen wahren Dexamethasongehalt und vorhergesagtem Dexamethasongehalt der Validierungs- und der Kalibrierungsproben sind in Abbildung 6.6 graphisch wiedergegeben. Wie anhand der graphischen Darstellung zu sehen ist, konnte für das Kalibriermodell Nummer 4 keine signifikante Abweichung zwischen wahren und vorhergesagten Dexamethasongehalt festgestellt werden.

Validierungsprobe	Wahrer Dexamethasongehalt Film y [mg]	Vorhergesagter Dexamethasongehalt Film y_i [mg]	Abweichung $y-y_i$ [mg]
1	12,40	12,87	-0,47
2	11,59	11,29	0,30
3	10,65	10,81	-0,16
4	8,55	8,98	-0,43
5	7,06	7,04	0,02
6	5,12	4,66	0,45
7	3,28	3,16	0,12
8	1,68	1,99	-0,31

RMSEP 0,32

SEP 0,34

Tabelle 6.4 Vorhersageergebnisse der Validierungsproben. Vergleich des wahren Dexamethasongehalts mit den vorhergesagten Werten für das Kalibriermodell 1st+MSC 5000-4000 cm^{-1} zur Quantifizierung von Dexamethason

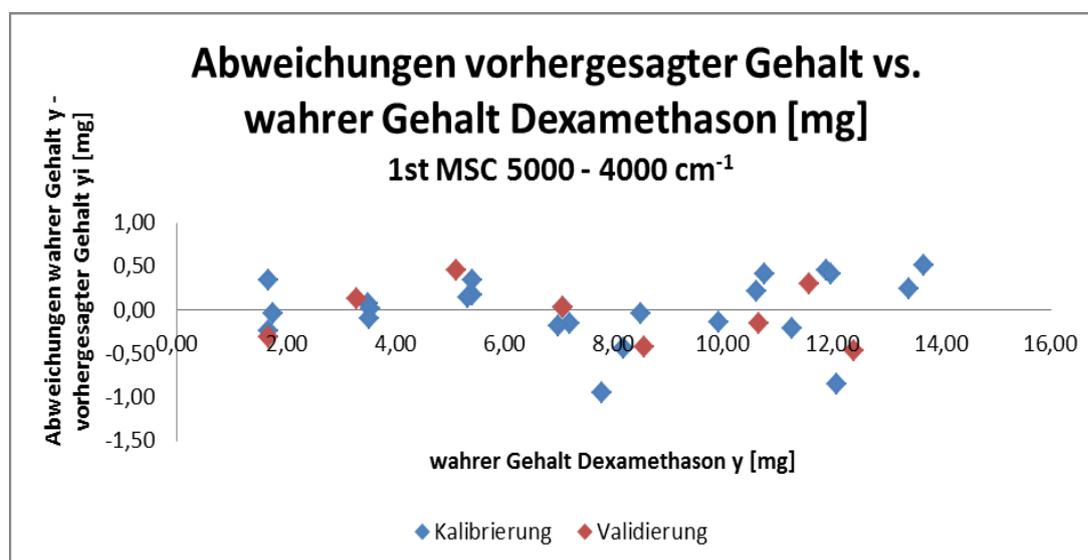


Abbildung 6.6 Absolute Abweichungen der Vorhersagewerte von den Referenzwerten der Kalibrierungs- und Validierungsproben für das Kalibriermodell 1st+MSC 5000-4000 cm^{-1} zur Quantifizierung von Dexamethason

6.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bevor ein quantitatives Modell zur Bestimmung von Dexamethason in oralen Filmen erstellt werden konnte, wurde untersucht in welchem spektralen Bereich Dexamethason gegenüber HPMC und Wasser charakteristische Absorptionsbanden aufweist. Durch Vergleich der mit der ersten Ableitung (1st) und der multiplikativen Streukorrektur (MSC) vorbehandelten Spektren von Dexamethason und Hydroxypropylmethylcellulose und der Berücksichtigung der aus der Literatur bekannten Absorptionsbanden von Wasser im untersuchten spektralen Bereich von 10000 cm^{-1} – 4000 cm^{-1} , wurde nur der spektrale Bereich zwischen 5000 cm^{-1} und 4000 cm^{-1} zur Erstellung eines quantitativen Modells zur Bestimmung von Dexamethason verwendet. Dexamethason weist zwischen 5000 cm^{-1} - 4000 cm^{-1} scharfe Absorptionsbanden auf die vermutlich auf die Kombinationsschwingungen der C-H Valenz- und C-H Deformationsschwingungen ($\nu\text{C-H} + \delta\text{C-H}$) des Steroidgerüsts zurückzuführen sind [70]. Zur Generierung von Modellen basierend auf dem PLS1-Algorithmus wurden unter Laborbedingungen 9 Massen unterschiedlicher prozentualer Zusammensetzung von Dexamethason und Hydroxypropylmethylcellulose hergestellt. Spektren des getrockneten Laminates der Masse Nummer 9 bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulose und einem gewissen Restanteil an Wasser zeigten trotz der Vorbehandlung der Spektren mit der ersten Ableitung und der multiplikativen Streukorrektur keine brauchbaren Absorptionsbanden und wurden daher für die weiteren Untersuchungen nicht berücksichtigt. Der Vergleich der Vorhersageergebnisse für den Dexamethasongehalt der unabhängigen Validierungsproben lieferte für das Kalibriermodell Nummer 4 mit der Kombination der Spektrendatenvorbehandlungsmethoden der ersten Ableitung und der multiplikativen Streukorrektur die besten Ergebnisse. Die Standardfehler SEC und SEP mit 0,37 mg und 0,34 mg und die mittleren Fehler RMSEC und RMSEP mit 0,36 mg und 0,32 mg waren die kleinsten. Anhand der graphischen Gegenüberstellung der berechneten Abweichungen zwischen wahrem Dexamethasongehalt und vorhergesagtem Dexamethasongehalt der Validierungs- und der Kalibrierungsproben, konnte keine signifikante Abweichung festgestellt werden. Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass für das Kalibriermodell Nummer 4 eine korrekte Vorhersagegenauigkeit nachgewiesen werden konnte und dass unter Verwendung multivariater Modelle die Infrarot-Reflexionsspektroskopie für die quantitative Bestimmung von Dexamethason in oralen Filmen auf HPMC-Basis geeignet ist und zur at-line Prozesskontrolle eingesetzt werden kann.

6.2 Quantifizierung von Rizatriptanbenzoat in oralen Filmen

6.2.1 Nahinfrarotspektroskopische Untersuchungen

Bevor ein Model zur quantitativen Bestimmung von Rizatriptanbenzoat in oralen Filmen erstellt werden konnte, wurde untersucht, ob der untersuchte spektrale Bereich für die quantitative Analyse von rizatriptanbenzoathaltigen oralen Filmen geeignet ist. Im Rahmen der spektroskopischen Voruntersuchung sollte der spektrale Bereich identifiziert werden, der charakteristische Absorptionsbanden von Rizatriptanbenzoat aufweist. Um einen Überblick über die charakteristischen Banden des Wirkstoffs im Vergleich zu den verwendeten Matrixbildnern zu erhalten, wurden Spektren des Wirkstoffs Rizatriptanbenzoat und der matrixbildenden Hydroxypropylcellulose und des Copolymers aus N-vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat aufgenommen. Die aufgenommenen Originalspektren sind in Abbildung 6.7 zu sehen.

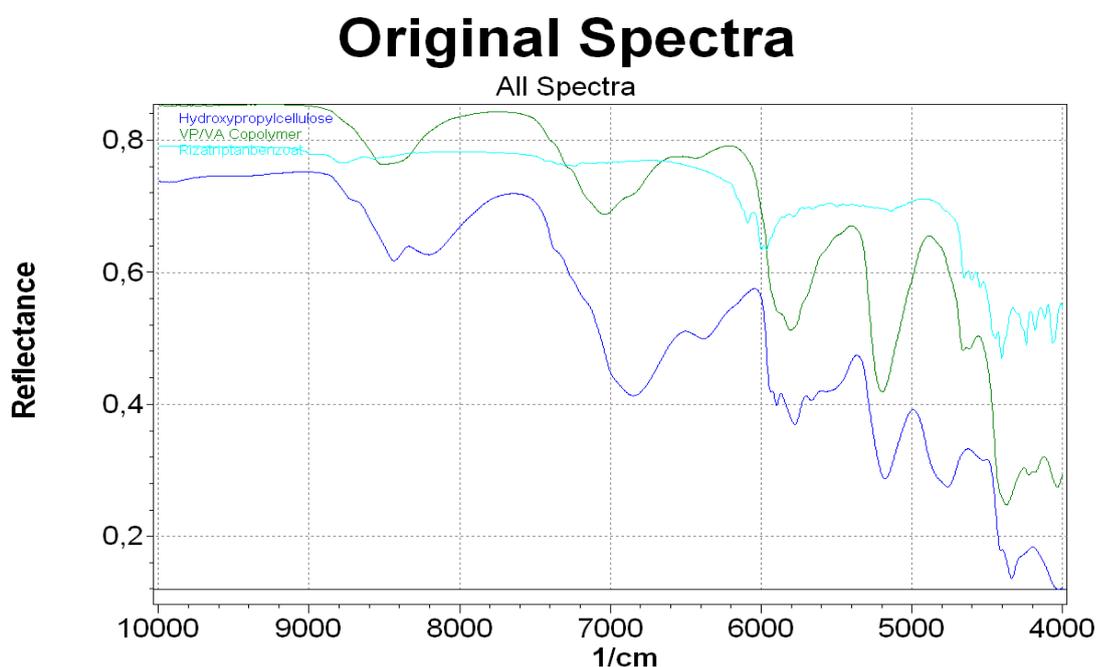


Abbildung 6.7 Originalspektren von Hydroxypropylcellulose (blau), VP/VA Copolymer (grün) und Rizatriptanbenzoat (türkis)

Das Spektrum von Rizatriptanbenzoat zeigt zwischen 6000 und 5900 cm^{-1} ein Doublet, welches auf den ersten Oberton der C-H Valenzschwingung (ν C-H) des Benzolrings der Benzoesäure oder des Indols zurückzuführen ist (Strukturformel siehe Abbildung 6.8). Ebenfalls auf den Benzolring sind die Absorptionsbanden zwischen 4300 - 4050 cm^{-1} zurückzuführen. Diese stammen von der C-H, C-C Kombinationsschwingung der C-H Valenz- und C-C Deformationsschwingung (ν C-H+ δ C-C) und der Kombinationsschwingung der C-H Valenz- und C-H Deformationsschwingung (ν C-H+ δ C-H). Die Absorptionsbande bei ca. 4400 cm^{-1} stammt vermutlich von der Kombinationsschwingung der N-H Valenz- und N-H Deformationsschwingung (ν N-H+ δ N-H) des Indols [70].

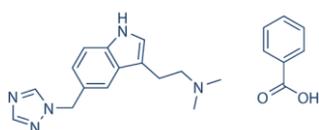


Abbildung 6.8 Strukturformel Rizatriptanbenzoat

Dem Spektrum der Hydroxypropylcellulose lassen sich die breiten Banden der O-H/C-O und der O-H/C-H Kombinationsschwingungen zwischen $5400\text{-}4400\text{ cm}^{-1}$ resultierend aus dem Cellulosegerüst zuordnen. Ebenfalls charakteristisch für das Cellulosegerüst ist der Bereich zwischen $4400\text{-}4200\text{ cm}^{-1}$ welcher für den C-H Kombinationsschwingungsbereich der C-H Valenz- und Deformationsschwingung ($\nu\text{C-H} + \delta\text{C-H}$) steht. Die Absorptionsbande bei 5800 cm^{-1} steht für den ersten Oberton der C-H Valenzschwingung (2ν). Der erste Obertonschwingungsbereich der O-H Valenzschwingung (2ν) ist bei 6800 cm^{-1} zu sehen [70].

Das Copolymer aus N-vinyl-2-pyrrolidon und Vinylacetat zeigt zwischen 4700 und 4600 cm^{-1} Absorptionsbanden die auf den Kombinationsschwingungsbereich der C-H Valenz-, C=O Valenz- und C-H Deformationsschwingung ($\nu\text{C-H} + \nu\text{C=O} + \delta\text{C-H}$) des Vinylacetats zurückzuführen sind. Die Absorptionsbanden zwischen 4400 und 4200 cm^{-1} lassen sich den Kombinationsschwingungen der C-H Valenz- und Deformationsschwingung ($\nu\text{C-H} + \delta\text{C-H}$) zuordnen. Der erste Oberton der C-H Valenzschwingung (2ν) ist bei ca. 5800 cm^{-1} zu finden. Die Absorptionsbande zwischen 7100 und 7000 cm^{-1} stammt aus der Kombination des ersten Obertons der CH_2 Valenz- und der CH_2 Deformationsschwingung ($2\nu\text{CH}_2 + \delta\text{C-H}_2$) [70].

Um den spektralen Bereich zu identifizieren welcher am besten für die quantitative Bestimmung von Rizatriptanbenzoat geeignet ist, wurden die aufgenommenen Spektren mit Hilfe der ersten Ableitung (1st) und der multiplikativen Streukorrektur (MSC) vorbehandelt, um Basislinien- und Streueffekte in den aufgenommenen Spektren zu minimieren. Die vorbehandelten Spektren sind in Abbildung 6.9 dargestellt. Wesentliche Unterschiede zwischen Rizatriptanbenzoat, Hydroxypropylcellulose und dem VP/VA Copolymer sind im spektralen Bereich zwischen $5000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ zu finden, welcher in Abbildung 6.10 nochmals vergrößert dargestellt ist. Speziell im Bereich von $4800\text{-}4050\text{ cm}^{-1}$ zeigt Rizatriptanbenzoat charakteristische Absorptionsbanden.

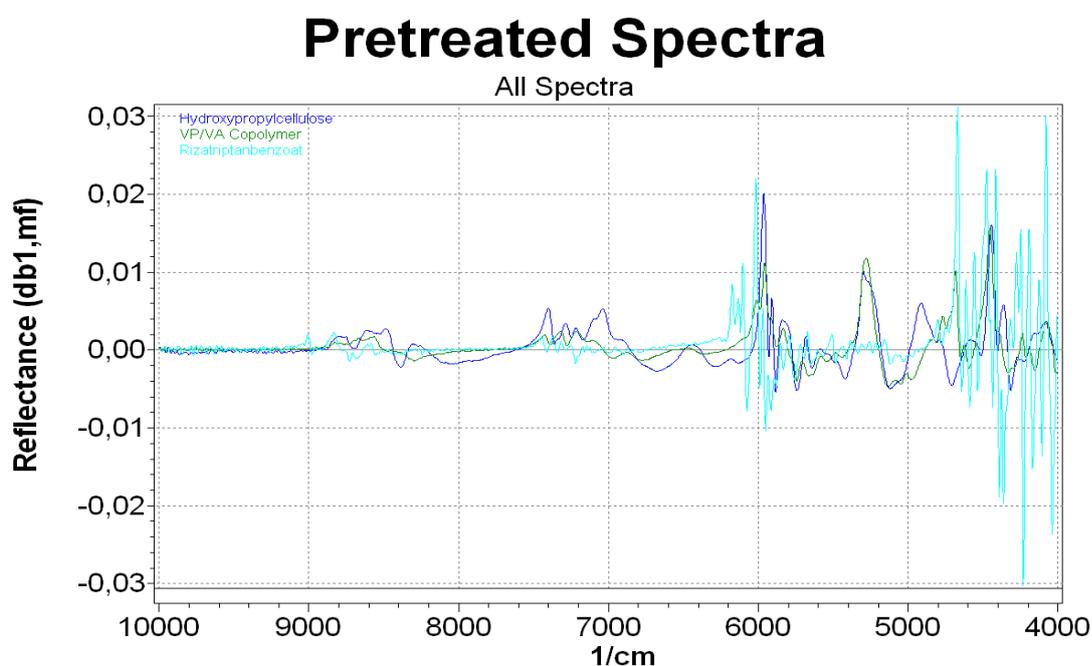


Abbildung 6.9 1st und MSC vorbehandelte Spektren von Hydroxypropylcellulose (blau), VP/VA Copolymer (grün) und Rizatriptanbenzoat (türkis)

Pretreated Spectra

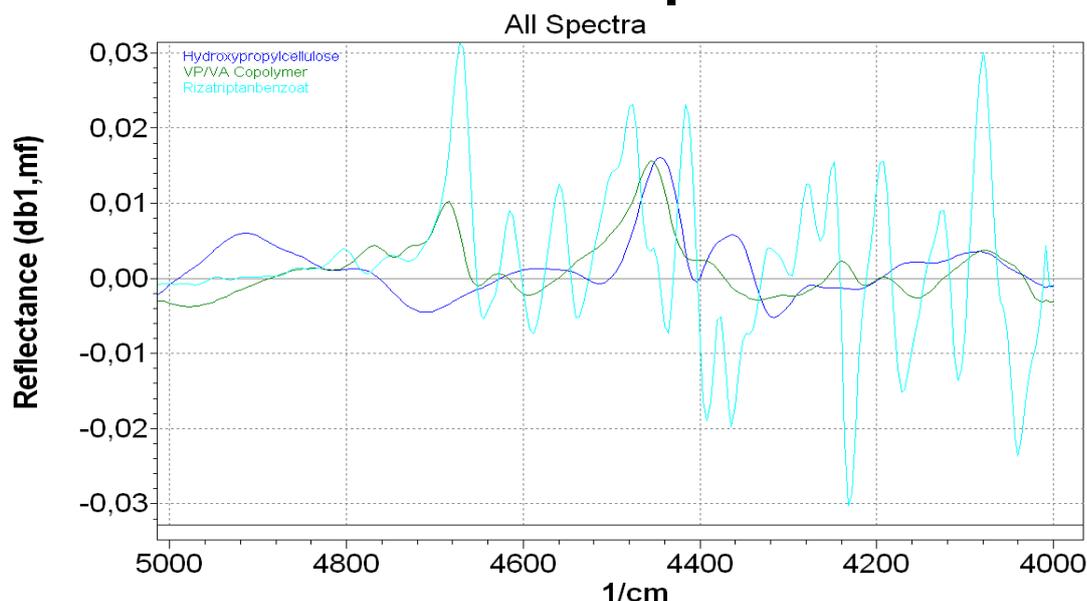


Abbildung 6.10 Spektraler Ausschnitt 5000-4000 cm^{-1} der 1st und MSC vorbehandelten Spektren von Hydroxypropylcellulose (blau), VP/VA Copolymer (grün) und Rizatriptanbenzoat (türkis)

Da bei der Herstellung der Massen Methylethylketon als Lösungsmittel verwendet wurde und durch das Trocknen bei 60°C für 10 Minuten im Trockenschrank nicht ausgeschlossen werden konnte, dass ein gewisser Restlösemittelgehalt in den hergestellten Filmen vorhanden ist, mussten die spektralen Bereiche des Methylethylketons bei den weiteren Untersuchungen berücksichtigt werden. Zur Untersuchung des Trocknungsprofils wurde mit Hilfe eines Holzspatels von der Masse 5 ein dünner Film auf einen Objektträger aufgebracht und unter Raumtemperaturbedingungen getrocknet. Spektren wurden zu Beginn der Trocknung und nach 1, 2, 3, 5, 8 und 10 Minuten Trocknungszeit aufgenommen. Die Spektren der Trocknung sind in Abbildung 6.11 zu sehen. Wie zu erkennen ist, ist eine Abnahme der Intensität der Absorptionsbanden zwischen $6000\text{-}5700\text{ cm}^{-1}$, bei 5100 cm^{-1} und zwischen $4600\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ mit zunehmender Trocknungsdauer auf die Verringerung des Methylethylketongehalts durch Trocknung zurückzuführen. Zwischen $6000\text{-}5700\text{ cm}^{-1}$ ist ein Dublett von Absorptionsbanden zu erkennen, welches auf den ersten Oberton der C-H Valenzschwingung benachbart zu einer Ketongruppe (2ν) zurückzuführen ist. Die Absorptionsbande bei ca. 5100 cm^{-1} stammt vom dritten Oberton der C=O Valenzschwingung (3ν) der Ketongruppe. Die Banden zwischen $4600\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ stammen von Kombinationsschwingungen der C-H Gruppe [70]. Da die charakteristischen Absorptionsbanden des Methylethylketons bereits nach einer Trocknungszeit von 10 Minuten unter Raumtemperaturbedingungen gegenüber dem Ausgangszustand nicht mehr zu erkennen sind, kann davon ausgegangen werden, dass bei einer Trocknung bei 60°C und einer Trocknungsdauer von 10 Minuten der Methylethylketongehalt so gering ist, dass die spektralen Bereiche des Methylethylketons bei der weiteren Untersuchung vernachlässigt werden können.

Original Spectra

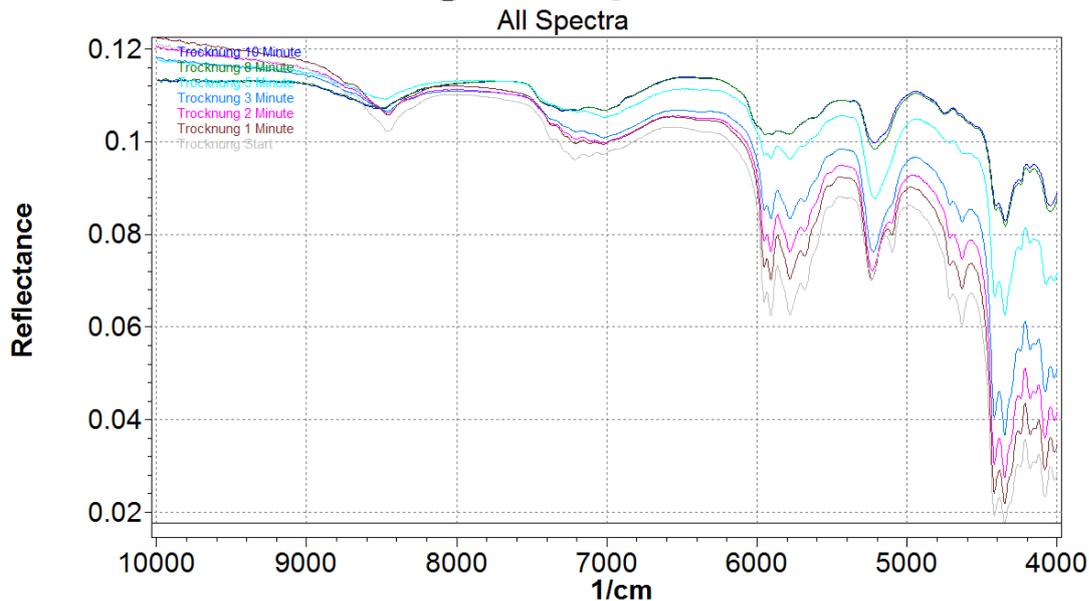


Abbildung 6.11 Aufgenommene Spektren der Masse 5 zum Trocknungsprofil unter Raumtemperaturbedingungen zur Identifizierung charakteristischer Absorptionsbanden des verwendeten Lösemittels Methylethylketon

Um sicherzustellen dass die spektralen Informationen in den Spektren der hergestellten Filme der Massen ausreichend sind, um Rizatriptanbenzoat quantitativ bestimmen zu können, wurde jeweils ein Spektrum von einem 10 cm² Film der Massen 1-5 aufgenommen. Da wie bereits erwähnt von der Masse 6 ohne Rizatriptanbenzoat keine Filme produziert werden konnten, wurde die Masse 6 für die weiteren Untersuchungen nicht berücksichtigt. Die aufgenommenen Spektren der Massen 1-5 wurden mit der ersten Ableitung und der multiplikativen Streukorrektur vorbehandelt. Abbildung 6.12 zeigt den Ausschnitt des spektralen Bereichs von 5000-4000 cm⁻¹ der vorbehandelten Spektren von Rizatriptanbenzoat und der 10 cm² Filme der Massen 1-5. Die Spektren der selbst hergestellten Filme zeigen zwischen 4800-4050 cm⁻¹ eindeutige Änderungen auf, die mit dem Wirkstoffgehalt der Massen korrelieren. Somit verfügt der untersuchte spektrale Bereich über die Grundvoraussetzungen für die quantitative Analyse von Rizatriptanbenzoat in oralen Filmen. Aufgrund des positiven Ausgangs der Voruntersuchungen wurden im nächsten Schritt basierend auf den spektroskopischen Daten quantitative Modelle basierend auf dem PLS1-Algorithmus erstellt.

Pretreated Spectra

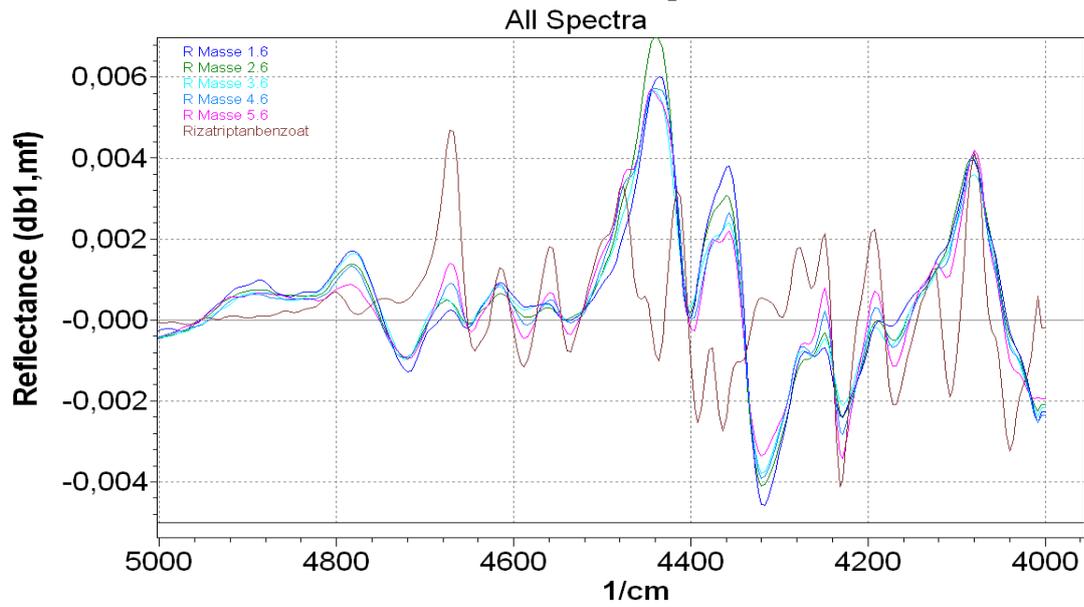


Abbildung 6.12 Spektraler Ausschnitt 5000-4000 cm^{-1} der 1st und MSC vorbehandelten Spektren der Massen 1-5 und von Rizatriptanbenzoat

6.2.2 Erstellung und Vergleich der Kalibriermodelle

Zur Erstellung eines Kalibriermodells zur quantitativen Bestimmung von Rizatriptanbenzoat, wurden von den Massen 1-5 jeweils drei 10 cm² Filme vermessen. Diese Proben dienten als Kalibrierstandards. Zur Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle wurde von den Massen 1-5 jeweils ein zusätzlicher 10 cm² Film verwendet. Diese zusätzlichen 10 cm² Filme dienten ausschließlich der Validierung der erstellten Kalibriermodelle. Der wahre Rizatriptanbenzoatgehalt der verwendeten Filme wurde aus der bekannten Zusammensetzung der Masse der jeweiligen Film-Probe berechnet.

Tabelle 6.5 listet die Kalibrierungsproben mit den entsprechenden Rizatriptanbenzoatgehalten auf, Tabelle 6.6 enthält die entsprechenden Validierungsproben.

Kalibrierungs-probe	Masse	Rizatriptanbenzoatgehalt Masse [%]	Einwaage Probe [mg]	Rizatriptanbenzoatgehalt Film [mg]
1	1	6,25	48,9	3,06
2	1	6,25	42,1	2,63
3	1	6,25	51,9	3,24
4	2	9,38	64,5	6,05
5	2	9,38	53,6	5,03
6	2	9,38	67,7	6,35
7	3	12,50	64,1	8,01
8	3	12,50	73,2	9,15
9	3	12,50	60,3	7,54
10	4	15,63	73,0	11,41
11	4	15,63	68,4	10,69
12	4	15,63	62,6	9,78
13	5	18,75	65,5	12,28
14	5	18,75	72,3	13,56
15	5	18,75	68,6	12,86

Tabelle 6.5 Kalibrierungsproben und Rizatriptanbenzoatgehalt [mg]

Validierungs-probe	Masse	Rizatriptanbenzoatgehalt Masse [%]	Einwaage Probe [mg]	Rizatriptanbenzoatgehalt Film [mg]
1	1	6,25	51,8	3,24
2	2	9,38	69,0	6,47
3	3	12,50	63,4	7,93
4	4	15,63	67,5	10,55
5	5	18,75	67,0	12,56

Tabelle 6.6 Validierungsproben und Rizatriptanbenzoatgehalte [mg]

Für die Modellerstellung wurden verschiedene Spektrendatenvorbehandlungen verwendet. Als Datenvorbehandlung wurde die erste Ableitung (1st), die multiplikative Streukorrektur (MSC) sowie die Kombination aus diesen beiden Vorbehandlungsmethoden verwendet. Des Weiteren wurde ein Modell ohne jede Spektrendatenvorbehandlung generiert. Als Wellenzahlbereich wurde der Bereich von 4800-4050 cm⁻¹ ausgewählt.

Insgesamt wurden mit Hilfe der Kalibrierungsproben fünf Kalibriermodelle basierend auf dem PLS1-Algorithmus erstellt. Anschließend wurde mit den Validierungsproben die Vorhersagegüte der Modelle überprüft. Zur Beurteilung der Qualität der erstellten Modelle wurden der SEC, SEP, RMSEC, RMSEP und die Bestimmtheitsmaße R²C und R²P berechnet. Tabelle 6.7 zeigt die Parameter der erstellten Kalibriermodelle.

Modellnr.	Daten- vorbehandlung	Spektraler Bereich [cm ⁻¹]	R ² C	R ² P	SEC [mg]	SEP [mg]	RMSEC [mg]	RMSEP [mg]	Anzahl der PLS-Faktoren
1	keine	4800-4050	0,310	0,026	3,04	3,90	2,94	3,49	2
2	1st	4800-4050	0,962	0,946	0,71	0,84	0,69	0,89	2
3	MSC	4800-4050	0,904	0,922	1,13	1,38	1,10	1,36	2
4	1st + MSC	4800-4050	0,993	0,995	0,32	0,28	0,31	0,35	2
5	MSC + 1st	4800-4050	0,944	0,992	0,87	0,93	0,84	0,97	2

Tabelle 6.7 Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung des Rizatriptanbenzoatgehalts

Für die Erstellung der quantitativen Kalibriermodelle waren nur zwei PLS-Faktoren notwendig. Das Kalibriermodell Nummer 4 mit der Datenvorbehandlungskombination 1st+MSC zeigte die beste Vorhersagegenauigkeit. Die Standardfehler SEC und SEP mit 0,32 mg und 0,28 mg und die mittleren Fehler RMSEC und RMSEP mit 0,31 mg und 0,35 mg waren die kleinsten. Die Bestimmtheitsmaße R²C und R²P waren mit 0,993 und 0,995 zufriedenstellend. Auch hier ist festzuhalten, dass Kalibriermodell Nummer 5 trotz der gleichen Kombination der Datenvorbehandlung, aber in einer anderen Reihenfolge, gegenüber dem Modell Nummer 4 schlechtere Vorhersagewerte generierte. SEC und SEP mit 0,87 mg und 0,93 mg zeigen eine größere Differenz auf als der SEC und SEP aus Modell Nummer 4. Dies gilt ebenfalls für den ermittelten RMSEC und RMSEP. Auch für die Erstellung eines Modells zur Quantifizierung von Rizatriptanbenzoat müssen die aufgenommenen Spektren zuerst mit der ersten Ableitung und anschließend mit der multiplikativen Streukorrektur vorbehandelt werden, um die Vorhersagegenauigkeit des Modells zu erhöhen und um die spektralen Informationen des Rizatriptanbenzoatgehaltes im Wellenzahlbereich von 4800-4050 cm⁻¹ auswerten zu können.

Tabelle 6.8 und Tabelle 6.9 enthalten die Vorhersageergebnisse des Modells Nummer 4 für die verwendeten Kalibrier- und Validierungsproben. Die ermittelten Abweichungen zwischen wahren Rizatriptanbenzoatgehalt und vorhergesagtem Rizatriptanbenzoatgehalt sind in Abbildung 6.13 graphisch wiedergegeben.

Kalibrierungs- probe	Wahrer Rizatriptanbenzoatgehalt Film y [mg]	Vorhergesagter Rizatriptanbenzoatgehalt Film yi [mg]	Abweichung y-yi [mg]
1	3,06	3,09	-0,03
2	2,63	2,19	0,45
3	3,24	3,38	-0,14
4	6,05	6,25	-0,20
5	5,03	5,28	-0,26
6	6,35	6,82	-0,47
7	8,01	7,73	0,28
8	9,15	9,12	0,03
9	7,54	7,67	-0,13
10	11,41	10,84	0,57
11	10,69	10,25	0,44
12	9,78	9,96	-0,18
13	12,28	12,52	-0,24
14	13,56	13,90	-0,34
15	12,86	12,65	0,22

RMSEC 0,31
SEC 0,32

Tabelle 6.8 Vorhersageergebnisse der Kalibrierungsproben. Vergleich des wahren Rizatriptanbenzoatgehaltes mit den vorhergesagten Werten für das Kalibriermodell 1st+MSC zur Quantifizierung von Rizatriptanbenzoat

Validierungsprobe	Wahrer Rizatriptanbenzoatgehalt Film y [mg]	Vorhergesagter Rizatriptanbenzoatgehalt Film y_i [mg]	Abweichung $y-y_i$ [mg]
1	3,24	2,79	0,45
2	6,47	6,02	0,45
3	7,93	8,14	-0,22
4	10,55	10,39	0,17
5	12,56	12,21	0,35

RMSEP 0,35

SEP 0,28

Tabelle 6.9 Vorhersageergebnisse der Validierungsproben. Vergleich des wahren Rizatriptanbenzoatgehaltes mit den vorhergesagten Werten für das Kalibriermodell 1st+MSC zur Quantifizierung von Rizatriptanbenzoat

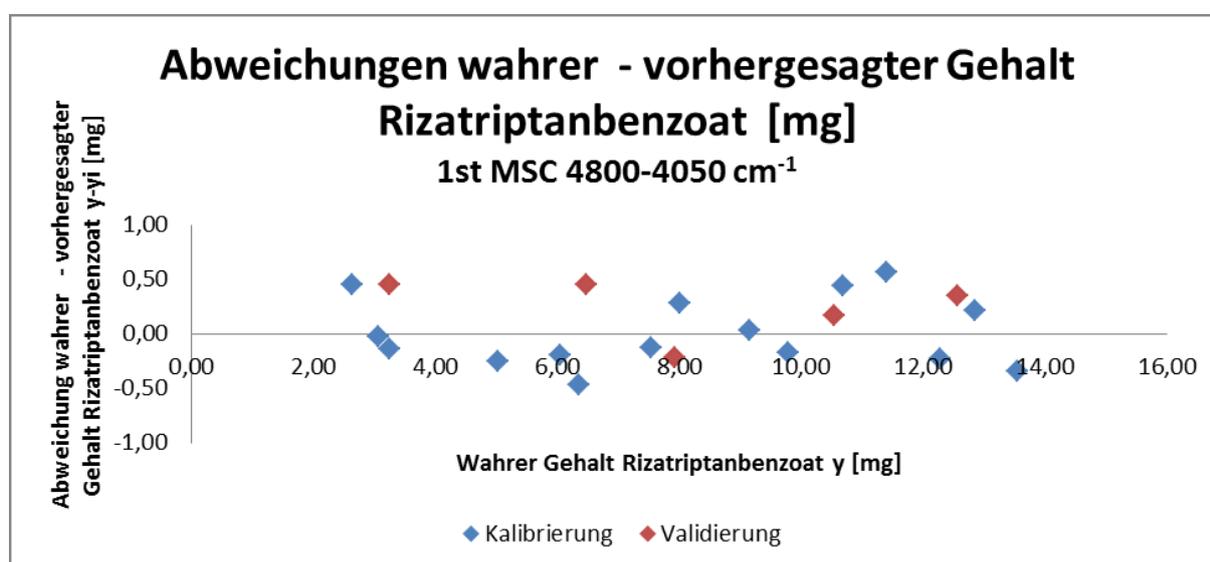


Abbildung 6.13 Absolute Abweichungen der Vorhersagewerte von den Referenzwerten der Kalibrierungs- und Validierungsproben für das Kalibriermodell 1st+MSC 4800-4050 cm^{-1}

Die höchste und die niedrigste Abweichung zwischen wahren und dem durch das Modell vorhergesagten Wert lag bei 0,45 mg bzw. -0,22 mg für die Validierungsproben 1,2 und 3. Um zu überprüfen ob eine signifikante Abweichung zwischen den wahren und vorhergesagten Rizatriptanbenzoatgehalten der Validierungsproben vorlag, wurde ein Zweistichproben t -Test durchgeführt. Das Ergebnis zeigt, dass $|t| > t'$ nicht gegeben ist, so dass keine signifikante Abweichung nachgewiesen werden kann.

	wahrer Rizatriptanbenzoatgehalt $[y]$	vorhergesagter Rizatriptanbenzoatgehalt $[y_i]$
Mittelwert [mg]	8,15	7,91
Varianz [mg]	13,06	13,62
(n)	5	5
t -Statistik (t)	1,90	
Kritischer t -Wert (t')	2,78	

Tabelle 6.10 Ergebnis des Zweistichproben t -Tests zur Überprüfung signifikanter Abweichungen zwischen wahren und vorhergesagtem Rizatriptanbenzoatgehalt für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung des Rizatriptanbenzoatgehaltes. Die Nullhypothese $H_0: x_a = x_b$ wird nicht abgelehnt da $|t| < t'$. Es besteht keine signifikante Abweichung zwischen wahren und vorhergesagtem Rizatriptanbenzoatgehalt.

6.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit Hilfe einer Machbarkeitsstudie wurde der spektrale Bereich zwischen 4800-4050 cm^{-1} identifiziert in dem Rizatriptanbenzoat gegenüber Hydroxypropylcellulose und dem verwendeten VP/VA Copolymer charakteristische Absorptionsbanden aufweist [69]. Identifizierte Absorptionsbanden zwischen 4300-4050 cm^{-1} sind auf den Benzolring von Rizatriptanbenzoat zurückzuführen. Diese stammen von der C-H, C-C Kombinationsschwingung der C-H Valenz- und C-C Deformationsschwingung (ν C-H+ δ C-C) und der C-H Kombinationsschwingung der C-H Valenz- und C-H Deformationsschwingung (ν C-H+ δ C-H). Die Absorptionsbande bei ca. 4400 cm^{-1} stammt vermutlich von der N-H Kombinationsschwingung der N-H Valenz- und N-H Deformationsschwingung (ν N-H+ δ N-H) des Indols [70]. Da bei der Herstellung der Massen Methylethylketon als Lösungsmittel verwendet wurde, wurde untersucht, ob nach dem Trocknungsvorgang des Laminates Absorptionsbanden von Methylethylketon berücksichtigt werden müssen. Durch einen Trocknungsversuch unter Raumtemperaturbedingungen konnte gezeigt werden, dass nach einer Trocknungszeit von 10 Minuten keine charakteristischen Absorptionsbanden mehr von Methylethylketon identifiziert werden können. Da zur Erstellung von quantitativen Modellen zur Bestimmung von Rizatriptanbenzoat die hergestellten Lamine für 10 Minuten in einem Trockenschrank bei 60°C getrocknet wurden, konnte davon ausgegangen werden, dass die Absorptionsbanden des Methylethylketons bei der Modellerstellung nicht berücksichtigt werden müssen. Basierend auf dem PLS1-Algorithmus wurden anhand von im Labormaßstab hergestellten Laminaten mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen fünf Modelle mit unterschiedlichen Datenvorbehandlungsmethoden erstellt. Kalibriermodell Nummer 4 mit der Datenvorbehandlungskombination erste Ableitung (1st) und multiplikative Streukorrektur (MSC) zeigte die beste Vorhersagegenauigkeit. SEC und SEP mit 0,32 mg und 0,28 mg sind fast identisch, RMSEC und RMSEP mit 0,31 mg und 0,35 mg zeigen ebenfalls keine signifikante Abweichung. Anhand eines durchgeführten Zweistichproben t -Tests konnte gezeigt werden, dass keine signifikante Abweichung zwischen den wahren und vorhergesagten Rizatriptanbenzoatgehalten besteht. Die Ergebnisse zeigen, dass unter Verwendung der Infrarot-Reflexionsspektroskopie ein quantitatives Modell entwickelt werden konnte, welches ermöglicht Rizatriptanbenzoat in oralen Filmen basierend auf einer HPC und VP/VA Copolymer Matrix zu bestimmen.

7 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung der Infrarot-Reflexionsspektroskopie in Verbindung mit der multivariaten Datenanalyse als prozessanalytische Methode zur in-line und at-line Prozesskontrolle von kritischen Qualitätsmerkmalen während der Beschichtung von Laminaten für orale Filme untersucht. Es sollte eine prozessanalytische Methode entwickelt werden, die es ermöglicht unabhängig von der gravimetrischen Inprozesskontrolle und dem Surrogatparameter Flächengewicht kritische Qualitätsmerkmale während des Beschichtungsprozesses bestimmen und überwachen zu können. Die Versuche zur in-line und at-line Prozesskontrolle gliederten sich dabei in zwei unabhängige Versuchsteile bei denen zwei unterschiedliche Sensoren/Spektrometer mit unterschiedlichen spektralen Bereichen eingesetzt wurden.

Im ersten Versuchsteil konnte mit Hilfe des Infrarot-Reflexionssensors der Firma Honeywell (Reflectance Infrared Sensor (RIS) 3-4810) eine prozessanalytische Methode entwickelt werden, die es ermöglicht in-line und in Echtzeit die Restfeuchte während des Beschichtungsprozesses eines dreischichtigen Laminates zu überwachen und zu kontrollieren. Die im Vorversuch zur Quantifizierung der Restfeuchte identifizierten Absorptionsbanden bei 1974 nm und 2663 nm konnten gemäß Angaben aus der Literatur der Kombinationsschwingung der O-H Valenz- und der H-O-H Deformationsschwingung (ν O-H+ δ O-H) und der O-H Valenzschwingung (ν O-H) zugeordnet werden [20, 70-72]. Mit Hilfe von Echtzeitspektren, welche während des Beschichtungsprozesses gewonnen wurden, konnten für die zweischichtige Deckschicht und für das dreischichtige Gesamtlaminat Modelle zur Restfeuchtequantifizierung basierend auf dem PLS1 Algorithmus entwickelt werden. Modelle mit der multiplikativen Streukorrektur MSC als Datenvorbehandlungsmethode lieferten dabei die besten Vorhersageergebnisse und zeigten auch das beste Ergebnis für die erklärte Varianz der X-Daten und der Y-Daten. Aufgrund der guten Ergebnisse aus der Kalibrierung und der internen Kreuzvalidierung wurden die MSC Modelle mittels eines unabhängigen Beschichtungsprozesses extern validiert. Die bei der externen Validierung ermittelten Standardfehler SEP waren mit den Standardfehlern SEC und SECV aus der Kalibrierung und internen Kreuzvalidierung vergleichbar. Die Bestimmtheitsmaße R^2C und R^2P waren für das Modell der Deckschicht und das Modell des Gesamtlaminats zufriedenstellend. Es konnte für beide erstellten Modelle keine signifikante Abweichung zwischen der anhand der MSC Modelle vorhergesagten Restfeuchte und der Restfeuchte bestimmt nach der Referenzmethode Karl-Fischer festgestellt werden.

Die Vorversuche zur Detektion des Fentanylcitratgehalts [69] im wirkstoffhaltigen Gesamtlaminat zeigten, dass keine charakteristischen Absorptionsbanden im spektralen Bereich von 1600-4100 nm identifiziert werden konnten. Die im Versuch identifizierte Absorptionsbande im spektralen Bereich von 1974 nm beruht auf der O-H Kombinationsschwingung des Wassers [70] und kann nicht zur quantitativen Bestimmung von Fentanylcitrat verwendet werden. Um den Wirkstoffgehalt dennoch während der Beschichtung neben der Restfeuchte quantitativ in Echtzeit erfassen zu können, müsste in weiteren Untersuchungen evaluiert werden, ob neben der Infrarot-Reflexionsspektroskopie eine andere spektroskopische Messmethode aus prozessanalytischer Sicht geeignet ist. Als Beispiel hierbei sei die Raman-Spektroskopie zu nennen. Die Erfassung des Fentanylcitratgehalts über eine in-line Prozesskontrolle in Echtzeit würde wie im Fall der Restfeuchtebestimmung zeitnahe Reaktionen auf Schwankungen während des Beschichtungsprozesses ermöglichen, um den Wirkstoffgehalt in vordefinierten Bereichen zu halten und so mögliche Fehlproduktion einhergehend mit Materialverlusten zu minimieren.

Die Ergebnisse zur Restfeuchtebestimmung der wirkstofffreien Deckschicht und zum dreischichtigen Gesamtlaminat zeigen, dass unter Verwendung multivariater Modelle die Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur in-line und Echtzeit-Prozesskontrolle der Restfeuchte während des Beschichtungsprozesses geeignet ist. Mit Hilfe der neuen prozessanalytischen Methode ist es nun möglich, unabhängig von der gravimetrischen Inprozesskontrolle zerstörungsfrei und ohne weiteren Probenzug während des Beschichtungsprozesses die

Restfeuchte in Echtzeit zu überwachen und zu kontrollieren. Mit Hilfe der Erfassung der Restfeuchte in Echtzeit kann mit dem aus der gravimetrischen Inprozesskontrolle ermittelten Flächengewicht das Trockengewicht des Laminates nun zeitnah errechnet werden und ermöglicht so ohne zeitliche Verzögerung die Berechnung des Flächengewichtes der wirkstoffhaltigen mucoadhäsiven Schicht aus der Differenz des Trockenflächengewichtes des dreischichtigen Gesamtlaminates und dem Trockenflächengewicht der wirkstofffreien, zweischichtigen Deckschicht. Mit Hilfe der Erfassung der Restfeuchte in Echtzeit sind nun kurzfristige Reaktionen auf Schwankungen innerhalb des Beschichtungsprozesses möglich, um so die Homogenität des Gesamtlaminates in Hinblick auf den Wirkstoffgehalt zu gewährleisten.

Der Fehlversuch bei der externen Validierung des Modells zur Restfeuchtebestimmung des dreischichtigen Gesamtlaminates machte deutlich, dass die Erfassung der Restfeuchte mittels der Karl-Fischer Methode nicht nur vom Analysenzeitpunkt sondern auch von der Lagerdauer und Lagerbedingung abhängig ist. Der Fehlversuch und die generell mehr Zeit in Anspruch nehmende Restfeuchtebestimmung nach Karl-Fischer unterstreicht die Notwendigkeit der Einführung einer in-line Prozesskontrolle in Echtzeit, um Fehler bei der Erfassung der Restfeuchte zu minimieren und die Restfeuchtenanalyse zu beschleunigen, um die Prozesssicherheit und eventuelle Fehlproduktionen während der Beschichtung zu vermeiden.

In einem weiteren Versuch konnte basierend auf der Herstellung eines nikotinhaltigen Laminates auf einer Beschichtungsanlage unter Produktionsbedingungen gezeigt werden, dass mit Hilfe des Infrarot-Reflexionssensors der Firma Honeywell eine in Echtzeit erfolgende quantitative in-line Prozesskontrolle des Wirkstoffs Nikotin während der Beschichtung möglich ist. Es ist eine Arbeit bekannt, bei der die Nahinfrarotspektroskopie zur Quantifizierung von Nikotin in transdermalen therapeutischen Systemen eingesetzt wurde [42], es sind jedoch keine Arbeiten bekannt, bei denen die Eignung der Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur prozessanalytischen Quantifizierung von Nikotin in oralen Filmen in Echtzeit aufgezeigt werden konnte. Basierend auf einer Machbarkeitsstudie unter Laborbedingungen wurden charakteristische Absorptionsbanden von Nikotin in einer Methacrylsäure-Ethylacrylat Copolymer Matrix identifiziert [69]. Mit Hilfe von Echtzeitspektren welche während der Beschichtung auf einer Beschichtungsanlage im Produktionsmaßstab gewonnen wurden, wurden fünf verschiedene auf dem PLS1 Algorithmus basierende Kalibriermodelle erstellt. Kalibrierungsmodell Nummer 2 mit der multiplikativen Streukorrektur (MSC) als Datenvorbehandlung und einem PLS Faktor zeigte im Vergleich zu den übrigen erstellten Modellen zwar nicht die kleinsten, aber die in der Größenordnung vergleichbarsten Standardfehler SEC und SECV. Das Modell zeigte das beste Ergebnis für den Anteil der erklärten Varianz der Y-Daten für den ersten PLS Faktor und das beste Verhältnis zwischen der erklärten Varianz der X- und Y-Daten. Die im Modell identifizierten Absorptionsbanden im spektralen Bereich von 2289-2722 nm stammen von der Kombinationsschwingung der C-H Valenz- und der C-H₂ Deformationsschwingung (ν C-H + δ C-H₂) und der C-H Valenzschwingung (ν C-H) des Nikotins [70] und sind mit dem spektralen Bereich von 2250-2761 nm aus der Machbarkeitsstudie vergleichbar. Der in einer externen Validierung mit einem unabhängigen Laminat ermittelte Standardfehler SEP war mit dem Standardfehler SEC und SECV aus der Kalibrierung und der internen Kreuzvalidierung vergleichbar. Anhand eines durchgeführten Zweistichproben *t*-Tests konnte eine korrekte Vorhersagegenauigkeit des Nikotingehaltes für das Kalibriermodell Nummer 2 bestätigt werden, da keine signifikante Abweichung zwischen wahren Nikotingehalt und vorhergesagtem Nikotingehalt festgestellt werden konnte [63].

Basierend auf den spektroskopischen Daten konnte erstmals eine prozessanalytische Methode entwickelt werden, die es ermöglicht, nondestruktiv den Nikotingehalt während der Beschichtung eines oralen Films unabhängig von der gravimetrischen Inprozesskontrolle und dem Surrogatparameter Flächengewicht zu überwachen und zu kontrollieren. Bisher war es nicht möglich den Nikotingehalt während des ganzen Beschichtungsprozesses unabhängig

von der gravimetrischen Inprozesskontrolle zu überwachen und zu kontrollieren. Der Nikotingehalt des Laminates wurde bisher lediglich über den Surrogatparameter Flächengewicht kontrolliert. Die Ermittlung des wahren Nikotingehaltes erfolgte erst auf der Stufe der vereinzelt oralen Filme. Mit der Einführung der neuen prozessanalytischen Methode basierend auf der Infrarot-Reflexionsspektroskopie ist nun das kontinuierliche Sammeln von Daten während der Beschichtung möglich, was zeitnahe Reaktionen auf Schwankungen innerhalb des Beschichtungsprozesses ermöglicht, um den Nikotingehalt des Laminates in vordefinierten Grenzen zu halten. Durch die neue prozessanalytische Methode kann die Homogenität des Laminates wesentlich besser gewährleistet werden und ermöglicht so die Vermeidung von Fehlproduktionen einhergehend mit erhöhten Kosten und Materialverlusten.

Im zweiten Versuchsteil wurde mit Hilfe des eingesetzten Polarisations Fourier-Transform-Nahinfrarot (FT-NIR) Spektrometers der Firma BÜCHI (NIRFlex N-500 untersucht, ob für die Beispielwirkstoffe Dexamethason und Rizatriptanbenzoat basierend auf spektroskopischen Daten aus dem Nahinfrarotbereich Modelle zur at-line Prozesskontrolle von oralen Filmen während des Beschichtungsprozesses entwickelt werden können.

Für die Erstellung eines quantitativen Modells zur Bestimmung von Dexamethason wurde basierend auf einer Machbarkeitsstudie [69] durch Vergleich der mit der ersten Ableitung (1st) und der multiplikativen Streukorrektur (MSC) vorbehandelten Spektren von Dexamethason und Hydroxypropylmethylcellulose und der Berücksichtigung der aus der Literatur bekannten Absorptionsbanden von Wasser im untersuchten spektralen Bereich von $10000\text{ cm}^{-1} - 4000\text{ cm}^{-1}$, nur der spektrale Bereich zwischen 5000 cm^{-1} und 4000 cm^{-1} zur Erstellung eines quantitativen Modells verwendet. Die im spektralen Bereich zwischen 5000 cm^{-1} - 4000 cm^{-1} identifizierten scharfe Absorptionsbanden von Dexamethason sind vermutlich auf die Kombinationsschwingungen der C-H Valenz- und C-H Deformationsschwingungen ($\nu\text{C-H} + \delta\text{C-H}$) des Steroidgerüsts zurückzuführen [70]. Zur Generierung von Modellen basierend auf dem PLS1-Algorithmus wurden unter Laborbedingungen Massen unterschiedlicher prozentualer Zusammensetzung von Dexamethason und Hydroxypropylmethylcellulose hergestellt. Der Vergleich der Vorhersageergebnisse für den Dexamethasongehalt der eingesetzten unabhängigen Validierungsproben lieferte für das Kalibriermodell Nummer 4 mit der Kombination der Spektrendatenvorbehandlungsmethoden der ersten Ableitung (1st) und der multiplikativen Streukorrektur (MSC) die besten Vorhersageergebnisse. Anhand der graphischen Gegenüberstellung der berechneten Abweichungen zwischen wahren Dexamethasongehalt und vorhergesagtem Dexamethasongehalt der Validierungs- und der Kalibrierungsproben, konnte keine signifikante Abweichung festgestellt werden. Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass für das Kalibriermodell Nummer 4 eine korrekte Vorhersagegenauigkeit nachgewiesen werden konnte und dass unter Verwendung multivariater Modelle die Infrarot-Reflexionsspektroskopie für die quantitative Bestimmung von Dexamethason in oralen Filmen auf HPMC-Basis geeignet ist und zur at-line Prozesskontrolle eingesetzt werden kann.

Bevor ein quantitatives Modell zur Bestimmung von Rizatriptanbenzoat entwickelt werden konnte, wurde ebenfalls mit Hilfe einer durchgeführten Machbarkeitsstudie der spektrale Bereich zwischen 4800 cm^{-1} - 4050 cm^{-1} identifiziert in dem Rizatriptanbenzoat gegenüber Hydroxypropylcellulose und dem verwendeten VP/VA Copolymer charakteristische Absorptionsbanden aufweist [69]. Identifizierte Absorptionsbanden zwischen 4300 cm^{-1} - 4050 cm^{-1} sind auf den Benzolring von Rizatriptanbenzoat zurückzuführen und stammen von der C-H, C-C Kombinationsschwingung der C-H Valenz- und C-C Deformationsschwingung ($\nu\text{C-H} + \delta\text{C-C}$) und der C-H Kombinationsschwingung der C-H Valenz- und C-H Deformationsschwingung ($\nu\text{C-H} + \delta\text{C-H}$). Die Absorptionsbande bei ca. 4400 cm^{-1} stammt vermutlich von der N-H Kombinationsschwingung der N-H Valenz- und N-H Deformationsschwingung ($\nu\text{N-H} + \delta\text{N-H}$) des Indols [70]. Da bei der Herstellung der Massen

Methylethylketon als Lösungsmittel verwendet wurde, wurde mit Hilfe eines Trocknungsversuches unter Raumtemperaturbedingungen nachgewiesen, dass nach einer Trocknungszeit von 10 Minuten keine charakteristischen Absorptionsbanden mehr von dem eingesetzten Lösungsmittel Methylethylketon identifiziert werden können. Da für die Erstellung von spektroskopischen Modellen die hergestellten Lamine für 10 Minuten in einem Trockenschrank bei 60°C getrocknet wurden, konnte davon ausgegangen werden, dass die Absorptionsbanden des reinen Methylethylketons bei der Modellerstellung nicht berücksichtigt werden müssen. Basierend auf dem PLS1-Algorithmus wurden anhand von im Labormaßstab hergestellten Laminen mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen fünf Modelle mit unterschiedlichen Datenvorbehandlungsmethoden erstellt. Kalibriermodell Nummer 4 mit der Datenvorbehandlungskombination erste Ableitung (1st) und multiplikative Streukorrektur (MSC) zeigte dabei die beste Vorhersagegenauigkeit. Anhand der ermittelten Standardfehler SEC und SEP und der ermittelten mittleren Fehler RMSEC und RMSEP der Kalibrierung und Validierung konnte für das Kalibriermodell Nummer 4 die beste Vorhersagegenauigkeit nachgewiesen werden. Mit Hilfe eines durchgeführten Zweistichproben *t*-Tests konnte gezeigt werden, dass keine signifikante Abweichung zwischen den wahren und vorhergesagten Rizatriptanbenzoatgehalten besteht. Die Ergebnisse zeigen, dass unter Verwendung der Infrarot-Reflexionsspektroskopie ein quantitatives Modell entwickelt werden konnte, welches ermöglicht Rizatriptanbenzoat in oralen Filmen basierend auf einer HPC und VP/VA Copolymer Matrix zu bestimmen.

Anhand der Beispielwirkstoffe Dexamethason und Rizatriptanbenzoat konnte im zweiten Versuchsteil gezeigt werden, dass mittels des eingesetzten Polarisations Fourier-Transform-Nahinfrarot (FT-NIR) Spektrometers der Firma BÜCHI (NIRFlex N-500) prozessanalytische Methoden zur at-line Prozesskontrolle von oralen Filmen während des Beschichtungsprozesses entwickelt werden können. Basierend auf den Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass wenn aufgrund baulicher oder technischer Maßnahmen eine in-line Prozesskontrolle in Echtzeit nicht erfolgen kann, die at-line Prozesskontrolle mittels der Infrarot-Reflexionsspektroskopie geeignet ist, um unabhängig von der gravimetrischen Flächengewichtskontrolle Wirkstoffe während des Beschichtungsprozesses überwachen zu können, um so zeitnahe Korrekturen des Beschichtungsprozesses ermöglichen zu können [13].

Zusammenfassend lässt sich als Resultat der Arbeit aufzeigen, dass erstmals basierend auf spektroskopischen Daten prozessanalytische Methoden zur in-line und at-line Prozesskontrolle von kritischen Qualitätsmerkmalen während des Beschichtungsprozesses von oralen Filmen entwickelt werden konnten. Es sind Studien zum Einsatz der Nahinfrarotspektroskopie auf dem Feld der pharmazeutischen Anwendung von oralen Filmen bekannt [37-42], jedoch sind keine Arbeiten bekannt, bei denen die Infrarot-Reflexionsspektroskopie als prozessanalytische Methode zur in-line und at-line Prozesskontrolle von Beschichtungen von oralen Filmen eingesetzt wird. Bisher war es nicht möglich kritische Qualitätsmerkmale wie Restfeuchte oder Wirkstoffgehalt unabhängig von der gravimetrischen Inprozesskontrolle während der Beschichtung zu überwachen und zu kontrollieren. Kritische Qualitätsmerkmale wurden bisher nur über den Surrogatparameter Flächengewicht bestimmt und kontrolliert und erst auf der Stufe der vereinzelt oralen Filmen auf den wahren Gehalt hin überprüft. Gemäß den Zielen der PAT-Initiative [1, 2] ist es nun möglich, basierend auf der Einführung einer neuen prozessanalytischen Methode ein System aufzubauen, in dem zeitnahe Messungen an kritischen Qualitätsmerkmalen durchgeführt werden können, mit dem Ziel, die Qualität des Endproduktes sicherzustellen. Basierend auf den zeitnahen Messungen von kritischen Qualitätsmerkmalen können nun schneller Korrekturen während des Beschichtungsprozesses eingeleitet werden, um die zu überwachenden Parameter in vordefinierten Grenzen zu halten. Die neuen prozessanalytischen Methoden zur in-line und at-line Prozesskontrolle bieten die Möglichkeit einer kontinuierlichen Qualitätssicherung, Prozessvalidierung und Prozessweiterentwicklung [7, 14]. Die Prozesssicherheit eines Beschichtungsprozesses kann durch die Einführung von

in-line und at-line Prozesskontrollen wesentlich verbessert werden, um die Homogenität des hergestellten Laminates in Bezug auf die Anforderungen des europäischen Arzneibuchs hinsichtlich der Monographie "Gleichförmigkeit des Gehalts" [34] gewährleisten zu können. Um letztendlich das Ziel des Einsatzes von PAT die Real-Time-Release (RTR) verwirklichen zu können, müssen die prozessanalytischen Methoden zur in-line und at-line Prozesskontrolle nach den Richtlinien der ICH Guideline Q2 validiert werden [75]. Real-Time-Release bedeutet die Chargenfreigabe im Sinne einer parametrischen Freigabe auf Basis von im laufenden Prozess erhobenen Daten, anstelle der separaten analytischen Freigabeprüfung am Freigabeprodukt. Die Qualität des finalen Produktes wird ausschließlich aus Inprozesskontrollen oder Prozessdaten abgeleitet [6, 7, 12].

In weiteren Versuchen sollte noch überprüft werden, ob die Echtzeitdaten aus der in-line Prozesskontrolle in einem elektronischen Schaltkreis mit der Steuerungseinheit der Beschichtungsanlage verbunden werden können, um so in einem Automatisierungsprozess die Beschichtungsgeschwindigkeit, das Trockenprofil oder die Spalteinstellungen des Auftragswerks so zu korrigieren, so dass nach Auftreten von außerhalb vordefinierter Grenzen liegender kritischer Qualitätsmerkmale Korrekturmaßnahmen eingeleitet werden können. Mit Hilfe der Einführung eines Regelschaltkreises könnte die Prozesssicherheit des Beschichtungsprozesses weiter verbessert werden.

Die vorliegenden Ergebnisse der Arbeit zeigen auch, dass die notwendigen Kalibrierungs- und Validierungsmaßnahmen hinsichtlich der Entwicklung geeigneter spektroskopischer Modelle zur in-line und at-line Prozesskontrolle allerdings zeitaufwendig sind und die Produktion einer Reihe von Proben unterschiedlicher Konzentrationen unter Produktions- oder Laborbedingungen erfordern. Die multivariate Datenanalyse zur Auswertung der gewonnenen spektralen Daten erfordert zusätzlich einen Optimierungsschritt hinsichtlich der Auswahl geeigneter Regressionsmethoden und der Auswahl geeigneter Spektrenvorbehandlungsmethoden, welche wesentlich durch den eingesetzten Datensatz an aufgenommenen Spektren beeinflusst werden. Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass die entwickelten spektroskopischen Modelle den Fehler der Referenzmethode hinsichtlich der Probenvorbereitung und Probenhandhabung enthalten [63].

8 Literaturverzeichnis

1. Rathore, A.S., R. Bhambure, and V. Ghare, *Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products*. Anal. Bioanal. Chem., 2010. **398**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 137-154.
2. Bakeev, K.A., *Process analytical technology: spectroscopic tools and implementation strategies for the chemical and pharmaceutical industries*. 2005: Wiley.
3. Gowen, A.A., et al., *Hyperspectral imaging – an emerging process analytical tool for food quality and safety control*. Trends in Food Science & Technology, 2007. **18**(12): p. 590-598.
4. Lutz, H. and A. Niemöller, *NIRS für die Qualitäts- und Prozesskontrolle in der pharmazeutischen Industrie*. Techno Pharm, 2013. **3**: p. 156-163.
5. U.S. Department of Health and Human Services and Food and Drug Administration (FDA), *Pharmaceutical CGMPs for the 21st century - a risk-based approach*, 2004.
6. Maiwald, M. and J. Schewitz, *Prozessanalytik im Umfeld der Pharmazeutischen Entwicklung und Produktion*. Techno Pharm, 2012. **3**(Copyright (C) 2012 ECV - Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany). All Rights Reserved.): p. 166-72.
7. Straßberger, F. and M. Diller, *Process Analytical Technology (PAT) im behördlichen Umfeld*. Pharmazeutische Industrie (Pharmind), 2009. **71**(9): p. 1540-3.
8. U.S. Department of Health and Human Services, et al., *Guidance for Industry PAT - A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance*, 2004. p. 1-19.
9. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, *ICH Harmonised Tripartite Guideline in Pharmaceutical Development Q8(R2)2009*.
10. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, *ICH Harmonised Tripartite Guideline, in Quality Risk Management Q92005*.
11. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, *ICH Harmonised Tripartite Guideline in Pharmaceutical Quality System Q102008*.
12. Van, B.G.A., et al., *Passive Transdermal Systems Whitepaper Incorporating Current Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) Development Principles*. AAPS PharmSciTech, 2012. **13**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 218-230.
13. De, B.T., et al., *Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes*. Int J Pharm, 2011. **417**(Copyright (C) 2012 U.S. National Library of Medicine.): p. 32-47.
14. U.S. Department of Health and Human Services, et al., *Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*, 2004. p. 1-19.
15. Maiwald, M. and J. Schewitz, *Prozessanalytik im Umfeld der Pharmazeutischen Entwicklung und Produktion*. Techno Pharm, 2012. **3**(Copyright (C) 2012 ECV - Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany). All Rights Reserved.): p. 166-172.
16. Bienert, R., C. Grimm, and M. Höhse, *Ein prozessanalytisches Resümee*. Techno Pharm, 2012. **4**(Copyright (C) 2012 ECV - Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany). All Rights Reserved.): p. 266-273.
17. Berntsson, O., et al., *Quantitative in-line monitoring of powder blending by near infrared reflection spectroscopy*. Powder Technology, 2002. **123**(2–3): p. 185-193.
18. Blanco, M. and M. Alcalá, *Content uniformity and tablet hardness testing of intact pharmaceutical tablets by near infrared spectroscopy: A contribution to process analytical technologies*. Analytica Chimica Acta, 2006. **557**(1–2): p. 353-359.
19. Rantanen, J., et al., *On-line monitoring of moisture content in an instrumented fluidized bed granulator with a multi-channel NIR moisture sensor*. Powder Technology, 1998. **99**(2): p. 163-170.
20. Luypaert, J., D.L. Massart, and H.Y. Vander, *Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis*. Talanta, 2007. **72**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 865-883.

21. De Beer, T.R.M., et al., *Implementation of a Process Analytical Technology System in a Freeze-Drying Process Using Raman Spectroscopy for In-Line Process Monitoring*. Analytical Chemistry, 2007. **79**(21): p. 7992-8003.
22. Rantanen, J., *Process analytical applications of Raman spectroscopy*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2007. **59**(2): p. 171-177.
23. Svensson, O., M. Josefson, and F.W. Langkilde, *Reaction monitoring using Raman spectroscopy and chemometrics*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 1999. **49**(1): p. 49-66.
24. Ho, L., et al., *Monitoring the film coating unit operation and predicting drug dissolution using terahertz pulsed imaging*. Journal of pharmaceutical sciences, 2009. **98**(12): p. 4866-4876.
25. Yao-Chun, S. and P.F. Taday, *Development and Application of Terahertz Pulsed Imaging for Nondestructive Inspection of Pharmaceutical Tablet*. Selected Topics in Quantum Electronics, IEEE Journal of, 2008. **14**(2): p. 407-415.
26. Zeitler, J.A., et al., *Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting - a review*. J. Pharm. Pharmacol., 2007. **59**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 209-223.
27. Buschmüller, C., et al., *In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008. **69**(1): p. 380-387.
28. Rademacher, T. and F.C. Von, *Transmucosal drug delivery systems with reduced mucosal irritation*, 2005, LTS Lohmann Therapie-Systeme A.-G., Germany . p. 28 pp.
29. Von, F.C., F. Seibertz, and M. Krumme, *Nicotine-containing film for tobacco smoke addiction treatment and method for preparation*, 2004, LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Germany . p. 9 pp.
30. Saini, S., et al., *Fast dissolving films (FDF): innovative drug delivery system*. Pharmacologyonline, 2011(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 919-928.
31. Arya, A., et al., *Fast dissolving oral films: an innovative drug delivery system and dosage form*. Int. J. ChemTech Res., 2010. **2**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 576-583.
32. Kalyan, S. and M. Bansal, *Recent trends in the development of oral dissolving Film*. Int J PharmTech Res, 2012. **4**: p. 25-33.
33. Siddiqui, M.N., G. Garg, and P.K. Sharma, *A Short Review on" A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents*. Advances in Biological Research, 2011. **5**(6): p. 291-303.
34. Pharmacopoeia, E., *Uniformity of dosage units*. p. 357-359.
35. Kappes, R., C. Grimm, and J. Scholz, *Feuchtemesstechnik vom Labor bis in den Prozess*. Pharmazeutische Industrie, 2010. **72**(7): p. 1231-1238.
36. Peters, J. and M. Spielau, *Die coulometrische Karl-Fischer-Titration*. GIT Labor-Fachzeitschrift, 2007. **10**: p. 824-827.
37. Beck, C., et al., *Effects of stabilizers on particle redispersion and dissolution from polymer strip films containing liquid antisolvent precipitated griseofulvin particles*. Powder Technol., 2013. **236**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 37-51.
38. Fountain, W., et al., *Near-infrared spectroscopy for the determination of testosterone in thin-film composites*. J. Pharm. Biomed. Anal., 2003. **33**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 181-189.
39. Haag, M., M. Brüning, and K. Molt, *Quantitative analysis of diphenhydramine hydrochloride in pharmaceutical wafers using near infrared and Raman spectroscopy*. Analytical and bioanalytical chemistry, 2009. **395**(6): p. 1777-1785.
40. Sievens-Figueroa, L., et al., *Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS Class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications*. Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.), 2012. **423**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 496-508.
41. Susarla, R., et al., *Fast drying of biocompatible polymer films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles via low temperature forced convection*. Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.), 2013. **455**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 93-103.
42. Haag, M., *Charakterisierung von Dragees, Tabletten, Wafern sowie transdermalen therapeutischen Systemen mittels Nahinfrarot- und Ramanspektroskopie*. 2009: Universität Duisburg-Essen.

43. Rücker, Neugebauer, and Willems, *Instrumentelle pharmazeutische Analytik*. Vol. 2. 1992: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
44. Strachan, C.J., et al., *Using terahertz pulsed spectroscopy to study crystallinity of pharmaceutical materials*. Chem. Phys. Lett., 2004. **390**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 20-24.
45. Zeitler, J.A., et al., *Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting - a review*. J. Pharm. Pharmacol., 2007. **59**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 209-223.
46. Taday, P.F., *Applications of terahertz spectroscopy to pharmaceutical sciences*. Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. A, 2004. **362**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 351-364.
47. Stuart, B., *Infrared spectroscopy: Fundamentals and Applications*. 2004: John Wiley & Sons, Ltd.
48. Pasquini, C., *Near infrared spectroscopy: Fundamentals, practical aspects and analytical applications*. J. Braz. Chem. Soc., 2003. **14**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 198-219.
49. Miller, C.E. *Chemical principles of near-infrared technology*. 2001. American Association of Cereal Chemists.
50. Workman, J. and L. Weyer, *Practical Guide and Spectral Atlas for Interpretative Near-Infrared Spectroscopy*. 2 ed. 2012: CRC Press Taylor & Francis Group. 309.
51. Blanco, M., et al., *Near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry*. Analyst (Cambridge, U. K.), 1998. **123**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 135R-150R.
52. Reich, G., *Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications*. Adv. Drug Delivery Rev., 2005. **57**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 1109-1143.
53. L.G., W. and L. S.-C., *Spectra-Structure Correlations in the Near Infrared*, in *Handbook of Vibrational Spectroscopy* P.R.G. J.M. Chalmers, Editor. 2002, John Wiley & Sons. p. 1817-1837.
54. Rasanen, E. and N. Sandler, *Near infrared spectroscopy in the development of solid dosage forms*. J. Pharm. Pharmacol., 2007. **59**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 147-159.
55. Bakeev, K.A., *Process Analytical Technology*, 2005, Blackwell Publishing Ltd. p. 474.
56. Blanco, M. and I. Villarroya, *NIR spectroscopy: a rapid-response analytical tool*. TrAC, Trends Anal. Chem., 2002. **21**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 240-250.
57. Radtke, G., K. Knop, and B. Lippold, *Nahinfrarot (NIR)-Spektroskopie: Grundlagen und Anwendung aus pharmazeutischer Sicht*. Pharmazeutische Industrie, 1999. **61**(9): p. 848-857.
58. Kessler, R., *Process Analysis and Technology PA&T*, in *Spektroskopie für Anwender*, 2012: Reutlingen.
59. Kessler, W., *Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik*. 2007: Wiley-VCH. 327.
60. Azzouz, T., et al., *Comparison between different data pre-treatment methods in the analysis of forage samples using near-infrared diffuse reflectance spectroscopy and partial least-squares multivariate calibration method*. Anal. Chim. Acta, 2003. **484**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 121-134.
61. Kessler, W., *Multivariate Datenanalyse für Anwender*, 2012: Reutlingen.
62. Geladi, P., *Chemometrics in spectroscopy. Part 1. Classical chemometrics*. Spectrochim. Acta, Part B, 2003. **58B**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 767-782.
63. Roggo, Y., et al., *A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies*. J. Pharm. Biomed. Anal., 2007. **44**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 683-700.
64. Wold, S., M. Sjostrom, and L. Eriksson, *PLS-regression: a basic tool of chemometrics*. Chemom. Intell. Lab. Syst., 2001. **58**(Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 109-130.
65. Pharmaceutical Analytical Sciences Group, *Guidelines for the Development and Validation of Near-infrared (NIR) spectroscopic methods*, 2001. p. 1-41.
66. CPMP/QWP/3309/01 and EMEA/CVMP/961/01, *Note for Guidance of the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for new Submissions and Variations*, 2003. p. 1-15.

67. Honeywell, *Handbuch Reflectance Infrared Spectrometer Sensor*, 2012.
68. BÜCHI, *NIRFlex N-500 Handbuch*, 2011.
69. Cogdill, R.P., et al., *Process analytical technology case study part I: feasibility studies for quantitative near-infrared method development*. AAPS PharmSciTech, 2005. **6**(Copyright (C) 2013 U.S. National Library of Medicine.): p. E262-72.
70. Workman Jr, J. and L. Weyer, *Practical Guide and Spectral Atlas for Interpretive Near-infrared Spectroscopy*. 2012: CRC Press/ Llc.
71. Rasanen, E. and N. Sandler, *Near infrared spectroscopy in the development of solid dosage forms*. J. Pharm. Pharmacol., 2007. **59**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 147-159.
72. Blanco, M., et al., *Near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry*. Analyst (Cambridge, U. K.), 1998. **123**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 135R-150R.
73. *Merck Index*. 13 ed.: Merck Publishing Group.
74. Derksen, M.W.J., D.O.P.J.M. Van, and F.A. Maris, *The use of near-infrared spectroscopy in the efficient prediction of a specification for the residual moisture content of a freeze-dried product*. J. Pharm. Biomed. Anal., 1998. **17**(Copyright (C) 2013 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.): p. 473-480.
75. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *ICH Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*. November 2005.

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Polymere als matrixbildende Bestandteile zur Herstellung von oralen Filmen	5
Tabelle 1.2 Beispiele von Hilfs- und Zusatzstoffe zur Herstellung von oralen Filmen.....	6
Tabelle 3.1 Bereiche der Infrarotstrahlung.....	12
Tabelle 3.2 Wichtige Absorptionsbanden der NIR-Spektroskopie nach [58]	18
Tabelle 4.1 Eigenschaften des Infrarot-Reflexionssensors RIS 3-4810 von Honeywell.....	31
Tabelle 4.2 Eigenschaften des NIRFlex N-500 Polarisations FT-NIR Spektrometers der Firma Büchi	33
Tabelle 4.3 Parameter der verwendeten RP-HPLC Methode zur Bestimmung des Fentanylcitratgehalts in oralen Filmen	33
Tabelle 4.4 Parameter der verwendeten RP-HPLC Methode zur Bestimmung des Nikotingehalts in oralen Filmen.....	34
Tabelle 4.5 Analysenparameter der coulometrischen Karl-Fischer-Titration	34
Tabelle 4.6 Bestandteile der wirkstofffreien Deckschicht und der wirkstoffhaltigen mucoadhäsiven Schicht.....	36
Tabelle 4.7 Temperaturprofil der Trockenkanalzonen der Beschichtungsanlage	37
Tabelle 4.8 Bestandteile der Beschichtungsmasse zur Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Nikotinbestimmung	40
Tabelle 4.9 Temperaturprofil der Trockenkanalzonen der Beschichtungsanlage zur Erstellung und Validierung eines Modells zur quantitativen Nikotinbestimmung	41
Tabelle 4.10 Die für die spektroskopischen Untersuchungen hergestellten Massen und die daraus resultierenden Dexamethasongehalte pro 10 cm ² Film	44
Tabelle 4.11 Die für die spektroskopischen Untersuchungen hergestellten Massen und die daraus resultierenden Rizatriptanbenzoatgehalte pro 10 cm ² Film. Aufgrund der Sprödigkeit des getrockneten Films der Masse 6 konnten keine 10 cm ² Filme ausgestanzt werden.	45
Tabelle 5.1 Restfeuchtwerte und Fentanylcitratgehalte der aufgenommenen Spektren für die spektroskopische Voruntersuchung	47
Tabelle 5.2 Beschichtungsparameter und daraus resultierende Restfeuchtwerte der Kalibrierungsspektren der zweischichtigen Deckschicht	50
Tabelle 5.3 Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht	51
Tabelle 5.4 Vorhersageergebnisse der Kalibrierungsspektren. Vergleich der wahren Restfeuchte mit der vorhergesagten Restfeuchte für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht	52
Tabelle 5.5 Erklärte Varianz der X-Daten und der Y-Daten des ersten PLS-Faktors der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht.....	53
Tabelle 5.6 Beschichtungsparameter der Validierungsproben und Vorhersageergebnisse der externen Validierung für das Kalibrierungsmodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht	55
Tabelle 5.7 Beschichtungsparameter und daraus resultierende Restfeuchtwerte der Kalibrierungsspektren des dreischichtigen Gesamtlaminates	57
Tabelle 5.8 Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates.....	58
Tabelle 5.9 Vorhersageergebnisse der Kalibrierungsspektren. Vergleich der wahren Restfeuchte mit der vorhergesagten Restfeuchte für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates.....	59
Tabelle 5.10 Erklärte Varianz der X-Daten und der Y-Daten des ersten PLS-Faktors der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates	60
Tabelle 5.11 Beschichtungsparameter der Validierungsproben und Vorhersageergebnisse der externen Validierung für das Kalibrierungsmodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates	61

Tabelle 5.12 Versuchsaufbau zur Ermittlung des Einflusses der Standzeit auf die Restfeuchtebestimmung in Glasvials nach Karl-Fischer	63
Tabelle 5.13 Beschichtungsparameter der Validierungsproben und Vorhersageergebnisse der Wiederholung der externen Validierung für das Kalibrierungsmodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates.....	65
Tabelle 5.14 Die für die spektroskopischen Untersuchungen hergestellten Massen und der daraus resultierende Nikotingehalt in g/m ² zur Identifizierung charakteristischer Absorptionsbanden von Nikotin	70
Tabelle 5.15 Beschichtungsparameter und daraus resultierende Gewichte und Nikotingehalte der Kalibrierungsproben	71
Tabelle 5.16 Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung des Nikotingehalts	72
Tabelle 5.17 Erklärte Varianz der X-Daten und der Y-Daten der PLS Faktoren der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung des Nikotingehalts	72
Tabelle 5.18 Vorhersageergebnisse der Kalibrierungsspektren. Vergleich des wahren Nikotingehalts mit dem vorhergesagten Nikotingehalt für das Kalibriermodell Nummer 2 zur Quantifizierung des Nikotingehalts	74
Tabelle 5.19 Beschichtungsparameter der Validierungsproben und Vorhersageergebnisse der externen Validierung für das Kalibrierungsmodell Nummer 2 zur Quantifizierung des Nikotingehalts.....	75
Tabelle 5.20 Ergebnis des Zweistichproben t-Tests zur Überprüfung signifikanter Abweichungen zwischen wahren Nikotingehalt und vorhergesagtem Nikotingehalt für das Kalibriermodell Nummer 2 zur Quantifizierung des Nikotingehalts. Die Nullhypothese H ₀ : x _a =x _b wird nicht abgelehnt da t <t'. Es besteht keine signifikante Abweichung zwischen wahren und vorhergesagtem Nikotingehalt.....	76
Tabelle 6.1 Kalibrierungsproben und Dexamethasongehalte [mg] zur Erstellung eines Modells zur Quantifizierung von Dexamethason.....	82
Tabelle 6.2 Validierungsproben und Dexamethasongehalte [mg] zur Validierung des erstellten Modells zur Quantifizierung von Dexamethason	83
Tabelle 6.3 Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung von Dexamethason.....	83
Tabelle 6.4 Vorhersageergebnisse der Validierungsproben. Vergleich des wahren Dexamethasongehalts mit den vorhergesagten Werten für das Kalibriermodell 1st+MSC....	84
Tabelle 6.5 Kalibrierungsproben und Rizatriptanbenzoatgehalt [mg]	91
Tabelle 6.6 Validierungsproben und Rizatriptanbenzoatgehalte [mg]	91
Tabelle 6.7 Parameter der Vorhersagegenauigkeit der erstellten Kalibriermodelle zur Quantifizierung des Rizatriptanbenzoatgehalts.....	92
Tabelle 6.8 Vorhersageergebnisse der Kalibrierungsproben. Vergleich des wahren Rizatriptanbenzoatgehaltes mit den vorhergesagten Werten für das Kalibriermodell 1st+MSC zur Quantifizierung von Rizatriptanbenzoat	92
Tabelle 6.9 Vorhersageergebnisse der Validierungsproben. Vergleich des wahren Rizatriptanbenzoatgehaltes mit den vorhergesagten Werten für das Kalibriermodell 1st+MSC zur Quantifizierung von Rizatriptanbenzoat	93
Tabelle 6.10 Ergebnis des Zweistichproben t-Tests zur Überprüfung signifikanter Abweichungen zwischen wahren und vorhergesagtem Rizatriptanbenzoatgehalt für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung des Rizatriptanbenzoatgehalts. Die Nullhypothese H ₀ : x _a =x _b wird nicht abgelehnt da t <t'. Es besteht keine signifikante Abweichung zwischen wahren und vorhergesagtem Rizatriptanbenzoatgehalt.	93

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1 Model des harmonischen Oszillators	14
Abbildung 3.2 Model des anharmonischen Oszillators.....	15
Abbildung 3.3 Molekülschwingungsarten.....	16
Abbildung 3.4 Transmission	19
Abbildung 3.5 gerichtete Reflexion	19
Abbildung 3.6 diffuse Reflexion	19
Abbildung 3.7 abgeschwächte Totalreflexion.....	20
Abbildung 3.8 Transflexion	20
Abbildung 3.9 Hauptkomponentenmodell	24
Abbildung 3.10 Schematische Darstellung der Partial Least Square (PLS) Regression.....	26
Abbildung 3.11 Zusammensetzung des Validierfehlers	30
Abbildung 4.1 Schematischer Aufbau des Infrarot-Reflexionssensors RIS 3-4810 von Honeywell.....	32
Abbildung 4.2 Aufbau des NIRFlex N-500 Polarisations FT-NIR Spektrometers der Firma Büchi	33
Abbildung 4.3 Schematische Darstellung der Beschichtungsanlage und des Beschichtungsprozesses des dreischichtigen Gesamtlaminates	38
Abbildung 4.4 Prozedur der Probennahme.....	39
Abbildung 4.5 Schematische Darstellung der Beschichtungsanlage und der Position des Sensors	42
Abbildung 4.6 Prozedur der Gewinnung der Kalibrierungsproben zur Erstellung eines Modells zur Quantifizierung des Nikotingehalts	42
Abbildung 5.1 Strukturformel Fentanylcitrat.....	46
Abbildung 5.2 Regressionskoeffizienten des ersten PLS-Faktors der 19 MSC Spektren bezüglich der Restfeuchtwerte der Spektren zur spektroskopischen Voruntersuchung	47
Abbildung 5.3 Ausschnitt der 19 MSC Spektren für die spektroskopische Voruntersuchung bezüglich der Wasserabsorptionsbanden bei 1974 nm (Kanal 19) und 2643 nm (Kanal 53).....	48
Abbildung 5.4 Regressionskoeffizienten des ersten PLS-Faktors der 19 MSC Spektren bezüglich des Fentanylcitratgehaltes der Spektren zur spektroskopischen Voruntersuchung	49
Abbildung 5.5 Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht.....	52
Abbildung 5.6 Bestimmtheitsmaß R^2C des Kalibriermodells Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht	53
Abbildung 5.7 Regressionskoeffizienten des ersten PLS Faktors des Kalibriermodells Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht	54
Abbildung 5.8 Kalibrierungsspektren des Modells Nummer 4 im Wellenlängenbereich von 1600-2880 nm (Wellenkanal 1-65) zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht.....	54
Abbildung 5.9 Bestimmtheitsmaß R^2P der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht	56
Abbildung 5.10 Vergleich der Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte aus der Kalibrierung und der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte der wirkstofffreien Deckschicht.....	56
Abbildung 5.11 Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates	59
Abbildung 5.12 Bestimmtheitsmaß R^2C des Kalibriermodells Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates	59

Abbildung 5.13 Regressionskoeffizienten des ersten PLS Faktors des Kalibriermodells Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates	60
Abbildung 5.14 Vergleich der Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte aus der Kalibrierung und der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates	62
Abbildung 5.15 Ergebnisse der Blindwertbestimmung von leeren, verschlossenen Glasvials in Abhängigkeit der Lagerdauer und Lagerbedingung (AW: Ausgangswert, RT: Raumtemperatur)	63
Abbildung 5.16 Wassergehalt im dreischichtigen Gesamtlaminat in Abhängigkeit der Lagerdauer und Lagerbedingung	64
Abbildung 5.17 Vergleich der Abweichungen zwischen wahrer Restfeuchte und vorhergesagter Restfeuchte aus der Kalibrierung und der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates	66
Abbildung 5.18 Bestimmtheitsmaß R^2P der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 4 zur Quantifizierung der Restfeuchte des dreischichtigen Gesamtlaminates	66
Abbildung 5.19 Aufgenommene Spektren der spektroskopischen Untersuchung vorbehandelt mit 1st und MSC und berechnete Regressionskoeffizienten des Nikotins für den ersten PLS Faktor	70
Abbildung 5.20 Regressionskoeffizienten des ersten PLS-Faktors des Modells Nummer 2 mit MSC als Datenvorbehandlung	73
Abbildung 5.21 Abweichungen zwischen wahren Nikotingehalt und vorhergesagtem Nikotingehalt für das Kalibriermodell Nummer 2 zur Quantifizierung des Nikotingehalts.....	74
Abbildung 5.22 Bestimmtheitsmaß R^2P der externen Validierung für das Kalibriermodell Nummer 2 zur Quantifizierung des Nikotingehalts	76
Abbildung 6.1 Strukturformal von Dexamethason	78
Abbildung 6.2 Originalspektren von Dexamethason (türkis), niedrig- und höherviskoser HPMC (grün und blau).....	79
Abbildung 6.3 1st und MSC vorbehandelte Spektren von Dexamethason (türkis), niedrig- und höherviskoser HPMC (grün und blau).....	79
Abbildung 6.4 1st und MSC vorbehandelte Spektren der Massen 1-9 zur Erstellung eines Modells zur Quantifizierung von Dexamethason (M1.1-M9.1).....	80
Abbildung 6.5 Spektraler Ausschnitt $5000-4000\text{ cm}^{-1}$ der 1st und MSC vorbehandelte Spektren von Dexamethason, niedrig- und höherviskoser HPMC und der Massen 1-8 (M1.1-M8.1).....	81
Abbildung 6.6 Absolute Abweichungen der Vorhersagewerte von den Referenzwerten der Kalibrierungs- und Validierungsproben für das Kalibriermodell 1st+MSC $5000-4000\text{ cm}^{-1}$ zur Quantifizierung von Dexamethason.....	84
Abbildung 6.7 Originalspektren von Hydroxypropylcellulose (blau), VP/VA Copolymer (grün) und Rizatriptanbenzoat (türkis).....	86
Abbildung 6.8 Strukturformel Rizatriptanbenzoat.....	86
Abbildung 6.9 1st und MSC vorbehandelte Spektren von Hydroxypropylcellulose (blau), VP/VA Copolymer (grün) und Rizatriptanbenzoat (türkis).....	87
Abbildung 6.10 Spektraler Ausschnitt $5000-4000\text{ cm}^{-1}$ der 1st und MSC vorbehandelten Spektren von Hydroxypropylcellulose (blau), VP/VA Copolymer (grün) und Rizatriptanbenzoat (türkis).....	88
Abbildung 6.11 Aufgenommene Spektren der Masse 5 zum Trocknungsprofil unter Raumtemperaturbedingungen zur Identifizierung charakteristischer Absorptionsbanden des verwendeten Lösemittels Methylethylketon	89
Abbildung 6.12 Spektraler Ausschnitt $5000-4000\text{ cm}^{-1}$ der 1st und MSC vorbehandelten Spektren der Massen 1-5 und von Rizatriptanbenzoat	90
Abbildung 6.13 Absolute Abweichungen der Vorhersagewerte von den Referenzwerten der Kalibrierungs- und Validierungsproben für das Kalibriermodell 1st+MSC $4800-4050\text{ cm}^{-1}$	93

11 Abkürzungsverzeichnis

1st	Erste Ableitung
API	Active Pharmaceutical Ingredient
ASTM	The American Society of Testing and Materials
AW	Ausgangswert
C	Calibration
CPP	Critical Process Parameter
CQA	Critical Quality Attribute
CV	Cross Validation
DoE	Design of Experiments
DS	Design Space
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FIR	Fernes Infrarot
FT	Fourier Transformation
GMP	Good Manufacturing Practice
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
ICH	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IR	Infrarot
MIR	Mittleres Infrarot
MLR	Multiple Linear Regression
MSC	Multiplicative Signal Correction / Multiplicative Scatter Correction
NIR	Nahes Infrarot / Nahinfrarot
OTF	Oral Thin Film
PAT	Process Analytical Technology / Prozessanalytische Technologie
PCA	Principal Component Analysis
PCR	Principal Component Regression
PET	Polyethylenterephthalat
PLS	Partial Least Square
PLSR	Partial Least Square Regression
PRESS	Predicted Residual Sum of Squares
QbD	Quality by Design
RP-HPLC	Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography
RIS	Reflectance Infrared Sensor
RMSE	Root Mean Square Error

RMSEC	Root Mean Square Error of Calibration
RMSECV	Root Mean Square Error of Cross Validation
RMSEP	Root Mean Square Error of Prediction
RT	Raumtemperatur
RTR	Real-time-Release
SE	Standard Error
SEC	Standard Error of Calibration
SECV	Standard Error of Cross Validation
SEP	Standard Error of Prediction
SNV	Standard Normal Variate
TTS	Transdermal therapeutisches System
UpM	Umdrehungen pro Minute
VA	Vinylacetat
VP	N-vinyl-2-pyrrolidon

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit ist folgende Publikation entstanden:

F. Hammes, T. Hille, T. Kissel, "Reflectance infrared spectroscopy for in-line and real-time monitoring of nicotine during a coating process for an oral thin film", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Accepted manuscript (unedited version) available online: 15-NOV-2013, DOI information: 10.1016/j.jpba.2013.10.047

Ich versichere, dass meine Dissertation

Untersuchungen zum Einsatz der Infrarot-Reflexionsspektroskopie zur Prozesskontrolle und Prozesssteuerung von Beschichtungen von oralen Filmen

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate sind als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Andernach, den 09.12.2013


.....
Florian Hammes