

NIR-Spektroskopie zur at-line-Überwachung des Wassergehalts
und der Partikelgröße von Naproxen-Natrium-Granulaten im
Wirbelschichtprozess und Anwendung der Methoden zur Optimierung des
Prozesses und des Freisetzungsverhaltens von Tabletten



Dissertation

zur Erlangung des

Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät I – Biowissenschaften –

der Martin-Luther-Universität

Halle-Wittenberg

vorgelegt

von Herrn David Karl Bär

geb. am 20.02.1986 in Lutherstadt Wittenberg

Halle (Saale) 2018

Angefertigt mit der Genehmigung der Naturwissenschaftlichen Fakultät I – Biowissenschaften
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Gutachter:

1. Prof. Dr. rer. nat. habil. Peter Imming
2. Prof. Dr. rer. nat. habil. Karsten Mäder
3. Prof. Dr. rer. nat. habil. Hermann Wätzig

Halle (Saale) im April 2018

verteidigt am 13.06.2018

Meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet

I. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	23
1.1. Entwicklung von NIR-Methoden zur at-line-Überwachung des Wassergehalts und der Partikelgröße von Naproxen-Natrium-Granulaten im Wirbelschichtprozess	23
1.1.1. Ziel.....	26
1.2. Anwendung der NIR-Methoden zur Optimierung des NapSo-Wirbelschichtprozesses und des Freisetzungsverhaltens von NapSo-Tabletten.....	27
1.2.1. Ziel.....	30
2. Materialien und Methoden	31
2.1. Materialien.....	31
2.1.1. Naproxen-Natrium (NapSo)	31
2.1.1.1. Eigenschaften	31
2.1.2. Mikrokristalline Cellulose 102 (MCC).....	32
2.1.3. Polyvinylpyrrolidon K30 (PVP K30).....	32
2.1.4. Talkum.....	32
2.1.5. Magnesiumstearat (Mg-Stearat)	33
2.1.6. Reagenzien	33
2.2. Methoden.....	35
2.2.1. Herstellung von NapSo-Hydraten durch Ad- und Absorption von Wasser.....	35
2.2.1.1. NapSo*2*H ₂ O Typ I – rekristallisiertes Naproxen-Natrium Dihydrat	35
2.2.1.2. NapSo*2*H ₂ O Typ II – wasseradsorbiertes Naproxen-Natrium Dihydrat	35
2.2.1.3. NapSo*1*H ₂ O – Naproxen-Natrium Monohydrat	36
2.2.1.4. NapSo*4*H ₂ O – Naproxen-Natrium Tetrahydrat	36
2.2.2. Wirbelschichtgranulation – GPCG 15/30.....	36
2.2.2.1. Pharmazeutische Anforderungen.....	36
2.2.2.2. Wirbelschichtgranulator und Zubehör.....	37
2.2.2.3. Rezepturen für die NapSo-Verarbeitung	39
2.2.2.3.1. Rezeptur 1 – Herstellung der Vormischung.....	39
2.2.2.3.2. Rezeptur 2 – Granulation	39
2.2.2.3.3. Rezeptur 3 – optimierte Granulation.....	42
2.2.2.3.4. Rezeptur 4 – Herstellung der pressfertigen Mischung	43
2.2.3. Bewertung der Granulate.....	44
2.2.3.1. Schütt- Stampfdichten; Hausner-Faktor	44
2.2.3.2. Wahre Dichte/Rohdichte	44
2.2.3.2.1. Flüssigkeitssättigungsgrad	44
2.2.3.3. Partikelgrößenbestimmung	45
2.2.3.3.1. Siebturmanalyse	45
2.2.3.3.2. Laserdiffraktometrie.....	46

2.2.3.4.	Wassergehaltsbestimmung	47
2.2.3.4.1.	Wassergehaltsbestimmung via Karl-Fischer-Titration	47
2.2.3.4.2.	Thermogravimetrische Bestimmung des Trocknungsverlusts (LOD)	47
2.2.4.	Tablettierung – Fette 1200i	48
2.2.4.1.	Die spezifikationsgerechte Tablette.....	49
2.2.4.1.1.	Bruchfestigkeit der Tablette.....	50
2.2.4.1.2.	Tablettendicke.....	50
2.2.4.1.3.	Tablettenmasse.....	50
2.2.4.1.4.	Friabilität.....	50
2.2.4.1.5.	Zerfall.....	50
2.2.4.2.	Wirkstofffreisetzung.....	51
2.2.4.2.1.	Auflösungsverhalten der Hydrate	52
2.2.5.	Röntgenpulverdiffraktometrie – XRPD.....	53
2.2.5.1.	Einleitung	53
2.2.5.2.	Gerät- und Softwareanwendung	53
2.2.5.3.	Probenvorbereitung und Einbringen der Probe	54
2.2.5.4.	Rietveld-Methode inkl. Spiking	55
2.2.5.5.	Mikrostrukturanalyse – Kristallitgrößenbestimmung.....	56
2.2.6.	Nahinfrarot-Spektroskopie – NIRS	57
2.2.6.1.	Einleitung	57
2.2.6.2.	Geräte und Software	57
2.2.6.3.	NIR-Datenerhebung	60
2.2.6.3.1.	Probenpräsentation und Eignung für die NIR-Datenerhebung	60
2.2.6.3.2.	NIR-Wassergehaltsmethode.....	61
2.2.6.3.3.	NIR-Partikelgrößenmethode	62
2.2.6.4.	Chemometrie – multivariate Datenanalyse.....	62
2.2.6.4.1.	Regressionsalgorithmen	63
2.2.6.4.2.	Spektrale Datenvorverarbeitung.....	65
2.2.6.4.3.	Methodenvalidierung	69
2.2.6.4.4.	Maßzahlen und grafische Überprüfung der Methoden	71
2.2.7.	Statistische Tests	73
2.2.7.1.	Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)	73
2.2.7.2.	Zwei-Stichproben F-Test.....	73
2.2.7.3.	Zwei-Stichproben t-Test.....	74
3.	Ergebnisse und Diskussion	75
3.1.	Klassifizierung und Identifizierung der Hydrate von NapSo	75
3.2.	NIR-Methode zur Bestimmung des LODs	77
3.2.1.	Bewertung der methodischen Vorversuche.....	77

3.2.2.	Einflussfaktoren auf die NIR-Methodenentwicklung.....	83
3.2.3.	Aufbau des Regressionsmodells.....	92
3.2.4.	Methodenvalidierung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs.....	109
3.3.	NIR-Methode zur Bestimmung der Partikelgrößen.....	114
3.3.1.	Bewertung der methodischen Vorversuche.....	114
3.3.2.	Einflussfaktoren auf die NIR-Methodenentwicklung.....	117
3.3.3.	Aufbau des Regressionsmodells.....	123
3.3.4.	Methodenvalidierung der NIR-Methode zur Bestimmung der > 63 µm Partikel.....	137
3.4.	Anwendung der NIR-Wassergehaltmethode zur Optimierung des NapSo-Granulationsprozesses.....	142
3.4.1.	Auflösungszeit der NapSo-Hydrate.....	143
3.4.2.	Säure-Baseverhalten von NapSo-Tabletten.....	146
3.4.3.	Porosität und Flüssigkeitssättigungsgrad (S) der Granulate.....	151
3.5.	Optimierung, Anpassung und Bewertung des Granulationsprozesses.....	159
3.5.1.	Bewertung der Wirkstofffreisetzung der Granulate.....	162
3.5.2.	Begründung und Hintergrund der Prozessparameteranpassung zur Optimierung der Wirbelschichtgranulation.....	164
3.6.	Bewertung der Tablettierung der optimierten Granulate.....	166
3.7.	Bewertung der Wirkstofffreisetzungen der hergestellten Tablettenkerne.....	169
3.8.	Quantitative und qualitative Rietveld-Auswertung.....	174
3.8.1.	Qualitative und quantitative Auswertung der Einsatzstoffe und der Hydrate.....	174
3.8.1.1.	Mikrostrukturberechnung – Kristallitgrößen der Hydrate.....	179
3.8.2.	Qualitative und quantitative Auswertung der Granulate.....	179
3.8.2.1.	Mikrostrukturberechnung – Kristallitgrößen in den Granulaten.....	182
3.8.3.	Qualitative und quantitative Auswertung der Tablettenkerne.....	184
3.8.3.1.	Mikrostrukturberechnung – Kristallitgrößen in den Tabletten.....	187
3.8.4.	Rietveld-Spiking-Methode zur quantitativen Bestimmung der bekannten und unbekannt kristallinen und amorphen Phasen.....	188
4.	Zusammenfassung.....	195
5.	Summary.....	199
6.	Ausblick.....	203
7.	Anhang.....	205
8.	Literaturverzeichnis.....	221
9.	Danksagung.....	229
10.	Curriculum Vitae.....	231
11.	Veröffentlichungen.....	233

II. Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance
API	Active Pharmaceutical Ingredient (Wirkstoffe)
A-RP	Angepasster Routineprozess
cGMP	Current Good Manufacturing Practice (momentane Qualitätsstandards der GMP-USA)
CoA	Certificate of Analyses (Analysenzertifikat)
Cpk	Process Capability Index (Prozessfähigkeitsindex)
CPP	Critical Process Parameter (kritische Prozesskennwerte)
CPV	Continued Process Verification (kontinuierliche Prozessüberprüfung)
CPV	Continous Process Verification
CQA	Critical Quality Attributes (kritische Qualitätsattribute)
DoE	Design of Experiments
DS-RP	Skalierten Routineprozesses
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
FDA	Food and Drug Administration (U.S. amerikanischen Zulassungsbehörde)
FST-Komplex	Fließregulierungs-, Schmier- und Formentrennmittel-Komplex
GMP	Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraxis –Europa)
HPK	Hauptpresskraft
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
InGaAs	Indium-Gallium-Arsenid
IPC	In-process control (In-Prozesskontrolle)
KM	Kubelka-Munk
LOD	Loss on Drying (Trocknungsverlust)
MCC	Mikrokristalline Cellulose 102 (Vivapur Typ 102)
Mg-Stearat	Magnesiumstearat
MLR	Multiple Linear Regression (multilineare Regression)
MPA	Multi Purpose Analyzer
MSC	Multiplicative Scatter Correction (multiplikative Streukorrekturen)

NapSo	Naproxen-Natrium
NapSo*0*H ₂ O	Naproxen-Natrium Anhydrat
NapSo*1*H ₂ O	Naproxen-Natrium Monohydrat
NapSo*2*H ₂ O	Naproxen-Natrium Dihydrat
NapSo*4*H ₂ O	Naproxen-Natrium Tetrahydrat
NIPALS	Nonlinear Iterative Partial Least Square
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
NM	Nicht modifiziert
OPV	Ongoing Process Verification (kontinuierliche Prozessüberprüfung)
P	Pro
PAT	Process Analytical Technology (Prozessanalysetechnologie)
PbS	Bleisulfid
PC	Principal Component (Hauptkomponente)
PCA	Principal Component Analyses (Hauptkomponentenanalyse)
PCR	Principal Component Regression (Hauptkomponentenregression)
PFSR	Pattern-Fitting structure refinement (Rietveld-Verfeinerung)
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
PLS	Partial Least Square (Kleinstquadratregression)
PP	Phosphatpuffer
Ppk	Process Performance Index (Prozessleistungsindex)
PQ	Performance Qualification
PVP	Polyvinylpyrrolidon
R ²	Bestimmtheitsmaß
RMSEC	Root Mean Square Error of Calibration (mittlerer Vorhersagefehler der Kalibrierung)
RMSEV	Root Mean Square Error of Validation (mittlerer Vorhersagefehler der Validierung)
RSD	Relative Standardabweichung
RT	Raumtemperatur
Srel.	Relative Standardabweichung der Hauptpresskraft, in Abhängigkeit der Matrizenbefüllung
TOPAS	Total Pattern Analyses Solution
USP	United States Pharmacopeia (Amerikanisches Arzneibuch)
XRPD	X-Ray-Powder Diffraction (Röntgenpulverdiffraktometrie)
1st. Der.	1. Ableitung

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur von Naproxen-Natrium [49].	31
Abbildung 2: Versuchsgranulator GPCG 15/30 der Firma	38
Abbildung 3: Rocksolid™ Interferometer Bauteile ^[78]	58
Abbildung 4: Unbehandelte (links) und mit MSC-vorbehandelte (rechts) NIR-Spektren von NapSo-Granulaten mit unterschiedlichen Wassergehalten (0 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %). Die typischen Wasserbereiche der NIR-Spektren sind grau markiert.	66
Abbildung 5: Unbehandelte (links) sowie mit MSC- und 1st.Der.-vorbehandelte (rechts) NIR-Spektren von NapSo-Granulaten mit unterschiedlichen Wassergehalten (0 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %). Die typischen Wasserbereiche der NIR-Spektren sind grau markiert.	67
Abbildung 6: Unbehandelte (links) und KM-vorbehandelte (rechts) NIR-Spektren von NapSo-Granulaten mit unterschiedlichen Wassergehalten (0 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %). Die typischen Wasserbereiche der NIR-Spektren sind grau markiert.	69
Abbildung 7: Einfluss der Verdichtung des Granulats, in Abhängigkeit vom Füllstand der Vials auf das nicht vorbehandelte NIR-Spektrum von NapSo-Granulaten – Füllungen: 1/4; 2/4; 3/4; 4/4.....	78
Abbildung 8: Crossvalidierte PCA der unterschiedlichen Verdichtungen der Granulate (links), in Abhängigkeit der Füllstände (rechts) der Vials, zusammengefasst und dargestellt im Score-Plot mit zwei PCs sowie im Wellenzahlbereich von 3800 – 12000 cm ⁻¹ der nicht vorbehandelten Spektren. ...	79
Abbildung 9: Einfluss der Produkttemperatur von ca. 24 °C bis 48 °C auf die MSC- und mit 1st. Der.-vorbehandelten NIR-Spektren bei einem spezifizierten Wassergehalt von ca. 4,5 – 6,4 % im NapSo-Granulat.	82
Abbildung 10: MSC-vorbehandelte NIR-Spektren von NapSo-Granulaten mit unterschiedlichen Wassergehalten (0 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %). Die typischen Wasserregionen der NIR-Spektren sind grau (H ₂ O-Kombination- und Obertonschwingung) und grün (OH-Kombination- und Obertonschwingung) markiert [54, 70-73, 91].	84
Abbildung 11: Score-Plot der PCA von acht spektralen Datensets mit unterschiedlichen Wassergehalten im Wellenzahlbereich 4624 – 9122 cm ⁻¹ mit MSC- und 1st. Der.-vorverarbeiteten Spektren, unterteilt in die einzelnen Prozessphasen.	86
Abbildung 12: PLS-Regression der MSC- und 1. Der.-vorverarbeiteten Spektren von unabhängigen NapSo-Granulaten mit LODs von 1,5 – 29 % als Referenzwert, im Wellenzahlbereich von 4624 – 9122 cm ⁻¹	87
Abbildung 13: NapSo-Granulat mit 3 % Wasser in SPRÜHEN I (links oben), mit 12 % Wasser in SPRÜHEN II (rechts oben), mit 21 % nach SPRÜHEN III (links unten) und 10 % nach TROCKNEN II (rechts unten) unter Berücksichtigung unterschiedlicher Produkttemperaturen von 24 – 48 °C der MSC- und 1st. Der.-vorverarbeiteten Spektren.	89

Abbildung 14: NIR-Spektrum von NapSo*0*H ₂ O, NapSo*1*H ₂ O, NapSo*2*H ₂ O Typ I, NapSo*2*H ₂ O Typ II, NapSo*4*H ₂ O, NapSo*2*H ₂ O Typ II, NapSo*4*H ₂ O (50 : 50, w/w), vorbehandelt mit MSC und der 1st. Der.....	90
Abbildung 15: Kalibrierungs- und Validierungslinie der NM-NIR-Regression mit MSC- und 1st. Der.-vorbehandelte NIR-Spektren zur Bestimmung des LODs von NapSo-Granulaten im Wellenzahlbereich von 3600 – 12000 cm ⁻¹	93
Abbildung 16: Kalibrierungs- und Validierungslinie des RMSE-Faktoren-Plots zur Faktorisierung der LOD-NM-NIR-Methode.....	94
Abbildung 17: Kalibrierungs- und Validierungslinie im Plot der erklärten Varianz (links) und Influence Plot (rechts) als grafische Qualitätsmaßzahl zur Beurteilung der NM-NIR-Methode zur Bestimmung des LODs.	95
Abbildung 18: Vorhersagen und relative Genauigkeiten der NM-NIR-Methode am Beispiel einer unabhängigen Testcharge bei verschiedenen Temperaturen (24 – 48 °C) im Vergleich zu den Referenzwerten, bestimmt mit dem Moisture Analyzer HG63.....	96
Abbildung 19: Mittelwerte und Konfidenzintervalle (P = 0,95) der Vorhersagen der NM-NIR-Methode und der thermogravimetrischen Referenzwerte auf der Primärachse, ergänzt mit den p-Werten auf der Sekundärachse, zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Mittelwerte.....	97
Abbildung 20: Zusätzlich markierte Regressionskoeffizienten von 9122 – 12462 cm ⁻¹ und von 3600 – 4624 cm ⁻¹ mit geringen und falschen Zusammenhängen.....	101
Abbildung 21: Kalibrierungs- und Validierungslinie der M-NIR-Methode zur Bestimmung des LODs von NapSo-Granulaten mit MSC- und 1st. Der.-vorbehandelten NIR-Spektren im Wellenzahlbereich von ca. 4624 – 9122 cm ⁻¹	102
Abbildung 22: Kalibrierungs- und Validierungslinie des RMSE-Faktoren-Plots zur Faktorisierung der M-NIR-Methode zur Bestimmung des LODs.....	103
Abbildung 23: Kalibrierungs- und Validierungslinie im Plot der erklärten Varianz (links) und Influence-Plot (rechts) als grafische Qualitätsmaßzahl zur Beurteilung der M-NIR-Methode zur Bestimmung des LODs.....	103
Abbildung 24: Score-Plots der M-NIR-Methode, mit farblich dargestellten Einflussfaktoren bis zum Faktor-6 (blau – Granulataufbau; rot – Granulatabbau; Temperaturbereich von blau – 24 °C bis grün – 48 °C.....	105
Abbildung 25: Anwendung der M-NIR-Methode für die Vorhersagen und relativen Genauigkeiten des LODs einer zeitlich unabhängigen Charge NapSo-Granulat bei verschiedenen Temperaturen (24 – 48 °C) im Vergleich zu den Referenzwerten sowie im direkten Vergleich zu den Vorhersagen der NM-NIR-Methode.....	106
Abbildung 26: Mittelwerte und Konfidenzintervalle (P = 0,95) der M-NIR-Vorhersagen geplottet gegen die thermogravimetrischen Referenzwerte auf der Primärachse, ergänzt mit den p-Werten auf der Sekundärachse.....	108

Abbildung 27: KM-vorbehandelte NIR-Spektren von Granulaten mit einem LOD von 4,5 – 6,4 % sowie ohne Wasser im Bereich von 3800 – 9000 cm ⁻¹	118
Abbildung 28: PCA der KM-vorverarbeiteten spektralen Daten zur Entwicklung der NIR-Partikelgrößenmethode im Wellenzahlbereich von 4582 – 4717 cm ⁻¹ und 5812 – 6028 cm ⁻¹ , dargestellt im Score-Plot.....	120
Abbildung 29: PLS-Regressionen der kumulativen Siebgrößen > 63 µm (links) und > 100 µm (rechts) als beste Referenzwerte für die NIR-Methodenentwicklung zur Bestimmung der Partikelgröße, mit den definierten Wellenzahlbereichen von 4582 – 4717 cm ⁻¹ und 5812 – 6028 cm ⁻¹ der KM-vorverarbeiteten Spektren.....	121
Abbildung 30: Kalibrierungs- und Validierungslinien der PLS-Modelle, zur Bestimmung der > 63 µm (links) und > 100 µm (rechts) Partikelgrößen [%], mit KM-vorverarbeiteten NIR-Spektren im kompletten Wellenzahlbereich von ca. 3600 – 12000 cm ⁻¹	123
Abbildung 31: Kalibrierungs- und Validierungslinien im RMSE-Faktoren-Plot zur Faktorisierung der NM-NIR-Methode zur Bestimmung von Partikelgrößen.....	124
Abbildung 32: Kalibrierungs- und Validierungslinien im Plot der erklärten Varianz (links) und Influence-Plot (rechts) als grafische Qualitätsmaßzahl zur Beurteilung der NM-NIR-Methoden zur Bestimmung der Partikelgrößen.....	125
Abbildung 33: Vorhersagen und relative Genauigkeiten der NM-NIR-Methode für die > 63 µm Partikelgröße sowie die Referenzwerte von vier unabhängigen Granulationschargen.....	126
Abbildung 34: Vorhersagen und relative Genauigkeiten der NM-NIR-Methode für die > 100 µm Partikelgröße sowie die Referenzwerte von vier unabhängigen Granulationschargen.....	127
Abbildung 35: Berücksichtigung der Wellenzahlbereiche von 4582 – 4717 cm ⁻¹ und 5812 – 6028 cm ⁻¹ und die Markierung der für dieses Modell unwichtigen Regressionskoeffizienten der NM-NIR-Methoden zur Bestimmung der > 63 µm und > 100 µm Partikelgröße.....	129
Abbildung 36: Kalibrierungs- und Validierungslinien der M-PLS-Modelle, zur Bestimmung der > 63 µm (links) und > 100 µm (rechts) Partikelgrößen, mit KM-vorverarbeiteten NIR-Spektren.....	130
Abbildung 37: Kalibrierungs- und Validierungslinien im RMSE-Faktoren-Plot zur Faktorisierung der NM-NIR-Methode zur Bestimmung von Partikelgrößen.....	131
Abbildung 38: Plot der erklärten Varianz (links) und Influence-Plot (rechts) als grafische Qualitätsmaßzahl zur Beurteilung der M-NIR-Methoden zur Bestimmung der Partikelgrößen.....	131
Abbildung 39: Vorhersagen der M-NIR-Methoden und der NM-NIR-Methoden für die Bestimmung der > 63 µm Partikelgröße sowie die Referenzwerte von vier unabhängigen Granulationschargen, vergleichend mit der relativen Genauigkeit der Vorhersagen.....	133
Abbildung 40: Vorhersagen der M-NIR-Methoden und der NM-NIR-Methoden für die Bestimmung der > 100 µm Partikelgröße sowie die Referenzwerte von vier unabhängigen Granulationschargen, vergleichend mit der relativen Genauigkeit der Vorhersagen.....	134

Abbildung 41: Darstellung der Vorhersagen der $> 63 \mu\text{m}$ Partikelgrößen im Vergleich zu den Referenzwerten sowie den Wassergehalten der Granulate.....	136
Abbildung 42: Auflösungszeiten der Hydratstufen (0,00872 M) im PP bei 21 °C und 36 °C (n = 3).	145
Abbildung 43: Partikelgrößenverteilungen der zerfallenden Tablettenkerne, untersucht in HCl, PP und gereinigtes Wasser. Ausgewertet per Laserbeugung mit den Messwerten der Partikeldurchmesser und der einzelnen Siebgrößen.	148
Abbildung 44: Zerfall in HCl (links) und PP (rechts) von unabhängigen Tablettenkernen, hergestellt aus NapSo-Granulaten mit unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen.	149
Abbildung 45: Partikelgrößendurchmesser von den ursprünglich eingesetzten Granulaten (links) sowie von den in HCl zerfallenden Tabletten (rechts), analysiert mittels Laserbeugung.	149
Abbildung 46: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der chargenbezogenen Freisetzungen der Granulate nach $t = 5 \text{ min}$	164
Abbildung 47: Regelkarten zur Einzelwertbetrachtung der Tablettenmassen und Tablettenhärten. .	167
Abbildung 48: Vergleichende Freisetzungsprofile der spezifikationsgerechten Tabletten; Mittelwerte und Standardabweichungen aus sechs Einzelmessungen.	171
Abbildung 49: Vergleichende Freisetzungsprofile der nicht spezifikationsgerechten, weicheren Tabletten; Mittelwerte und Standardabweichungen aus sechs Einzelmessungen.	171
Abbildung 50: Freisetzungsverhalten der unlackierten und lackierten Tabletten, die mit Granulaten der bisherigen Granulation ($\text{LOD} < 21 \%$; links) und mit der optimierten Granulation ($\text{LOD} > 21 \%$; rechts) hergestellt wurden (n = 3).....	173
Abbildung 51: XRPD-Diffraktogramme der gemessenen NapSo-Hydrate ($\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – oben bis $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ – unten) gefittet mit den theoretischen XRPD-Diffraktogrammen der Einkristallstrukturen der Hydrate.	177
Abbildung 52: PFSR von NapSo-Granulaten absteigend geordnet: G102, G103, G105 und G106..	181
Abbildung 53: Rietveld-Spiking-Auswertung von NapSo-haltigen Tabletten absteigend geordnet: T101, T103, T105 und T106.	190

Abbildung-A 1: XRPD-Diffraktogramme vom NapSo-Granulat nicht vorbehandelt und mit Mörser und Pistill zerkleinert – Beugungswinkel von 15 – 30 2θ [°].....	205
Abbildung-A 2: XRPD-Diffraktogramme des NapSo*4*H ₂ O über den zeitlichen Verlauf und die damit verbundene Zunahme von NapSo*2*H ₂ O Typ II.	205
Abbildung-A 3: XRPD-Diffraktogramme eines NapSo-Granulats, vermessen mit unterschiedlichen Probenhaltern (1) Granulat, vertiefter Probenhalter; (2) gemörsertes Granulat, mit Si, ohne Vertiefung; (3) gemörsertes Granulat, mit Si, vertieft.	206
Abbildung-A 4: Kommerzielles und getrocknetes NapSo, dargestellt im MSC-vorbehandelten NIR-Spektrum (links) und im XRPD-Diffraktogramm (rechts).....	206
Abbildung-A 5: XRPD-Diffraktogramm von NapSo*0*H ₂ O, NapSo*1*H ₂ O, NapSo*2*H ₂ O Typ I, NapSo*2*H ₂ O Typ II, NapSo*4*H ₂ O.	207
Abbildung-A 6: Referenzanalytische Betrachtung der Wassergehalte, bestimmt mit der Karl-Fischer-Titration und der thermogravimetrischen Bestimmung, inklusive der Differenzen beider Messwerte.	208
Abbildung-A 7: Histogramm Plot zur Darstellung der Gleichverteilung (Balken) und Normalverteilung (Kurve) aller Referenzwerte der LODs.	208
Abbildung-A 8: Box-Plot für den Wassergehalt als Referenzwert und Zielgröße der NIR-Methode.	209
Abbildung-A 9: Korrelations-Loadings-Plot mit allen markierten Daten, die eine Korrelation geringer als 50 % auf den Faktoren-1 und -2 der NM-NIR-Wassergehaltsmethode zeigen.	209
Abbildung-A 10: Markierte Regressionskoeffizienten, die durch die Markierung der Korrelations-Loadings der Abbildung-A 9 hervorgerufen wurden.	210
Abbildung-A 11: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der NIR (AXw)- und Referenzmethode (MX).	210
Abbildung-A 12: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Vorhersagen der NIR-Methode zwischen warmen (AXw) und kalten Granulaten (AXk) des Laboranten A.	211
Abbildung-A 13: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Vorhersagen der NIR-Methode zwischen Laborant A (AXw) und Laborant B (BXk), gemessen mit warmen Granulaten.	211
Abbildung-A 14: Partikelgrößenverteilung einer zufälligen Charge NapSo-Granulat, bestimmt mittels Siebturmanalyse und Laserbeugung.	212
Abbildung-A 15: Histogramm-Plots zur Überprüfung der Gleichverteilung aller Referenzwerte der > 63 µm und > 100 µm Partikelgrößen.	212
Abbildung-A 16: Box-Plots für die Partikelgrößen > 63 µm (links) und > 100 µm (rechts) als Referenzwerte und Zielgrößen der NIR-Methoden.	212

Abbildung-A 17: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der NIR (AXw) und Referenzmethode (LX)..... 213

Abbildung-A 18: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Vorhersagen der NIR-Methode zwischen warmen (AXw) und kalten Granulaten (AXk) des Laboranten A..... 213

Abbildung-A 19: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Vorhersagen der NIR-Methode zwischen Laborant A (AXw) und Laborant B (BXk), gemessen mit warmen Granulaten. 214

Abbildung-A 20: Partikelgrößenverteilungen der NapSo-Granulate aus Tabelle 35, bestimmt mittels Siebturm und Rüttelsieb. 214

Abbildung-A 21: XRPD-Diffraktogramme von den in den Granulaten und Tabletten verwendeten Einsatzstoffen. 215

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anlagenparameter für die Inbetriebnahme des Wirbelschichtgranulators GPCG 15/30 zur Herstellung von NapSo-Granulaten.	39
Tabelle 2: Zusammensetzung der Vormischung.	39
Tabelle 3: Prozessphasen und Prozessparameter des DS-RP am GPCG 15/30.	40
Tabelle 4: Prozessphasen und Prozessparameter des angepassten Routineprozesses am GPCG 15/30.	42
Tabelle 5: Messeinstellungen für die Siebturmanalyse von NapSo-Granulaten mit dem Analysette 3 P.	45
Tabelle 6: Messeinstellungen für die Trockendispergierung von NapSo-Granulat im Mastersizer 2000.	46
Tabelle 7: Messeinstellungen für die Wassergehaltsbestimmung von NapSo-Granulaten mit der Karl-Fischer-Titration.	47
Tabelle 8: Messeinstellungen für die thermogravimetrische Bestimmung von NapSo-Granulaten mit dem HG 63-P.	48
Tabelle 9: Anlagenparameter für die Inbetriebnahme der Tablettenpresse 1200i für die Herstellung von NapSo-Tabletten im Caplet Format.	49
Tabelle 10: Prüfvorgaben der spezifikationsgerechten Tablette.	49
Tabelle 11: Einwaagen der NapSo-Hydrate, unter Berücksichtigung der LODs.	52
Tabelle 12: LOD bestimmt mit dem Moisture Analyzer HG63 zum Vergleich des kommerziellen und getrockneten NapSos mit dem theoretischen Wassergehalt des NapSo*0*H ₂ O.	75
Tabelle 13: Klassifizierung der im Labormaßstab hergestellten NapSo-Hydrate anhand der Bestimmung des LODs (n = 3) sowie der Vergleich zu den Wassergehalten in der Literatur.	76
Tabelle 14: Granulationsrezepturen mit variablen CPPs und den resultierenden CQAs; Wassergehalt thermogravimetrisch bestimmt; Partikelgröße via Laserbeugung bestimmt.	77
Tabelle 15: Durchschnittswerte der Differenz aus Vorhersage und Referenzwert, unter der Anwendung der NM-NIR-Methode.	96
Tabelle 16: Gegenüberstellung der mittleren Vorhersagefehler der einzelnen Datensets, vor und nach der Überarbeitung der NIR-Methode.	102
Tabelle 17: Mittelwerte der Differenzen (Δ) zwischen den Vorhersagen des LODs sowie den Referenzwerten der unabhängigen Granulationschargen in den verschiedenen Prozessphasen.	107
Tabelle 18: Gegenüberstellung der relativen Fehler, vor und nach der Überarbeitung der NIR-Methode, unter Berücksichtigung des Bereichs der Kalibration als Bezugsgröße.	107
Tabelle 19: Granulationsrezepturen mit variablen CPPs und den resultierenden CQAs; Wassergehalt thermogravimetrisch bestimmt; Partikelgröße mittels Laserbeugung bestimmt.	115

Tabelle 20: Mittelwerte der Differenz aus Vorhersage und Referenzwerte der Partikelgrößen von vier unabhängigen Granulationschargen der > 63 µm-NM-NIR-Methode.	128
Tabelle 21: Mittelwerte der Differenz aus Vorhersage und Referenzwerte der Partikelgrößen von vier unabhängigen Granulationschargen der > 100 µm-NM-NIR-Methode.	128
Tabelle 22: Gegenüberstellung der mittleren Vorhersagefehler der einzelnen Datensets, vor und nach der Überarbeitung der > 63 µm-NIR-Methode.	132
Tabelle 23: Gegenüberstellung der mittleren Vorhersagefehler der einzelnen Datensets, vor und nach der Überarbeitung der > 100 µm-NIR-Methode.	132
Tabelle 24: Gegenüberstellung der relativen Fehler, vor und nach der Überarbeitung der NIR-Methoden, durch das in Bezug setzen zu den Validierungsbereichen der NIR-Methoden.	133
Tabelle 25: Mittelwerte der Differenz aus Vorhersage und Referenzwerte der Partikelgrößen von vier unabhängigen Granulationschargen der > 63 µm-M-NIR-Methode.	135
Tabelle 26: Mittelwerte der Differenz aus Vorhersage und Referenzwerte der Partikelgrößen von vier unabhängigen Granulationschargen der > 100 µm-M-NIR-Methode.	135
Tabelle 27: Übersicht der Schütt- und Stampfvolumina sowie die daraus resultierenden Dichten der Einsatzstoffe sowie der Mischungen (n = 3).	151
Tabelle 28: Einstufung und Bewertung der Porosität, in Abhängigkeit von der Art der Dichte und der erfassten Poren [54].	152
Tabelle 29: Unterscheidung der inter- und intrapartikulären Porosität sowie der Gesamtporosität der Einsatzstoffe sowie dessen Mischungen.	152
Tabelle 30: Gegenüberstellung der LODs nach SPRÜHEN III und nach der letzten Trocknungsphase zu den unterschiedlichen Schütt- und Stampfvolumina sowie Porositäten der fertigen und getrockneten NapSo-Granulate.	154
Tabelle 31: Gegenüberstellung der feinen, < 63 µm und groben, > 630 µm Partikelgrößen zu den unterschiedlichen Schütt- und Stampfvolumina sowie Porositäten der fertigen und getrockneten NapSo-Granulate.	155
Tabelle 32: Übersicht der theoretisch benötigten Wassermengen zur Sättigung des Hohlraumvolumens der Vormischung, mit einer Gesamtporosität von 0,730.	155
Tabelle 33: Eigenschaften der Granulate nach SPRÜHEN III, um den Flüssigkeitssättigungsgrad zu berechnen.	156
Tabelle 34: Eigenschaften der Granulate am Ende des Trocknungsprozesses, um den Flüssigkeitssättigungsgrad zu berechnen.	157
Tabelle 35: Qualitätsattribute der bisherigen Standardgranulation, vergleichend dargestellt mit dem angepassten Granulationsverfahren und unterschiedlichen LODs von 18 – 21 % nach SPRÜHEN III.	160

Tabelle 36: Vergleichende Darstellung der abnehmenden LODs nach der letzten Trocknungsphase, der Reduzierung der Ausbeuten und des Anstiegs des Feinanteils < 63 µm, bestimmt über Siebturm mit Rüttelsieb.	161
Tabelle 37: Vergleichende Darstellung der Qualitätsattribute und Freisetzungen der Granulate.	163
Tabelle 38: Dokumentation der Tablettierparameter im Rahmen der Weiterverarbeitung der NapSo-Granulate.	166
Tabelle 39: IPC-Ergebnisse der Tablettenkerne inkl. Soll-Vorgaben und Standardabweichungen (SD).	167
Tabelle 40: Vergleichende Darstellung der Qualitätsattribute der Granulate mit den Freisetzungen aus den Tablettenkernen.	170
Tabelle 41: Kristallitgrößen der NapSo-Hydrate, bestimmt im Rahmen der PFSR.	179
Tabelle 42: Qualitative und quantitative Rietveld-Auswertung der Granulate sowie die unterschiedlichen Qualitätsmaßzahlen der Granulate; *bestimmt mittels Siebturm und Rüttelsieb...	180
Tabelle 43: Kristallitgrößen der Hydrate von NapSo in den Granulaten, vergleichend dargestellt mit den LODs und Partikelgrößen; *bestimmt mittels Siebturm und Rüttelsieb.	183
Tabelle 44: Qualitative und quantitative Rietveld-Auswertung der Tablettenkerne und unterschiedliche Qualitätsmaßzahlen der eingesetzten Granulate sowie der resultierenden Tabletten (n = 3).	185
Tabelle 45: Kristallitgrößen der Hydrate von NapSo in den Tabletten, vergleichend dargestellt mit den LODs und Partikelgrößen der eingesetzten Granulate; *bestimmt mittels Siebturm und Rüttelsieb..	187
Tabelle 46: Ergebnisse der quantitativen Phasenanalyse mithilfe der Rietveld-Spiking-Methode unter der Zugabe von 16,67 % (m/m) des Standards Si-Pulver.....	189

Tabelle-A 1: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs durch die Bewertung der Wiederholpräzision, Linearität und Robustheit mit warmen Granulaten vom Laborant A (AXw), entnommen während der Granulation.	215
Tabelle-A 2: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs durch einen direkten Methodenvergleich mit der thermogravimetrischen Bestimmung (M) des LODs bei RT.	216
Tabelle-A 3: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs durch die Bewertung der Wiederholpräzision, Linearität und Robustheit vom Laboranten A bei RT.	216
Tabelle-A 4: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs durch die Bewertung der Wiederhol- und Vergleichspräzision, der Linearität und der Robustheit im Vergleich zum Laboranten B, vermessen mit warmen Granulaten.	217
Tabelle-A 5: Bewertung der Regression unterschiedlicher Partikelgrößen.	217
Tabelle-A 6: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung der > 63 µm Partikelgröße von NapSo-Granulaten durch die Bewertung der Wiederholpräzision, Linearität und Robustheit mit warmen Granulaten bei unterschiedlichen Wassergehalten.	218
Tabelle-A 7: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung der > 63 µm Partikelgröße durch einen direkten Methodenvergleich mit der dynamischen Lichtstreuung (L) bei RT.	218
Tabelle-A 8: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung der > 63 µm Partikelgröße durch die Bewertung der Wiederholpräzision, Linearität und Robustheit vom Laboranten A bei RT.	219
Tabelle-A 9: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung der > 63 µm Partikelgröße durch die Bewertung der Wiederholpräzision, Linearität und Robustheit im Vergleich zum Laboranten B mit warmen Granulaten.	219

1. Einleitung

1.1. Entwicklung von NIR-Methoden zur at-line-Überwachung des Wassergehalts und der Partikelgröße von Naproxen-Natrium-Granulaten im Wirbelschichtprozess

In der pharmazeutischen Industrie gibt es eine Vielzahl von Prozessen, die zur Herstellung von verschiedenen Arzneiformen genutzt werden, dazu gehören das Sieben, Mischen, Granulieren, Tablettieren und das Coating. Das Granulieren, das zumeist im Wirbelschichtprozess stattfindet, vereint das Mischen, das Granulieren und das Trocknen in einem Prozess und wird bereits seit den sechziger Jahren in der chemischen und pharmazeutischen Industrie eingesetzt [1-3]. Jedoch liegt der Ursprung der Wirbelschichttechnik im Jahre 1922, als I.G. Farben ein Patent zur Vergasung von Braunkohle anmeldete. Dieser Prozess wurde dann im Laufe des Zweiten Weltkriegs für das Cracken von Erdölen weiterentwickelt und bildet so die Grundlage der Wirbelschichttechnik mit dem Grundprinzip des aufwärtsgerichteten Gasstroms.

Somit findet der Prozess zur Herstellung von Granulaten in zahlreichen Wirtschaftszweigen Anwendung. Hierzu zählen neben der chemischen und pharmazeutischen Industrie auch die Lebensmittelindustrie sowie die Baustoffindustrie [4]. Prinzipiell kommt die Wirbelschichttechnik überall zum Einsatz, wo die Prinzipien der Kühlung, Trocknung, Kalzinierung, Agglomeration, Sprühgranulation und der Beschichtung notwendig sind.

Trotz seines Alters zählt der Prozess der Wirbelschichtgranulation in der Pharmaindustrie im Vergleich zu anderen Granulationsverfahren zu den teuersten und aufwendigsten Prozessen [5]. Daher stehen die Wirtschaftlichkeit und die Effizienz durch einen erhöhten Automatisierungsgrad im Mittelpunkt. Eine Initiative zur Automatisierung im Bereich der Prozessüberwachungen und In-Prozesskontrollen (IPC) konnte mit der Veröffentlichung der „Guidance for Industry – PAT“ der U. S. amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration – FDA) im Jahre 2004 aufgebracht werden [6].

Der Hintergrund dieser Initiative ist eine kontinuierliche Prozessüberwachung, um eine gleichbleibend gute Produktqualität sicherzustellen. Hierfür sollen die Werkzeuge der Prozessanalysetechnik, kurz PAT (Process Analytical Technology) genannt, ihre Verwendung finden. Ein bekanntes Instrument ist die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS), die aufgrund ihrer vielseitigen Einsatzfähigkeit sowohl at-line, in-line, on-line und je nach Ausrüstung der Spektrometer an verschiedenen Prozessen eingesetzt werden kann. NIRS ist eine spektroskopische Methode, die verschiedene Aggregationszustände sowie jeden messbaren und mit Referenzwerten hinterlegten Parameter innerhalb von wenigen Sekunden messen kann. Dabei ist die Methodik nicht destruktiv, sodass die zu untersuchenden Proben als Rückstellmuster für weitere oder spätere Untersuchungen zur Verfügung stehen [7, 8].

Mit der Revision des Annex 15 des Leitfadens der Good Manufacturing Practice (GMP) und dessen Inkrafttreten im Jahr 2015 hat die NIRS in der pharmazeutischen Industrie zusätzlich an Präsenz gewonnen. Im Annex 15 wird die Neuerung der kontinuierlichen Prozessüberprüfung (Ongoing Process Verification – OPV) erwähnt [9], die durch den „International Council for Harmonisation“ (ICH) in seiner Qualitätsrichtlinie Q8 "Pharmaceutical Development" als Continuous Process Verification (CPV) und durch Protokolle der Current Good Manufacturing Practice (cGMP) beschrieben wird [10]. Bereits 2011, mit der Veröffentlichung des „Process Validation Guides“ der FDA, wurde die Thematik der kontinuierlichen Prozessüberprüfung (Continued Process Verification – CPV) publiziert [11]. Der Unterschied beider Formulierungen besteht darin, dass im Rahmen der CPV der FDA sowohl zwischen als auch innerhalb von Chargen eine periodische Beurteilung von Prozessparametern vorgesehen ist. Hier ist es also möglich, dass nach einer Unterbrechung die Datenaufnahme die Bewertung sowie die Beurteilung des Prozesses wieder aufgenommen werden kann. Im Gegensatz dazu heißt es bei der CPV der ICH Q8, dass die Beurteilung der Prozessparameter nicht periodisch, sondern kontinuierlich in Echtzeit erfolgt. In der EU-Richtlinie der European Medicines Agency (EMA) des Annex 15 wird abweichend von der Qualitätsrichtlinie Q8 der ICH auch von der OPV gesprochen, die der CPV der FDA als gleichwertig angesehen werden kann.

Im Detail heißt dies, dass trotz der kleinen Unterschiede in der Terminologie beide Ansätze, wie bereits durch die FDA vorweggenommen, an dem Lebenszyklus-Ansatz der Prozessvalidierung festhalten, indem die Bereiche der Entwicklung, der Validierung und der Herstellung wissenschaftlich und risikobasiert verknüpft werden. Das CPV stellt die dritte Phase der Prozessvalidierung dar, die im Rahmen des Lebenszyklus-Ansatzes durch Prozessdesign, mit der Definition der kritischen Qualitätsattribute (Critical Quality Attributes – CQA), der kritischen Prozesskennwerte (Critical Process Parameter – CPP) und der Prozessqualifizierung verbunden ist. Die CQAs haben einen starken Einfluss auf die Eigenschaften des Produktes und sind für eine sichere und wirkungsvolle Anwendung des Medikaments von großer Bedeutung. Die CPPs beeinflussen das Ausmaß der CQAs und müssen mit den CQAs in einen Zusammenhang gebracht werden.

Auf eine Validierung kann zunächst nicht verzichtet werden und die CPV stellt vorerst eine Ergänzung dar, die dann möglicherweise die Revalidierung und Requalifizierung ablösen kann [9-11]. Der Informationsverlust zwischen der Entwicklung und der kommerziellen Herstellung wird somit reduziert. Für die Anwendung des CPVs ist es notwendig, dass durch at-line, in-line und on-line-Überwachung sowie durch das kontinuierliche Sammeln von Analysen-, Prozess- und Produktdaten ein zeitnahes Monitoring jeder Charge realisiert wird [9, 10]. Die Auswertung der CQAs und CPPs wird dann mit der Produktqualität in Zusammenhang gebracht und bewertet [9]. Die Beurteilung erfolgt zumeist mit statistischen Verfahren durch grafische, tabellarische und statische Trending-Verfahren. In diesem Zusammenhang werden auch NIR, PAT und multivariate Datenanalysen

(Chemometrie) erwähnt und empfohlen, da hier die Möglichkeit einer effizienten Auswertung gegeben ist [9-11].

Hierfür stehen zahlreiche Softwareanwendungen zur Verfügung, die durch Hauptkomponentenanalysen (PCA) sowie durch die Anwendung neuraler Netzwerke die Prozessparameter modellieren und so die Nachverfolgung und Vorhersage der Produktqualität ermöglichen [12, 13]. Mit diesen Softwareanwendungen können alle Prozessparameter modelliert und Konfidenzintervalle für eine optimale Prozessführung gebildet werden. Das Modell kann dann auf die darauffolgenden Prozesse angewendet und für die Bewertung genutzt werden. Somit ist die Prozessüberwachung unter Berücksichtigung aller relevanten Prozessparameter sichergestellt und ermöglicht eine kontrollierte und schrittweise Optimierung des Prozesses. Anhand des Prozessleistungsfähigkeitsindex (Process Capability Index – CpK) oder des Prozessleistungsindex (Process Performance Index – PpK) kann dann bewertet werden, ob sich der Herstellungsprozess zu jedem Zeitpunkt in statistischer Kontrolle befand [9-11].

Jedoch muss zur Sicherstellung der Qualität eines Produkts ein analytischer Messwert existieren, der mit dieser Methodik, der Parametermodellierung, nicht erzeugt werden kann. Daher kann die NIRS als PAT-Werkzeug für jede Prozessoptimierung sowie für eine mögliche Echtzeitfreigabe und der damit wegfallenden IPC im Rahmen des CVPs verwendet werden. Aus diesem Grund gibt es bereits zahlreiche Untersuchungen, Entwicklungen und Anwendungen der NIRS zur Vorhersage bestimmter Parameter während des Mischens, des Granulierens, des Tablettierens und des Lackierens, um eine Echtzeitfreigabe von Fertigwaren zu gewährleisten [14-17]. Um jedoch eine NIR-Methode entwickeln zu können, müssen spezifische Eigenschaften oder Parameter eines bestimmten Prozesses definiert werden, wie beispielsweise der Wassergehalt, die Partikelgröße, der Gehalt der Wirkstoffe (Active Pharmaceutical Ingredient – API) oder die Härte der Tabletten [14-18].

Bezugnehmend auf den Prozess der Granulation werden verschiedene Granulationsprozesse zumeist auf die CQAs Partikelgröße und Wassergehalt untersucht. Hierzu gibt es bereits Untersuchungen im Intensivmischer [19], in der Wirbelschichtgranulation [20] sowie die on-line Bestimmung der gleichen Parameter von Pellets im Wirbelschichtprozess [21].

Neben der Überwachung der Produktqualität stellt die Prozessoptimierung in der pharmazeutischen Industrie ein weitaus größeres Potenzial der NIRS dar, um somit die Effizienz der Granulation bei einer gleichbleibenden Produktqualität zu verbessern [22, 23]. Unter diesen Gesichtspunkten soll die Herstellung von Naproxen-Natrium (NapSo) Granulaten in einem Wirbelschichtprozess näher untersucht werden. Bisherige Veröffentlichungen haben die Anwendung der NIRS während eines Tablettenproduktionsprozesses mit NapSo bestätigt, jedoch auf folgende CQAs beschränkt: Mischungshomogenität, Partikelgröße und Gehaltsbestimmung von NapSo in Pulvern und Granulaten [24, 25]. Untersuchungen und NIR-Methodenentwicklungen zur Bestimmung des Wassergehalts von

NapSo-Granulaten im Wirbelschichtprozess liegen bisher nicht vor, was für eine Prozessoptimierung und Qualitätsverbesserung der NapSo-Granulate zwingend erforderlich ist. Ebenfalls beruhen die bisherigen Ergebnisse der NIR-Methoden zur Bestimmung der Partikelgrößen von NapSo-Granulaten auf getrockneten und klassierten Partikelkollektiven, die aufgrund des permanenten Wechsels des Wassergehalts während der Granulation nicht eingesetzt werden können [24-27].

1.1.1. Ziel

Als erstes Ziel dieser Arbeit (siehe 1.2.1) sollte zur Verbesserung des Prozessverständnisses und für eine Prozessoptimierung im Rahmen des CPV eine NIR-Methode zur Bestimmung des Wassergehalts sowie eine NIR-Methode zur Bestimmung der Partikelgröße während des Wirbelschichtprozesses entwickelt werden. Die Methoden müssen folgende Produktparameter berücksichtigen: (1) eine Produkttemperatur von bis zu 54 °C, (2) unterschiedliche Wassergehalte von bis zu 20 %, (3) unterschiedliche Partikelgrößen sowie (4) eine Menge an NapSo von etwa 87 %. Da die Methoden robust und routinetauglich sein sollen, sind der Partial Least Square (PLS) Algorithmus sowie die Testset-Validierung für die Methodenentwicklung anzuwenden. Zusätzlich sollen die Hydrate vom NapSo im Rahmen der NIR-Methodenentwicklung untersucht und bewertet werden, da erste Untersuchungen gezeigt haben, dass die Hydrate von NapSo im NIR-Spektrum unterschieden werden können [28]. Somit wird davon ausgegangen, dass unter Berücksichtigung des Wassergehalts der Granulate während der Granulation die spektralen Informationen mehr oder weniger stark verändert werden und möglicherweise die Entwicklung und Interpretation der NIR-Methode dadurch beeinflusst und erheblich eingeschränkt wird. Die Beeinflussung der NIR-Spektren, auch unter Berücksichtigung der Produkttemperaturen, ist möglicherweise so stark, dass aus diesem Grund bisher keine NIR-Methode zur Bestimmung des Wassergehalts während der Granulation entwickelt werden konnte.

1.2. Anwendung der NIR-Methoden zur Optimierung des NapSo-Wirbelschichtprozesses und des Freisetzungsverhaltens von NapSo-Tabletten

Aus dem Kapitel 1.1 geht hervor, dass der Ursprung der Wirbelschichttechnik bereits in den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts liegt. In den sechziger und siebziger Jahren fand dann die Wirbelschichtgranulation in der pharmazeutischen und chemischen Industrie ihre Anwendung. Die Wirbelschichtgranulation wird häufig zur Verbesserung der Produktqualität eingesetzt und ermöglicht den Einsatz der hergestellten Granulate gleichermaßen als Zwischen- oder Endprodukt. Als Zwischenprodukt werden die Granulate häufig mit weiteren Bestandteilen gemischt und aufgrund ihrer guten Fließ- und Dosiergenauigkeit staubfrei abgefüllt, verpackt und als Fertigarzneimittel in den Handel gebracht – Beispiel: Aspirin® Complex der Bayer Vital GmbH. Wird das Granulat jedoch als Zwischenprodukt verwendet, dann werden meistens Bestandteile des Fließregulierungs-, Schmier- und Formentrennmittel-Komplexes (FST-Komplex) zur Verbesserung der Schmier- und Gleiteigenschaften hinzugemischt und anschließend zu Tabletten verpresst – Beispiel: Aleve® der Bayer Vital GmbH.

In der pharmazeutischen Industrie wird neben der Wirbelschichtgranulation eine Vielzahl von weiteren Prozessen verwendet, wie z. B. das Sieben, das Mischen, das Tablettieren und das Lackieren. Diese Prozesse können ebenfalls die Eigenschaften der APIs und der Arzneimittel während und nach der Verarbeitung auf unterschiedliche Art und Weise beeinflussen [29-31]. Jedoch stellt die Wirbelschichtgranulation im Vergleich zu den anderen genannten Prozessen ein sehr komplexes Herstellungsverfahren dar, das durch Produkt-, Prozess- und Geräteparameter beeinflusst wird. In der Veröffentlichung von Banks und Aulton wurden die bis 1991 am häufigsten untersuchten Prozessparameter beschrieben und zusammengefasst [32]. Schaefer und Worts haben dann in einer mehrteiligen Veröffentlichung sämtliche Einflüsse der Prozessparameter auf den Granulationsprozess und letztlich auf die Produktqualität dargestellt und bewertet [33-37]. Dies ermöglicht einen Überblick über sämtliche CPPs, die mit den CQAs in einen Zusammenhang gebracht und im Rahmen des CPV (1.1) ausgewertet werden können.

Aufgrund der Komplexität der Wirbelschichtgranulation muss dieser Prozess genauer kontrolliert werden, da nur so zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse erhalten werden können. Die im Rahmen der PAT-Initiative eingesetzten Werkzeuge der CPV und NIRS gewährleisten eine genaue und regelmäßige Kontrolle in Echtzeit (1.1). Der Hintergrund dieser Initiative ist, den Verlust an Wissen zu reduzieren, der häufig nach der Entwicklung und Übertragung auf die kommerzielle Herstellung zu verzeichnen ist. Bei bereits etablierten und validierten Herstellungsprozessen kann mit der neu eingeführten Initiative des CPVs nur der aktuelle IST-Zustand erfasst und zumeist keine Rückschlüsse auf die Entwicklung und somit auf den Ausgangszustand gezogen werden.

Um diesem Informationsverlust entgegen zu wirken, musste die Möglichkeit geschaffen werden, die Stoffcharakterisierung und das damit verbundene Prozessverständnis zu verbessern. Die damit einhergehenden wissenschaftlichen Fragestellungen und Herausforderungen prägten den notwendigen analytischen Fortschritt und ermöglichten diese Wissenslücken durch neue chemische, physikalische und technologische Erkenntnisse zu schließen. Ein Beispiel dafür ist die Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD), die vorerst für die Kristallstrukturanalyse entwickelt wurde und durch innovative Ansätze für die Anwendung zur quantitativen Bestimmung weiterentwickelt werden konnte. Dies ermöglichte den Nachweis, dass das API NapSo, das kommerziell als Anhydrat ($\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$) gehandelt wird, durch Hydratation oder Solvatation gleichzeitig in verschiedenen Kristallstrukturen mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen und technologischen Eigenschaften existieren kann [38]. Da eine Hydratstufe zweimal auftritt, kommt es neben der Polymorphie auch zur Pseudopolymorphie beim NapSo. Die physikalischen Eigenschaften von NapSo zeigen aufgrund des Herstellungsprozesses, einer Neutralisationsreaktion der Naproxensäure mit Natriumhydroxid inklusive Umkristallisation, ein schlechtes Fließverhalten, was für eine perorale Arzneiform ungünstig ist. Daher wird NapSo meistens granuliert und als Granulat bzw. Suspension oder in Form von Tabletten vermarktet. Während der Granulation kommt NapSo in Kontakt mit Wasser und kann, je nach Wassergehalt, im Granulat einen unterschiedlichen Hydratationsgrad ausbilden [38]. Folgende Herstellungsschritte und Eigenschaften können durch die Hydrate von NapSo beeinflusst werden: (1) das Fließverhalten, (2) das Granulationsverfahren, (3) die Tablettierung, (4) die Tablettenhärte und (5) die Wirkstofffreisetzung [38-42].

Es sind bereits zahlreiche Untersuchungen verfügbar, die sich mit den Eigenschaften von NapSo und dessen Hydratstufen auseinandersetzen. Diese Untersuchungen diskutieren die Transformationswege der NapSo-Hydrate und bestätigen, dass die Hydratation und Dehydratation als Funktion von Temperatur und Feuchtigkeit beeinflusst wird. Als Beispiel haben Malaj et al. [43] den Hydrationsweg von NapSo durch isotherme Dehydratation bei verschiedenen Temperaturen nachgewiesen. Im Rahmen dieser Studie wurden ausschließlich hydratisierte Reinphasen von NapSo im Labormaßstab untersucht, um Hinweise für eine erfolgreiche Arzneimittelentwicklung geben zu können [43]. Ergänzend dazu haben Rajjada et al. neben der Temperaturbeeinflussung auch die Beeinflussung durch verschiedene Feuchtigkeiten sowie durch das bereits existierende Hydrat nachweisen können. Das Ergebnis dieser Arbeit ist die Erkenntnis, dass das Dihydrat von NapSo ($\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) eine wichtige Kontrollfunktion für die Hydratation und Dehydratation von NapSo einnimmt, die durch Zu- und Abnahme definierter relativer Feuchtigkeiten gesteuert wird [44]. Im Gegensatz dazu untersuchten Song & Sohn die Einflüsse verschiedener Lösungsmittel bei der Umkristallisation von freier Naproxensäure und das damit verbundene Lösungsverhalten. Die Ergebnisse bestätigen, dass die verschiedenen Lösungsmittel keinen Einfluss haben, weil alle Kristallformen ein zeitlich ähnliches Auflösungsverhalten zeigen [45]. Jedoch sind diese Ergebnisse der vergleichbaren Löslichkeit nicht mit den Hydraten von NapSo vergleichbar, da die

unterschiedlichen technologischen Eigenschaften der Hydrate und die verbesserte Löslichkeit des Natriumsalzes von Naproxen potenzielle Einflussfaktoren sind. Darüber hinaus wird bestätigt, dass die aus Wasser umkristallisierte Kristallform der freien Naproxensäure am stabilsten ist, warum Wasser auch in dieser Arbeit gezielt verwendet wurde [45]. Alle diese Untersuchungen haben gemeinsam, dass sie sich mit Naproxen und NapSo unter optimalen Bedingungen im Labormaßstab befassen, um Einstellungen und Einflussfaktoren für die Hydratisierung und Dehydratation von NapSo abzuleiten.

Ergänzend zu diesen Grundlagenforschungen haben Di Martino et al. und Malaj et al. Untersuchungen von NapSo-Hydraten mit praktischer Anwendung für die pharmazeutische Industrie veröffentlicht [38, 46]. Hier ist ein Granulationsverfahren im „High Shear Mixer“ hervorzuheben, bei dem gezielt ein Hydratgemisch aus $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und NapSo-Tetrahydrat ($\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) hergestellt wurde. Die hergestellten Granulate zeigten ein optimales Kompressionsverhalten, indem die Hauptkompressionskraft unter Beibehaltung der gleichen Tablettenhärte reduziert wurde [38]. Malaj et al. erklärten die Beeinflussung des Kompressionsverhaltens der reinen NapSo-Hydrate mit den kristallinen Schwachstellen, die durch Wasserstoffbrückenbindungen der Wassermoleküle in der Kristallstruktur hervorgerufen werden [46].

Die Grundlage der Granulation von Malaj et al. bildete ein Gemisch aus Cellulose und wasserfreiem NapSo (40 : 55, w/w), was mit einer 5%igen Polyvinylpyrrolidon (PVP) Lösung im „High Shear Mixer“ besprüht und bei 25 °C granuliert wurde. Die Zulufttemperatur von 25 °C wurde gleichermaßen im dreißigminütigen Trocknungsprozess unter Vakuum aufrechterhalten und somit eine sehr schonende Granulation und Trocknung gewährleistet. Die Gesamtverarbeitungszeit der 2,6 L Chargengröße betrug weniger als 1 h, mit dem Ergebnis, dass Granulate mit dem notwendigen Hydratgemisch aus $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ hergestellt wurden, da die Prozesszeit sowie die Belastung des Granulats gezielt niedrig gehalten wurde. In einem weiteren Versuch von Malaj et al. wurde anstatt mit 25 °C mit 40 °C Zulufttemperatur getrocknet, was nicht zum gewünschten Erfolg führte [38]. Daraus ließ sich ableiten, dass bereits eine Erhöhung der Zulufttemperatur um 15 °C auf 40 °C unter Vakuum eine mögliche Grenze definierte, bei der das bevorzugte Hydratgemisch aus $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ nicht mehr zu realisieren war.

Die Autoren der zitierten Studien betrachteten neben der Granulation und der nachfolgend beeinflussten Tablettierung keine weiteren Schritte in der Verarbeitung zur Beeinflussung des Transformationsweges, die möglicherweise das Verhalten des Produkts genauer erklären würden. Die in den Studien verwendete Analytik beschränkte sich auf die folgenden qualitativen Testverfahren: (1) die thermogravimetrische Analyse (TGA), (2) die simultaneously thermal analyses (STA), (3) die XRPD und (4) das Verfahren zur Bestimmung des Trocknungsverlustes (Loss on Drying – LOD). Die Identifizierung der Hydratstufen erfolgte jedoch bei allen Untersuchungen durch einen Abgleich der XRPD-Diffraktogramme gegen Referenzvorgaben der Reflexe.

Der Vollständigkeit halber ist die Untersuchung von Burgess et al. zu erwähnen, wo eine quantitative Analyse der vorhandenen Hydrate in Aleve® mit der Festkörper-NMR-Spektroskopie durchgeführt wurde. Aus der Veröffentlichung von Burgess et al. geht nicht klar hervor, ob das in dieser Untersuchung verwendete Aleve® eine kapselförmige Tablette oder eine mit Napso-Granulaten gefüllte Kapsel war. Die Granulate könnten durch Temperatur und Feuchtigkeit beeinflusst werden, wohingegen die Tabletten durch hohe mechanische Kräfte während der Tablettierung beeinflusst werden könnten [47].

1.2.1. Ziel

Daraus ergibt sich als weiteres Ziel dieser Arbeit (siehe 1.1.1), nachzuweisen, ob unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit mit einem Wirbelschichtgranulator NapSo-Granulate mit einem Hydratgemisch, bestehend nur aus $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, hergestellt werden können. Hierfür sollten Granulate mit einem zeitlich angepassten und schonenden Granulationsverfahren hergestellt werden, die unterschiedliche Wassergehalte am Ende der Sprüh- und Trocknungsphase (SPRÜHEN/TROCKNEN) erreichen. Die Wassergehalte sollen so gewählt werden, dass keine Spezifikationsgrenzen der Granulate verletzt werden und die Verarbeitbarkeit der Granulate im Rahmen der Weiterverarbeitung zu Tabletten sichergestellt ist. Anschließend sollen die verschiedenen Granulationsprozesse untersucht, bewertet und mithilfe des PAT-Werkzeugs NIRS optimiert werden. Um der PAT- und CPV-Initiative der EMA und FDA gerecht zu werden, sollen hierfür die unter 1.1 eigens für den Wirbelschichtprozess entwickelten NIR-Methoden eingesetzt werden, um die gewünschten CQAs (Wassergehalt und Partikelgröße) jederzeit zu monitoren. Im Rahmen dieser Optimierung und Parameteranpassung des Wirbelschichtprozesses sollen dann zusätzlich die folgenden Granulationskennzahlen untersucht und bewertet werden: (1) Partikelgrößenverteilung der Granulate, (2) die Prozesszeiten, (3) die Ausbeuten und (4) die Tablettiereigenschaften von NapSo sowie (5) dessen Hydrate im Hinblick auf das Auflösungs- und Freisetzungverhalten. Hierfür sollen alle Granulate mit einer Doppelrundläufer-Tablettenpresse zu Tabletten verarbeitet und auf der Grundlage der unlackierten Tablettenkerne untersucht werden. Für die Bewertung der Granulate und Tabletten sollen qualitative und quantitative Analysen der Hydrate durch Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD) in Kombination mit der Rietveld-Auswertung und Spiking-Methode durchgeführt werden. Eine weitere Frage, die untersucht, diskutiert und beantwortet werden soll, ist, ob die Hydrate während der Tablettierung durch einen Hydratphasenübergang beeinflusst werden und wie sich die mögliche Beeinflussung auf die Wirkstofffreisetzung auswirkt. In diesem Zusammenhang ist es das Ziel, auch die Auflösungszeiten der im Labor hergestellten reinen NapSo-Hydrate zu bewerten und weitere Einflussfaktoren auf die Wirkstofffreisetzung sowie auf mögliche Hydratphasenübergänge zu untersuchen, um nachfolgende Ergebnisse besser interpretieren zu können.

2. Materialien und Methoden

2.1. Materialien

2.1.1. Naproxen-Sodium (NapSo)

Der schwer wasserlösliche API D-Naproxen ((2*S*)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure) ist ein Arylacetat und wird als wasserlösliches Natrium-Salz (Sodium) verwendet (Sodium (2*S*)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure). NapSo gehört zur Klasse der Propionsäurederivate, zu der auch Ibuprofen und Ketoprofen gehören. NapSo wurde erstmalig von der Firma Syntex synthetisiert und patentiert [48]. Die Synthese umfasst zahlreiche Schritte inklusive einer Racematspaltung, da ausschließlich das analgetisch wirksame (*S*)-Enantiomer als API verwendet wird. Zur Verbesserung der Löslichkeit wird das cremig-weiße, kristalline D-Naproxen mit Natriumhydroxid neutralisiert und versalzen und anschließend mit Ethanol gewaschen, was erstmalig durch Hoffmann-La Roche im Jahr 1980 erfolgte. Der Schmelzpunkt liegt bei ca. 244 – 246 °C, die molare Masse bei 252,24 g/mol und der pKa-Wert der Naproxensäure bei 4,15 [38].

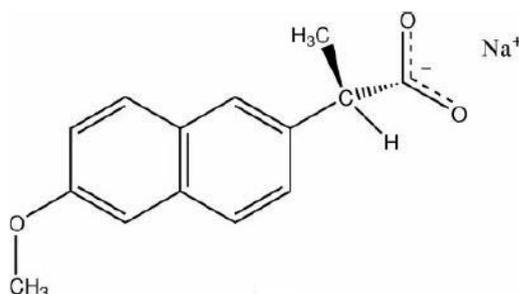


Abbildung 1: Struktur von Naproxen-Sodium [49].

2.1.1.1. Eigenschaften

Das in dieser Arbeit verwendete NapSo wurde von der Bayer Bitterfeld GmbH (Bitterfeld-Wolfen, Deutschland) in seiner Anhydratform zur Verfügung gestellt. Die Spezifikationsanforderungen vom NapSo als Einsatzstoff umfassen alle Prüfpunkte nach der Pharmacopoea Europaea (Ph. Eur. – aktuelle Version) und der United States Pharmacopeia (USP – aktuelle Version).

NapSo kann neben dem kommerziell vermarkteten Anhydrat, vier weitere Hydratformen bilden, die bei gleichzeitiger Existenz ein polymorphes und teilweise ein pseudopolymorphes Verhalten definieren [49]. Dazu gehören ein Monohydrat (NapSo*1*H₂O), ein rekristallisiertes Dihydrat (NapSo*2*H₂O Typ I), ein wasseradsorbiertes Dihydrat (NapSo*2*H₂O Typ II) sowie ein Tetrahydrat (NapSo*4*H₂O) [38]. Für die Herstellung von Arzneimitteln wird zumeist das kommerzielle Anhydrat verwendet. Abhängig vom Feuchtigkeitsgrad und den physikalischen Bedingungen können sich

während der Lagerung oder der Verarbeitung die unterschiedlichen Hydratformen von NapSo ausbilden [38]. Mit der Ausbildung der unterschiedlichen Hydratformen wird auch die Kristallstruktur von NapSo verändert und somit verändern sich auch die physikalisch-chemischen und technologischen Eigenschaften [38]. Unter Methoden (2.2.1) werden die Hydrate von NapSo hergestellt und nachfolgend unter 3.1 klassifiziert sowie untersucht.

2.1.2. Mikrokristalline Cellulose 102 (MCC)

Die mikrokristalline Cellulose 102 (MCC) wird als Füllmittel bei der Granulation und als Trockenbindemittel bei der Tablettierung verwendet [52]. Die in dieser Arbeit verwendete MCC wurde von der Bayer Bitterfeld GmbH (Bitterfeld-Wolfen) zur Verfügung gestellt. MCC ist ein wasserunlösliches, weißes, geruchsloses und geschmacksloses kristallines Pulver mit einer luftstromgetrockneten Qualität. Chemisch gesehen ist Cellulose ein Polysaccharid aus β -1,4 verknüpften Glucoseeinheiten [53]. Die mittlere Partikelgröße der Cellulose 102, gemessen mittels Laserbeugung, beträgt 130 μm (CoA – Certificate of Analyses/Analysezertifikat – des Herstellers). Die Schüttdichte liegt in einem Bereich von 0,28 – 0,33 g/ml (CoA des Herstellers).

2.1.3. Polyvinylpyrrolidon K30 (PVP K30)

Das Bindemittel PVP K30 ist ein weißes bis cremig weißes Pulver und wird häufig bei der Feuchtgranulation verwendet [54]. Das PVP wurde von der Bayer Bitterfeld GmbH (Bitterfeld-Wolfen) zur Verfügung gestellt. PVP ist ein wasserlösliches Polymer der Verbindung Vinylpyrrolidon und wird der zu granulierenden Mischung untergemischt oder in der zu versprühenden Lösung aufgelöst. Laut Hersteller hat PVP K30 einen K-Wert von 29 – 32, ein nominales Molekulargewicht von 58.000 g/mol und eine Glasübergangstemperatur von 164 °C. Der K-Wert ist eine Funktion aus dem mittleren Grad der Polymerisation und der Viskosität, berechnet nach Fikentscher [54]. Die typische mittlere Partikelgröße, gemessen mittels Laserbeugung, beträgt 80 μm und besitzt aufgrund des sprühgetrockneten Herstellungsverfahrens sphärische Partikelstrukturen zur Verbesserung der Fließeigenschaften (CoA des Herstellers). Das Schüttvolumen beträgt 0,36 g/ml und das Stampfvolumen 0,47 g/ml. PVP K30 ist für die Feuchtgranulierung sehr gut geeignet und kann bis zu 5 % Wasser aufnehmen, bei einem idealen pH-Wert von 3 – 5. Die Anforderung nach Ph. Eur. und USP werden ebenfalls erfüllt.

2.1.4. Talkum

Talkum gehört zum FST-Komplex und ist ein mattweißes bis blassgrünes fettendes Pulver mit einer sehr großen Oberfläche. Das sehr weiche Mineral ist ein hydratisiertes Magnesiumsilicat, meist in Kombination mit einem weiteren Mineral, wie z. B. Chlorid. Talkum wurde ebenfalls durch die Bayer Bitterfeld GmbH (Bitterfeld-Wolfen, Deutschland) zur Verfügung gestellt. Das in der Pharmaindustrie

verwendete Talkum ist inert und wird zuvor mit hoher Wärme vorbehandelt, um mögliche Keime abzutöten. Als Bestandteil des FST-Komplexes wird Talkum zur Herstellung der Tablettenmischung verwendet. Meistens wird Talkum vor der Zugabe von Magnesiumstearat (Mg-Stearat) hinzugegeben und separat gemischt, um eine Übermischung von Mg-Stearat zu vermeiden.

2.1.5. Magnesiumstearat (Mg-Stearat)

Das pflanzliche Mg-Stearat wird von der Bayer Bitterfeld GmbH (Bitterfeld-Wolfen, Deutschland) zur Verfügung gestellt und stellt ein weißes und fast wasserunlösliches Pulver dar [52, 53]. Die Herstellung ist ein Spaltungsprozess der Glyceride von Fetten und Ölen mit Magnesium, Seifen und Glycerin. Das Mg-Stearat gehört ebenfalls zum FST-Komplex und wird beim Mischprozess kritisch betrachtet. Eine zu lange oder zu kurze Mischzeit kann die zu tablettierenden Partikel unvollständig benetzen und somit die Tablettierung beeinflussen [52, 53]. Die Kristallstruktur vom Mg-Stearat entspricht einer Vielzahl überlagerter kleiner Plättchen mit einer lamellenförmigen Struktur zur Vergrößerung der spezifischen Oberfläche. Bei einem Mischprozess werden dann einzelne Plättchen bzw. Lamellen abgelöst und benetzen die zugesetzten Arznei- bzw. Hilfsstoffe. Mg-Stearat kann auch in Form einer Suspension als externes Schmiermittel während der Tablettierung zum Einsatz kommen, um Verklebungen und Ausbrüche an der Tablettencodierung zu vermeiden.

2.1.6. Reagenzien

Folgende weitere Materialien bzw. Reagenzien wurden verwendet:

Phosphorpentoxid¹ als Trockenmittel für die Trocknung von NapSo; Magnesiumnitrat¹, Natriumchlorid¹ und Kaliumchlorid¹ in einer gesättigten Lösung zur Einstellung einer definierten Gleichgewichtsfeuchtigkeit in einem abgeschlossenen System; demineralisiertes Wasser als Sprühflüssigkeit während der Granulation und zur Herstellung sämtlicher Lösungen sowie zur Reinigung der notwendigen Anlagen und Geräte.

Das Lösungsmittel HYDRANAL Coulomat AG von Sigma Aldrich Chemie GmbH (München, Deutschland) wird zum Lösen der wasserhaltigen Probe bei der Karl-Fischer Titration verwendet. Für die eigentliche Titration wird die Iodid-Lösung Composite 5 von Sigma Aldrich Chemie GmbH (München, Deutschland) verwendet. Ein 0,1 M Phosphatpuffer (PP), bestehend aus 26 g Natriumhydrogenphosphat und 118 g Dinatriumhydrogenphosphat (beides von Merck Chemicals GmbH, München, Deutschland) wird auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt. Dieser PP wird als Freisetzungsmedium verwendet und vor der Verwendung für 15 min im Ultraschallbad entgast. Weiterhin wird eine 0,1 M HCl Lösung verwendet, die mit HCl von Sigma Aldrich Chemie GmbH (München, Deutschland) hergestellt wird.

¹ Von der Merck Chemicals GmbH (Darmstadt, Deutschland)

2.2. Methoden

2.2.1. Herstellung von NapSo-Hydraten durch Ad- und Absorption von Wasser

Für die Identifizierung und die Untersuchung der Eigenschaften der einzelnen Hydrate von NapSo war es notwendig, alle Hydratformen des NapSos im Labormaßstab herzustellen. Vor der Herstellung der Hydrate musste sichergestellt werden, dass das für diese Arbeit verwendete NapSo in seiner Anhydratform vorlag. Dies wurde durch einen Trocknungsversuch versucht zu bestätigen. Dafür wurde eine Probe des gelieferten und verpackten NapSos für 7 Tage in einem Exsikkator über Phosphorpentoxid gelagert. Anschließend wurde von dem getrockneten NapSo sowie von dem NapSo aus dem angelieferten Gebinde der LOD per Moisture Analyzer HG 63-P bestimmt.

Die anschließende Herstellung der Hydrate erfolgte nach Malaj (2009), mit teilweisen Anpassungen im Herstellungsprozess [38].

2.2.1.1. NapSo*2*H₂O Typ I – rekristallisiertes Naproxen-Natrium Dihydrat

Für die Kristallisation wurden anstatt 25 g, wie bei Malaj vorgeschrieben [38], ca. 80 g NapSo*0*H₂O, in 250 ml gereinigtem Wasser (60 °C) unter ständigem Rühren gelöst. Nachdem sich das gesamte NapSo aufgelöst hatte, wurde die Lösung unter ständigem Rühren auf 4 °C abgekühlt. Die erhaltenen Kristalle wurden unter Vakuum filtriert und bei Raumtemperatur (RT 20 – 25 °C) für einen Tag getrocknet. In der Vorschrift von Malaj ist keine Trocknungszeit definiert, lediglich der Vermerk der RT [38]. Die Kristalle weisen eine sehr harte Beschaffenheit auf und bilden eine Art Agglomerat.

2.2.1.2. NapSo*2*H₂O Typ II – wasseradsorbiertes Naproxen-Natrium Dihydrat

Für die Herstellung von NapSo*2*H₂O Typ II wurden keine Änderungen zu Malaj vorgenommen [38]. Zunächst wurde eine gesättigte Lösung von Magnesiumnitrat (Merck Chemicals GmbH – Darmstadt, Deutschland) hergestellt. Diese Lösung wurde zusammen unter einer dünnen Schicht von ca. 1,5 g NapSo*0*H₂O im Exsikkator für ca. 7 Tage bei ca. 25 °C gelagert. Die relative Feuchtigkeit im Exsikkator wurde über die komplette Zeit mit einem elektronischen Hygrometerstick von Lascar Electronics Ltd. UK (Whiteparish, United Kingdom) überwacht. Erst nach der Auswertung der Aufzeichnung und der damit verbundenen Bestätigung, dass für 7 Tage eine rel. Feuchtigkeit von mindestens 55 % im Exsikkator erreicht wurde, konnte der Versuch beendet und als erfolgreich angesehen werden.

2.2.1.3. **NapSo*1*H₂O – Naproxen-Sodium Monohydrat**

Das NapSo*1*H₂O wurde aus NapSo*2*H₂O Typ I hergestellt, indem ca. 15 g NapSo*2*H₂O Typ I in einem Exsikkator für 22 min bei 60 °C im Vakuumtrockenschrank VD23 von der Firma Binder GmbH (Tuttlingen, Deutschland) getrocknet wurden. Malaj verwendete 5 g NapSo*2*H₂O Typ I, die für 2 Tage bei ca. 25 °C unter Vakuum im Exsikkator gelagert wurden [38].

2.2.1.4. **NapSo*4*H₂O – Naproxen-Sodium Tetrahydrat**

Für die Herstellung von NapSo*4*H₂O wurde eine rel. Feuchtigkeit von mindestens 75 % benötigt. Malaj verwendete eine gesättigte Lösung von Natriumchlorid, die die erforderlichen 75 % rel. Feuchtigkeit im Probenraum erzeugt hat [38]. In diesem Versuch zur Herstellung des NapSo*4*H₂O wurde nach 14 Tagen nicht die gewünschte rel. Feuchtigkeit im Exsikkator erreicht. Mit Hilfe der Auswertung des elektrischen Hygrometersticks wurde der Versuch noch einmal wiederholt, jedoch mit einer gesättigten Kaliumchlorid-Lösung, mit der bei RT die notwendige rel. Feuchtigkeit von 85 % sichergestellt werden konnte. Für die Herstellung wurden ca. 1,5 g NapSo*0*H₂O in einer dünnen Schicht bei einer Temperatur von 25 °C und bei einer rel. Feuchtigkeit von mindestens 75 % über 14 Tage gelagert.

Alle selbst hergestellten Hydrate wurden getrennt voneinander in eine Braunglasflasche gegeben und wasserdicht verschlossen. Eine Bestätigung des Vorliegens der einzelnen Hydrate erfolgt über den LOD sowie der NIR- und XRPD-Auswertung. Die Klassifizierung und Identifizierung aller Hydratstufen von NapSo werden im Ergebnis- und Diskussionsteil unter 3.1 erklärt.

2.2.2. **Wirbelschichtgranulation – GPCG 15/30**

Die Wirbelschichtgranulation wird bereits sehr ausführlich in der Literatur beschrieben [54]. Aus diesem Grund werden nachfolgend nur die wichtigsten Begriffe, Verfahrensabläufe, Anforderungen und Zielsetzungen beschrieben, die für diese Arbeit sowie für den Einsatz in der pharmazeutischen Industrie von Bedeutung sind.

2.2.2.1. **Pharmazeutische Anforderungen**

Neben den Prozessparametern sind die Anlagenparameter des Granulators für diese Arbeit von geringerer Bedeutung, da der Prozess auf dieser Anlage implementiert ist und nicht mit einer weiteren Prozessanlage verglichen wird. Die Anlagenparameter sind bei einem möglichen „scale-down“ oder „scale-up“ des Prozesses zu berücksichtigen, da die Anlagengröße, die Geometrie des Wirbelbetts oder die Anzahl der Sprüharme mit einer definierten Sprühdüsengeometrie sehr entscheidend für die Produktqualität sein können. Was jedoch im Rahmen des GMP-Umfeldes zwingend erforderlich ist, betrifft den Status der Prozessanlage. Die Anlage muss sich in einem qualifizierten Status befinden

und somit sicherstellen, dass die eingestellten Prozessparameter auch den vorgeschriebenen Werten des Rezepts entsprechen. Dies wird im Rahmen einer Qualifizierung alle fünf Jahre mit einem Qualifizierungsbefund bewertet. Jedoch sind alle Eingriffe und Änderungen der Anlage, die innerhalb der fünf Jahre stattfinden, mit einer neuen Qualifizierung zu betrachten, da nur dann von einer qualifizierten Anlage und der GMP-gerechten Herstellung von Arzneimitteln gesprochen werden kann.

Die Prozessparameter, die das Anlagenrezept vorgibt, werden zumeist über die Prozesssteuerung geregelt und durch definierte sowie validierte Toleranzgrenzen sichergestellt. Da sich die Prozessparameter innerhalb der Prozessphasen des Rezepts unterscheiden können, werden die CPPs zur Bewertung in einem Protokoll als zyklische IST-Daten dargestellt. Die typischen Prozessparameter, die einen Einfluss auf die Produktqualität haben können, sind die Zulufttemperatur, die Zuluftmenge, die Zuluftfeuchte, die Produkttemperatur, die Ablufttemperatur, die Sprühdüse und der Zerstäuberluftdruck [32-37]. All diese Parameter bestimmen die Produktqualität und sind somit Einfluss nehmend auf die Partikelgröße bzw. die Partikelgrößenverteilung, auf den Wassergehalt, auf die Porosität oder sogar auf die Hydratstufe und deren technologische Eigenschaften [33-37, 55]. Jedoch sind die Partikelgröße und der Wassergehalt bei einer Granulation sehr häufig als CQA definiert und für die Freigabepfung spezifiziert vorgeschrieben.

2.2.2.2. Wirbelschichtgranulator und Zubehör

Für die Herstellung der Granulate wurde der Wirbelschichtgranulator GPCG 15/30 der Firma Glatt (Binzen, Deutschland) verwendet (Abbildung 2). Der Granulator ist ein Topspray-Wirbelschichtgranulator ohne Wurstereinsatz. Der Sprüharm mit einer Sprühdüse befand sich an der untersten Position und genau mittig über dem Siebboden – Steckposition 2. Der Durchmesser der verwendeten Vollkegel-Druckdüse von Düsen-Schlick GmbH (Untersiemau/Coburg, Deutschland) betrug 1,5 mm und wurde mit einem Abstand von 4,7 mm zur Sprühkappe eingestellt. Der Produktbehälter bestand aus einem Siebboden mit einer Maschenweite von 100 µm und war zusätzlich mit einem Probenzieher ausgestattet.

Die Filteranlage rüttelte die durch die Abluft nach oben transportierten feinen Partikel alle 30 s für 10 s automatisch ab. Die verwendete Prozessluft war teilkonditioniert und unterlag somit den jahreszeitlichen Schwankungen der Zuluftfeuchtigkeit. Die Entfeuchtung der Zuluft erfolgte vor Einspeisung in den Wirbelschichtgranulator, indem die Zuluft zunächst aufgeheizt und anschließend auf 4 °C in einer Kältefalle abgekühlt wurde.

Die Flüssigkeitszufuhr der Granulierflüssigkeit erfolgte mit einer externen elektrischen Peristaltikpumpe. Die Pumpe 504 U IP55 der Firma Watson Marlow (Rommerskirchen, Deutschland) war mit einem Pumpenkopf 505 L ebenfalls von Watson Marlow (Rommerskirchen, Deutschland)

ausgestattet. Das Schlauchsystem enthielt zwei Leitungen aus dem Material Marprene und einem Durchmesser von 4,8 mm. Die Einstellungen zur Fließrichtung und zur Durchflussrate konnten direkt an der Pumpe vorgenommen werden.



Abbildung 2: Versuchsgranulator GPCG 15/30 der Firma Glatt GmbH, am Standort der Bayer Bitterfeld GmbH.

Nach der Granulation wurde das Granulat mit dem Rotorsieb GS180 von der Firma Glatt Systemtechnik GmbH (Dresden, Deutschland) gesiebt. Die Siebung erfolgte bei 115 U/min mit einem Rundlochsieb der Maschenweite 2,4 mm. Dies diente als Schutzsiebung, um die gewünschte Partikelgrößenverteilung durch Zerkleinerung und Abtrennung der groben Partikelbestandteile sowie durch das damit verbundene Homogenisieren zu beeinflussen.

Die Parameter- und Anlageneinstellungen für die Wirbelschichtgranulation der NapSo-Granulate sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Parameter	Einstellungen
Düsenart	Vollkegel-Druckdüse
Düsendurchmesser	1,5 mm
Abstand Düse-Luftkappe	4,7 mm
Position Sprühlanze	2 (Mitte)
Siebbodentyp	Siebgewebe
Maschenweite Siebgewebe	100 µm
Pumpentyp/ Pumpenkopf	504 U IP55/505 L (Watson Marlow)
Schlauchsystem	2 x Marpene, 4,8 mm

Tabelle 1: Anlagenparameter für die Inbetriebnahme des Wirbelschichtgranulators GPCG 15/30 zur Herstellung von NapSo-Granulaten.

2.2.2.3. Rezepturen für die NapSo-Verarbeitung

2.2.2.3.1. Rezeptur 1 – Herstellung der Vormischung

Zur Herstellung von ca. 17,2 kg der Vormischung wurden die Einsatzstoffe im Verhältnis von 87,3 % NapSo, 8,7 % Cellulose und ca. 4 % PVP in einem 100 l Edelstahlfass der Firma Müller GmbH (Rheinfelden, Deutschland) eingewogen und für 8 min bei 20 U/min gemischt (Tabelle 2). Das 100 l Edelstahlfass hatte eine Höhe von 44,9 cm und einen Durchmesser von 56 cm und wurde mit einem Deckel und einer Gummidichtung verschlossen.

Zum Mischen wurde ein Fassmischer der Firma Servolift GmbH (Offenburg, Deutschland) verwendet.

Einsatzstoffe	Anteil [%]	Anteil [kg]	Hinweis
NapSo	87,3	15,0	Mischen für 8 min bei 20 U/min
MCC	8,7	1,5	
PVP	4,0	0,7	
Gesamt	100,0	17,2	

Tabelle 2: Zusammensetzung der Vormischung.

2.2.2.3.2. Rezeptur 2 – Granulation

Für die Granulation der 17,2 kg Vormischung der Rezeptur 1 wurden nach Rezeptvorgaben ca. 7,55 kg gereinigtes Wasser verwendet. Zur thermischen Stabilisierung wurde der Granulator vor dem Beschicken mit warmer Prozessluft von 50 °C vorgeheizt, die dann während der Beschickung des Granulators mit der Vormischung auf 65 °C angehoben wurde. Die Granulationsparameter des skalierten Routineprozesses (DS-RP) sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Dieses Rezept bildete die Grundlage und den IST-Zustand für die Herstellung von NapSo-Granulaten unter den DS-RP Bedingungen.

Prozessphasen	Prozessparameter					
	Zuluft- temperatur [°C]	Zuluft- volumen [Nm ³ /h]	Produkt- temperatur [°C]	Trocknungs- verlust [%]	Sprührate [g/min]	Sprüh- menge [kg]
VORHEIZEN	60	240	38	/	/	/
SPRÜHEN I	70	240	36	/	218	2,21
SPRÜHEN II	70	310	35	/	218	4,55
SPRÜHEN III	70	310	31	/	218	7,55
TROCKNEN I	80	375	36	/	/	/
TROCKNEN II	75	300	54	/	/	/
TROCKNEN III	70	261	> 54	4,5 – 6	/	/

Tabelle 3: Prozessphasen und Prozessparameter des DS-RP am GPCG 15/30.

2.2.2.3.2.1. Versuchsdesign zur Herstellung von NapSo-Granulaten

Die Grundlage dieser Arbeit bildete der Wirbelschichtprozess von NapSo zur Herstellung von Granulaten mit einer spezifizierten Restfeuchte. Der Prozess wurde für die NIR-Wassergehaltsmethode unter der Anwendung von Rezeptur 1 und Rezeptur 2 zur Herstellung von acht Granulationschargen verwendet – jede Granulation wurde zweimal, zeitlich unabhängig voneinander durchgeführt. Die Datenmatrix für die NIR-Methode zur Bestimmung des LODs musste so umfangreich sein, um alle möglichen Einflussfaktoren während der Granulation zu erfassen und anschließend in der NIR-Methode zu berücksichtigen. Hierfür wurden in Anlehnung an eine statistische Versuchsplanung (DoE – Design of Experiments) variable Einflussfaktoren der Granulation mit den resultierenden Ergebnissen in einen Zusammenhang gebracht, um den minimal erforderlichen Versuchsumfang zu definieren.

Da die Rezeptur 1 und Rezeptur 2 feste Parameter und somit ein festes Vorgehen vorschreiben, konnte sich zunächst nichts an der Zusammensetzung und der Qualität der zu granulierenden Einsatzstoffe ändern. Aus diesem Grund wurde davon abgesehen, Granulate mit unterschiedlichen Mischungsverhältnissen der Einsatzstoffe herzustellen. Jedoch verringerten sich während der Granulation die prozentualen Anteile innerhalb der Mischung, da gereinigtes Wasser zu der zu granulierenden Mischung hinzugesprüht wurde. Da dieser Prozess jedoch auch vom vorgegebenen Rezept der Rezeptur 2 festgeschrieben war, konnten nur in bestimmten Prozessphasen Unterschiede eintreten. Diese Unterschiede sind in der Aufbereitung der Prozessluft begründet, da diese nur teilkonditioniert war und somit jahreszeitlichen Schwankungen unterlag. Das Kondensieren des Wassers der Prozessluft unterlag einer Grenze, sodass an warmen und regnerischen Sommertagen die Zuluftfeuchtigkeit deutlich höher sein konnte als an kalten und trockenen Wintertagen. Aus diesem Grund ergab sich ein weiterer Prozesseinfluss, die Prozesszeit. Aufgrund der unterschiedlichen Zuluftfeuchtigkeiten konnte der Wassergehalt in den einzelnen Prozessphasen geringfügig schwanken. Dabei wurde jede Prozessphase kritisch betrachtet, da sich in diesem Zusammenhang auch die

Produkttemperatur bei allen Wassergehalten ändern konnte. Besonders kritisch war der maximale Wassergehalt nach SPRÜHEN III sowie nach der letzten Trocknungsphase, da hiervon die Produktqualität sowie der Kalibrationsbereich der NIR-Methoden abhängig waren. Aus diesem Grund wurden NapSo-Granulate hergestellt, bei denen teilweise mehr Wasser versprüht wurde, um den maximalen Wassergehalt nach SPRÜHEN III um ca. 2 – 3 % zu erhöhen.

Der erwähnte Einfluss der Prozesszeit führte zur Beeinflussung der mechanischen Belastung der Granulate und somit zur Änderung der Partikelgrößenverteilung. Verlängerte sich die Prozesszeit in der Wirbelschichtgranulation durch erhöhte Wassergehalte nach SPRÜHEN III, konnten auch größere Agglomerate an Granulaten entstehen. Fand die Prozesszeitverlängerung jedoch im Trocknungsprozess statt, wurden die Granulate länger getrocknet und somit mit zunehmender Prozesszeit sowie mit zunehmender mechanischer Belastung abgebaut und kleiner. Die restlichen Prozessparameter des Rezepts der Rezeptur 2 waren nicht variabel und folgten den Vorgaben des Rezepts. Aus diesem Grund wurden hiervon auch keine Einflüsse auf die Produktqualität erwartet, die in der NIR-Methode berücksichtigt werden müssen.

Da sich jedoch aufgrund der Veränderung der Zuluftfeuchtigkeit auch die Wassergehalte und somit die Produkttemperaturen in den einzelnen Prozessphasen während der Granulation ändern konnten, wurden diese unter Berücksichtigung der wechselnden Wassergehalte erfasst. Hierzu wurden jedoch keine Änderungen am Wirbelschichtgranulationsprozess vorgenommen, da dies den Umfang und die Kosten erheblich gesteigert hätte. Aus diesem Grund wurden abnehmende Produkttemperaturen in der Abkühlungsphase der Granulate während der Vermessung der NIR-Proben zeitlich gemonitort. Höhere Temperaturen wurden durch einen nachgeschalteten Prozessschritt der Temperierung im Trockenschrank erfasst.

In Anlehnung an die statistische Versuchsplanung wurden die Zuluftfeuchtigkeit sowie die Prozesszeit als CPP definiert, die die CQAs Wassergehalt und Partikelgröße beeinflussen können. Um bei der NIR-Methodenentwicklung eventuell auftretende Schwankungen der Wassergehalte und Partikelgrößen in der Routineproduktion zu berücksichtigen, wurden folgende zur Rezeptur **2** veränderte Granulationsansätze durchgeführt. Jede Granulation fand zweimal, jedoch zeitlich unabhängig statt, um für die Methodenentwicklung ein Kalibrationsset und ein Testset mit veränderten CQAs zur Verfügung zu stellen. Die Standardgranulation der Rezeptur 2 wurde durch folgende Modifikationen angepasst und beeinflusst:

- A) 1 kg mehr Sprühlösung, mit einer Gesamtmenge von 8,55 kg nach SPRÜHEN III
- B) 21 min längere Trocknungszeit nach TROCKNEN III
- C) A) + B)

2.2.2.3.3. Rezeptur 3 – optimierte Granulation

In Anlehnung an Rezeptur 2 wurde ein weiteres Rezept getestet, bei dem mehrere Anpassungen der Prozessparameter vorgenommen wurden. Mit diesem Rezept sollte eine zeitlich angepasste und schonend gestaltete Granulation (A-RP) ermöglicht werden, die jedoch hinsichtlich der Betrachtung der Effizienz und Wirtschaftlichkeit begrenzt ist. Die angepassten Prozessparameter sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Prozessphasen	Prozessparameter					
	Zulufttemperatur [°C]	Zuluftvolumen [Nm ³ /h]	Produkttemperatur [°C]	Trocknungsverlust [%]	Sprührate [g/min]	Sprühmenge [kg]
VORHEIZEN	Wegfall					
SPRÜHEN I	35	275	≤ 30	/	150	1,70
SPRÜHEN II	55	300	≤ 30	/	175	2,75
SPRÜHEN III	70	340	≤ 30	18 – 22	218	3,89
TROCKNEN I	90	500	36	10 – 11	/	/
TROCKNEN II	90	400	53	6,0 – 6,4	/	/

Tabelle 4: Prozessphasen und Prozessparameter des angepassten Routineprozesses am GPCG 15/30.

2.2.2.3.3.1. Versuchsdesign zur Herstellung von NapSo-Granulaten

Wie bereits bei der NIR-Methode zur Wassergehaltsbestimmung erwähnt wurde, müssen möglichst alle Einflussfaktoren der Granulation in der NIR-Methode berücksichtigt und erfasst werden. Aus diesem Grund bildete das Versuchsdesign der NapSo-Granulation von 2.2.2.3.2.1 eine wichtige Grundlage für die Datenerhebung der NIR-Methode zur Bestimmung der Partikelgrößen.

Zusätzlich zu den bereits durchgeführten vier Granulationsansätzen wurden drei weitere Ansätze geplant. Hintergrund war die mögliche Variabilität der Partikelgrößen in den anderen Prozessphasen, da das bisherige mit vier Granulationsansätzen durchgeführte Versuchsdesign ausschließlich eine Variabilität des Wassergehalts nach SPRÜHEN III und TROCKNEN III vorsah. Mit dem bisherigen Versuchsdesign wurden im Vergleich zur Standardgranulation der Rezeptur 2 (Granulationsansatz 1) nur größere Partikel nach SPRÜHEN III und TROCKNEN III (Granulationsansatz 2 + 4) sowie kleinere Partikel nach TROCKNEN III (Granulationsansatz 3) berücksichtigt und erfasst.

Aus diesem Grund wurden drei weitere Granulationsansätze zur Methodenentwicklung durchgeführt, die feinere bzw. kleinere Partikelgrößen nach SPRÜHEN und TROCKNEN ergaben. Unter der Anwendung des Wirbelschichtprozesses mit der Rezeptur 2 wurden die Sprühraten und die Zulufttemperaturen in SPRÜHEN I und II gesenkt. Somit fand der Agglomerationsprozess weniger schnell statt und ergab ein Granulat mit kleineren Partikelgrößen am Ende des Trocknungsprozesses. Zusätzlich wurde dieser fünfte Granulationsansatz mit der bisherigen Modifikation B (15 min längere

Trocknungszeit nach TROCKNEN III), mit einer Erhöhung des Zuluftvolumens und der Zulufttemperatur in den Trocknungsphasen kombiniert. Das Ziel war es, neben den kleineren bzw. feineren Partikelgrößen während des Spühprozesses, am Ende der Granulation ein noch feineres Granulat in den einzelnen Trocknungsphasen herzustellen.

In Anlehnung an die drei Modifikationen der vier Granulationsansätze von 2.2.2.3.2.1. ergaben sich zusammenfassend folgende weitere Modifikationen, die das ursprüngliche Versuchsdesign zur Wassergehaltsbestimmung ergänzten:

- A) 1 kg mehr Sprühlösung, mit einer Gesamtmenge von 8,55 kg nach SPRÜHEN III
- B) 15 min längere Trocknungszeit nach TROCKNEN III
- C) A) + B)
- D) SPRÜHEN I – Sprütrate 150 g/min, anstelle 218 g/min
SPRÜHEN II – Sprütrate 175 g/min, anstelle von 218 g/min
SPRÜHEN III – unverändert 218 g/min
- E) D) + B)
- F) D) + Anpassung des Zuluftvolumens sowie der Zulufttemperatur in den Trocknungsphasen
TROCKNEN I – Zuluftvolumen 500 Nm³/h, anstelle von 375 Nm³/h; Zulufttemperatur 90 °C, anstelle von 80 °C
TROCKNEN II – Zuluftvolumen 450 Nm³/h, anstelle von 300 Nm³; Zulufttemperatur 90 °C, anstelle von 75 °C

2.2.2.3.4. Rezeptur 4 – Herstellung der pressfertigen Mischung

Zur Herstellung der pressfertigen Mischung wurden die Granulate zunächst, wie unter 2.2.2.2 beschrieben, mit einem Rotorsieb gesiebt. Die klassierten und homogenisierten Granulate wurden dann in einem zweifachen Mischprozess weiterverarbeitet, da die Zugabe der Komponenten des FST-Komplexes gestaffelt erfolgen musste.

Unter Berücksichtigung der Ausbeute der Granulation wurden im ersten Mischprozess 4,2 % Talkum und 7,3 % MCC zum gesiebten Granulat hinzugegeben und für 8 min bei 20 U/min gemischt. Anschließend wurden 0,7 % Mg-Stearat zu der Mischung gegeben und erneut für 4 min bei 20 U/min gemischt. Es wurden ebenfalls die 100 l Edelstahlfässer der Firma Müller GmbH (Rheinfelden, Deutschland) verwendet, die mit dem Fassmischer der Firma Servolift GmbH (Offenburg, Deutschland) gemischt wurden.

2.2.3. Bewertung der Granulate

2.2.3.1. Schütt- Stampfdichten; Hausner-Faktor

Zur Bestimmung des Schütt- und Stampfvolumens wurde der Abschnitt allgemeine Methoden 2.9.34, der zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung gültigen Vorschrift der Ph. Eur. 8.5 (2015) verwendet. Die Berechnung des Hausner-Faktors erfolgte ebenfalls nach den Vorgaben der Ph. Eur. 8.5 (2015) des Abschnitts allgemeine Methoden 2.9.36. Die Einwaagen erfolgten mit der Waage XPE20002LDR von Mettler Toledo (Gießen, Deutschland) mit einer Fehlergrenze und Ablesbarkeit von 0,01 g.

2.2.3.2. Wahre Dichte/Rohdichte

Im Kapitel allgemeine Methoden 2.2.42 der zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung gültigen Vorschrift der Ph. Eur. 8.5 (2015) wird die Partikeldichte näher beschrieben, weshalb im nachfolgenden Abschnitt nur auf die für diese Arbeit wichtigsten Aspekte eingegangen wird.

Zur Bestimmung der wahren Dichte (ρ_{rein}) wurde das Gas Pyknometer AccuPyc II 1340 der Firma Micromeritics GmbH (Aachen, Deutschland) verwendet. Damit lässt sich neben der wahren Dichte auch das Reinvolumen bestimmen. Die Bestimmung der Dichte mit Hilfe von Pyknometern wird ebenfalls in der Ph. Eur. 8.5 (2015), jedoch im Kapitel allgemeine Methoden 2.9.23, beschrieben.

Zur Bestimmung der Rohdichte (ρ_{roh}) wurde das GeoPyc 1360 der Firma Micromeritics GmbH (Aachen, Deutschland) verwendet. Im Gegensatz zum Flüssigkeits- und Quecksilberpyknometer [54], verwendet das GeoPyc 1360 eine neue einzigartige Verschiebungsmesstechnik. Die zu untersuchende Probe befindet sich zusammen mit dem DryFlo[®], eine Quasiflüssigkeit, in einer Probenkammer. Das DryFlo[®] besteht aus kleinen, starren Kugeln mit einer sehr guten Fließfähigkeit, die in einem rotierenden Zylinder zusammen mit der Probe gerührt und konsolidiert werden. Ein Kolben, der sich im Zylinder befindet, komprimiert das Gemisch und ermöglicht es, über die Kraft-Weg-Kennung die Rohdichte zu berechnen. Im Anschluss konnte das DryFlo[®] durch leichtes Klopfen vollständig entfernt werden und die Probe steht weiteren Bestimmungen, wie der Bestimmung der wahren Dichte, zur Verfügung.

2.2.3.2.1. Flüssigkeitssättigungsgrad

Die Berechnung des Flüssigkeitssättigungsgrades (S) dient dazu, die benötigte Flüssigkeitsmenge (V_L) zu berechnen, die notwendig ist, um das Hohlraumvolumen (V_H) der zu granulierenden Mischung zu sättigen. Abhängig von S lässt sich dann die mechanische Stabilität von Granulatkörnern, die sogenannte Zugfestigkeit, berechnen. Dabei wird in verschiedene Sättigungsstadien unterschieden, deren Berechnungen und Erklärungen im Taschenbuch „Granulieren“ von Kleinebudde, Serno und

Knop (2007) beschrieben werden [56], weshalb nachfolgend auf diese Aspekte nicht näher eingegangen wird.

2.2.3.3. Partikelgrößenbestimmung

Bisher werden die Partikelgrößen der NapSo-Granulate mit Siebturm und Rüttelsieb bestimmt, die sich von der Laserbeugung grundlegend unterscheidet. Um herauszufinden, welcher Referenzwert sich am besten für die NIR-Methodenentwicklung eignet, wurden beide Analysenmethoden durchgeführt und bewertet.

Hierfür wurden aus dem mit NapSo-Granulat befüllten NIR-Vial die entsprechenden Mengen für die zwei verschiedenen Analysenmethoden entnommen. War die Probenmenge in den NIR-Vials nicht ausreichend, so wurden die Restmengen, die in die Braunglasflaschen abgefüllt wurden, verwendet. Die Ergebnisse wurden mit einer Doppelbestimmung bestätigt und miteinander verglichen.

2.2.3.3.1. Siebturmanalyse

Zur Bestimmung der Partikelgröße bzw. der Partikelgrößenverteilung größerer Probenmengen ist die Vibrationssiebmaschine Analysette 3 Pro (P) der Firma Fritsch (Idar-Oberstein, Deutschland) ideal geeignet. Mit dieser Maschine können Suspensionen aller Art und Feststoffe durch Trocken- oder Nasssiebung untersucht werden. Durch seine automatische Amplitudenkontrolle und Programmwahl kann die Analysette 3 P nach ISO 9001 zur Überwachung firmeninterner Qualitätsstandards eingesetzt werden.

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung durch analytisches Sieben für Rüttel- und Siebmethoden sind im Kapitel allgemeine Methoden 2.9.38 der zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung gültigen Vorschrift der Ph. Eur. 8.5 (2015) beschrieben.

Die Messeinstellungen für die Partikelgrößenbestimmung der NapSo-Granulate sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Parameter	Einstellungen
Einwaage [g]	100,00
Siebzeit [min]	15
Amplitude [min]	2,0
Siebgrößen [μm]	63, 100, 250, 400, 630

Tabelle 5: Messeinstellungen für die Siebturmanalyse von NapSo-Granulaten mit dem Analysette 3 P.

2.2.3.3.2. Laserdiffraktometrie

Für die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung kleiner Probenmengen eignet sich ein weiteres Verfahren, die Laserdiffraktometrie (Laserbeugung). Hierfür wurde der Mastersizer 2000 von Malvern Instruments GmbH (Herrenberg, Deutschland) und dessen Trockendispergiereinheit Scirocco 2000 verwendet. Der Messbereich des Mastersizers reicht von 0,02 μm bis hin zu 2000 μm . Im Kapitel allgemeine Methoden 2.9.31 der zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung gültigen Vorschrift der Ph. Eur. 8.5 (2015) wird das Thema ausführlich behandelt, indem Grundlagen, Angaben zur Apparatur, die Entwicklung von Messverfahren, die eigentliche Messung sowie die Angaben der Ergebnisse beschrieben werden. Neben den Angaben zur Apparatur werden nachfolgend die Parameter zum entwickelten Messverfahren dargestellt, die produktspezifisch auf das NapSo-Granulat abgestimmt wurden.

Die mittlere Partikelgröße der NapSo-Granulate lag bei etwa 100 μm (volumetrisch). Aus diesem Grund erfolgte die Auswertung mit der Fraunhofer-Näherung und zusätzliche Information wie der Brechungsindex oder die optische Dichte waren nicht notwendig. Die Messeinstellungen für die Partikelgrößenbestimmung der NapSo-Granulate sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

Parameter	Einstellungen
Messzeit [s]	10
Dispergierdruck [bar]	1,5
Flussrate [%]	55

Tabelle 6: Messeinstellungen für die Trockendispergierung von NapSo-Granulat im Mastersizer 2000.

Zur Dispergierung der NapSo-Granulate wurde eine Flussrate von 55 % und ein Dispergierdruck von 1,5 bar gewählt. Die Flussrate, auch als Rüttelintensität der Dispergierrinne zu verstehen, wird durch die Fließfähigkeit der Granulate bestimmt, da sich bei der Dispergierung der Probe nie zu viele oder zu wenige Partikel im Messbereich befinden dürfen. Mit Hilfe des Dispergierdrucks, der einen Unterdruck darstellt, werden die Partikel aus der Dispergiereinheit in den Messkanal befördert. Dieser wird durch die Zugfestigkeit der Granulate bestimmt, da ein Granulat mit einer geringen Zugfestigkeit bei einem zu hohen Unterdruck zerstört werden kann. Wenn der Unterdruck jedoch zu gering ist, können größere Partikel mit sehr hohen Dichten nicht ausreichend gut transportiert werden und erreichen den Messkanal nicht.

2.2.3.4. Wassergehaltsbestimmung

Für die Wassergehaltsbestimmung stehen die Karl-Fischer-Titration sowie die thermogravimetrische Bestimmung des LODs zur Verfügung.

Beide Analysen derselben NIR-Probe wurden durchgeführt. Aus dem mit NapSo-Granulat befüllten NIR-Vial wurden die entsprechenden Mengen für die zwei verschiedenen Analysemethoden entnommen. War die Probenmenge in den NIR-Vials nicht ausreichend, so wurden die Restmengen, die in die Braunglasflaschen abgefüllt wurden, verwendet. Die Ergebnisse wurden mit einer Doppelbestimmung bestätigt und miteinander verglichen.

2.2.3.4.1. Wassergehaltsbestimmung via Karl-Fischer-Titration

Die Messungen erfolgten am DL38 V2.0, einem vollautomatischen volumetrischen Karl-Fischer-Titrator von der Firma Mettler Toledo (Gießen, Deutschland). Gesteuert wurde der Titrator mit der eigens von Mettler Toledo vorgesehenen Software LabX. Trotz der zeitaufwendigen Messung und der Unwirtschaftlichkeit der Methode, da viel Lösungsmittel verbraucht wird, dient diese Methode als sehr gute und präzise Referenzmethodik. Weitere Informationen zur Karl-Fischer-Methode können dem Kapitel allgemeine Methoden 2.5.12 der zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung gültigen Vorschrift der Ph. Eur. 8.5 (2015) entnommen werden.

Die Messeinstellungen für die Wassergehaltsbestimmung der NapSo-Granulate sind in der Tabelle 7 aufgeführt.

Parameter	Einstellungen
Sollgewicht [g]	0,2
Rühdrehzahl [%]	35
Mischzeit [s]	120
Wasserstandard	Hydranal® Wasserstandard 10,0
Solvent	HYDRANAL Coulomat AG
Titrant	Composite 5

Tabelle 7: Messeinstellungen für die Wassergehaltsbestimmung von NapSo-Granulaten mit der Karl-Fischer-Titration.

2.2.3.4.2. Thermogravimetrische Bestimmung des Trocknungsverlusts (LOD)

Die Bestimmung des LODs wurde mit dem Halogen Moisture Analyzer HG 63-P von Mettler Toledo (Gießen, Deutschland) durchgeführt. Der HG 63-P arbeitet nach dem thermogravimetrischen Prinzip. Dazu wurde vor Beginn der Messung das Gewicht der Probe durch die integrierte Präzisionswaage des Moisture Analyzers erfasst. Für das hier verwendete Granulat wurden ca. 2 g auf die für den Moisture Analyzer geeigneten Aluschalen eingewogen, und gleichmäßig auf der Probenschale verteilt.

Mit einer experimentellen Ermittlung der Messparameter, unter Berücksichtigung einer hohen Genauigkeit der Messergebnisse, ergaben sich folgende Messeinstellungen – siehe Tabelle 8.

Parameter	Einstellungen
Trocknungstemperatur	120 °C
Sollgewicht	2,0 g ± 0,1 %
Abschaltkriterium	3
Trocknungsprogramm	Standardtrocknung
Anzeigeart	Feuchtegehalt

Tabelle 8: Messeinstellungen für die thermogravimetrische Bestimmung von NapSo-Granulaten mit dem HG 63-P.

Die Trocknungstemperatur wurde bei 120 °C eingestellt und die Trocknung mit dem Abschaltkriterium 3 beendet. Dabei schreibt das Trocknungsprogramm der Standardtrocknung vor, dass die Probe auf die Soll-Temperatur aufgeheizt und konstant gehalten wird. Mit diesen Einstellungen werden NapSo-Granulate, mit einem LOD von 4,5 – 6,4 %, innerhalb einer Analysezeit von ca. 4 – 6 min bestimmt und bestätigen sehr präzise Messergebnisse. Das Abschaltkriterium 3 beschreibt die Gewichtsabnahme pro Zeiteinheit und schaltet die Messung ab, wenn die mittlere Gewichtsabnahme einen vorgegebenen Wert während einer festgelegten Zeit unterschreitet. Das Abschaltkriterium 3 ist für schnell bis mäßig schnell trocknende Proben geeignet und gibt eine mittlere Gewichtsabnahme von 1 mg pro 50 s an. Die Messung wird also beendet, wenn sich die Masse der Probe innerhalb von 50 s nicht mehr als 1 mg verändert. Die Messungen wurden mit einer Doppelbestimmung bestätigt.

2.2.4. Tablettierung – Fette 1200i

Die zu tablettierende Mischung wurde nach der Rezeptur 4 mit den Granulaten der Rezeptur 2 und Rezeptur 3 hergestellt. Die pressfertigen Mischungen wurden mit einer Edelstahlschaufel in das Fallrohr der Tablettenpresse 1200i C der Firma Fette Compacting GmbH (Schwarzenbek, Deutschland) hinzugegeben. Mit Hilfe der Schwerkraft und der Fill-O-Matic Drehzahl von 80 U/min konnten die Matrizen gleichmäßig mit der Mischung gefüllt werden. Die Fill-O-Matic enthält Flachstäbe, die aus Messing bestehen. Die Matrizen enthielten vier Bohrungen in einer Caplet-Form (oval; bikonvex) und konnten bei einem Stempelvorgang vier NapSo-Tabletten im Caplet Format produzieren. Die Fülltiefe der 12 mm Füllkurve musste individuell bei jeder Mischung angepasst werden, da die unterschiedlichen Schüttvolumina eine Auswirkung auf die Befüllung der Matrizen hatten. Da es sich um einen runterskalierten Prozess handelt, musste die Vergleichbarkeit zur Routineproduktion gewährleistet sein. Aus diesem Grund wurde die Geschwindigkeit dieser einfachen Rundläuferpresse auf ca. 410.000 Tabletten/h gesetzt, was einer Rotordrehzahl von 85 U/min

entsprach. Um hinsichtlich der Bruchfestigkeit spezifikationsgerechte Tabletten herzustellen, wurde für die Hauptpresskraft (HPK) ein Richtwert von 26 kN festgesetzt.

Die Parameter- und Anlageneinstellungen für die Tablettierung der NapSo-Granulate sind in der Tabelle 9 zusammengefasst.

Parameter	Einstellungen
Füllkurve [mm]	12
Fill-O-Matic	Flachstab/Messing
Fill-O-Matic Geschwindigkeit [U/min]	80
Werkzeug	Mehrfachwerkzeug
Rotordrehzahl [U/min]	85
Tablettiergeschwindigkeit [Tab/h]	410.000
Stempelformat	Caplet (oval, bikonvex)
Codierung	Aleve/Blanko
HPK – Richtwert [kN]	26

Tabelle 9: Anlagenparameter für die Inbetriebnahme der Tablettenpresse 1200i für die Herstellung von NapSo-Tabletten im Caplet Format.

Wenn alle diese Eigenschaften, Anforderungen und Bedingungen während der Tablettierung erfüllt werden, entspricht die Tablette der Spezifikation. Diese Anforderungen und Analysen werden nachfolgend beschrieben.

2.2.4.1. Die spezifikationsgerechte Tablette

In der Tabelle 10 ist eine Gesamtübersicht aller Prüfpunkte sowie der einzuhaltenden Vorgaben der zu untersuchenden Tablettenkerne dargestellt, die nachfolgend im Detail erklärt werden.

Prüfpunkte	Vorgaben
Aussehen	Oval, weiß, unlackiert
Codierung oben	Aleve
Codierung unten	Blanko
Bruchfestigkeit [N]	89 – 127
Tablettendicke [mm]	4,7 – 5,3
Tablettenmasse [mg]	292 – 316
Friabilität [%]	< 1
Zerfall [min]	≤ 15

Tabelle 10: Prüfvorgaben der spezifikationsgerechten Tablette.

2.2.4.1.1. Bruchfestigkeit der Tablette

Die Bruchfestigkeiten wurden mit dem Bruchfestigkeitstester ERWEKA TBH 450 TDiC der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) bestimmt. Weitere Angaben zur Ausführung und zu den Ergebnissen können dem Kapitel allgemeine Methoden 2.9.8 der zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung gültigen Vorschrift der Ph. Eur. 8.5 (2015) entnommen werden. Für die Bewertung der Bruchfestigkeit wird der Mittelwert von 10 Einzelkörpern herangezogen, der im Bereich von 89 – 127 N liegen muss.

Im Rahmen der CPV-Initiative der Bayer Bitterfeld GmbH ergab die Langzeitauswertung die Empfehlung informative Daten der Einzelwerte zu erheben und auszuwerten, die innerhalb der Stoppgrenzen von 62 – 142 N liegen sollten.

2.2.4.1.2. Tablettendicke

Die Tablettendicken wurden ebenfalls mit dem Bruchfestigkeitstester ERWEKA TBH 450 TDiC der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) bestimmt. Die informative Prüfung schreibt eine mittlere Tablettendicke von 5,0 mm vor, die im Bereich von 4,7 – 5,3 mm liegen darf.

2.2.4.1.3. Tablettenmasse

Das Tablettenmasse ist im Bereich von 292 – 316 mg spezifiziert und sollte möglichst bei einem Mittelwert von 304 mg liegen. Für die Bestimmung der Tablettenmasse wurde die Waage XP 203 von Mettler Toledo (Gießen, Deutschland) verwendet. Für die Bewertung der Tablettenmasse wird der Mittelwert von 10 Einzelkörpern herangezogen, die nacheinander gewogen und dokumentiert werden.

2.2.4.1.4. Friabilität

Der Abrieb oder auch Friabilität genannt, wurde mit dem Friabilator ERWEKA TA von der Firma Erweka GmbH (Heusenstamm, Deutschland) getestet. Abweichend zum Arzneibuch werden immer 20 Tabletten je Pressstelle geprüft. Hierfür wurden die entstaubten Tabletten mit der Waage PM 400 von Mettler Toledo (Gießen, Deutschland) genau gewogen. Angaben zum Gerät, zur Ausführung sowie zu den Ergebnissen sind dem Kapitel allgemeine Methoden 2.9.7 der zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung gültigen Vorschrift der Ph. Eur. 8.5 (2015) zu entnehmen.

2.2.4.1.5. Zerfall

Die informative Prüfung des Tablettenzerfalls wurde mit dem Pharmatron DisiTest 50 der Firma Sotax GmbH (Lörrach, Deutschland) durchgeführt, das den Vorgaben der Ph. Eur. 8.5 (2015), Kapitel allgemeine Methoden 2.9.1 entspricht. Dafür wurde ein 11 Becherglas mit einer Höhe von

149 ± 11 mm und einem Durchmesser von 106 ± 9 mm verwendet. Vor jeder Zerfallsbestimmung wurde das gereinigte Wasser gewechselt, welches vollautomatisch auf 37 °C erwärmt wurde. Das Becherglas enthält so viel Wasser, dass sich das Drahtnetz am obersten Punkt der Aufwärtsbewegung noch mindestens 15 mm unterhalb der Flüssigkeitsoberfläche befindet und am untersten Punkt der Abwärtsbewegung mindestens 25 mm vom Gefäßboden entfernt ist. Die sechs Drahtnetze sind jeweils mit einer Tablette zu bestücken, die durch rote Disks mit einer Größe von 0,5 mm beschwert werden. Sobald alle Tabletten komplett zerfallen sind, schaltet sich das Gerät automatisch ab. Die Vorgabe ist, dass nach spätestens 15 min alle Tabletten zerfallen sein müssen.

2.2.4.1.5.1.1. Modifizierter Zerfallstest

Für die Versuchsdurchführung wurden die Granulate, die für die Datenerhebung der NIR-Methoden hergestellt und verwendet wurden, zunächst mithilfe der Laserbeugung auf deren mittlere Partikeldurchmesser untersucht. Die Granulate wurden anschließend nach der Rezeptur 4 zur pressfertigen Mischung weiterverarbeitet und zu ovalen Tablettenkernen verpresst. Der Zerfallstest der Tablettenkerne wurde in den folgenden Medien durchgeführt: (1) saure 0,1 M HCl, (2) PP mit pH 7,4 und (3) gereinigtes Wasser. Dafür wurden jeweils sechs Tablettenkerne eingewogen und für je 2 h in dem entsprechenden ruhenden, 21 °C warmen Medium im Becherglas gelagert. Die Verweilzeit von 2 h war ausreichend, um den kompletten Zerfall der Tablettenkerne in allen Medien sicherzustellen.

Die zerfallenden Tabletten wurden anschließend über einen Filter (Whatman 602H ½) mit der Porengröße 2 µm vom Medium getrennt und bei 105 °C im Trockenschrank für 60 min getrocknet. Für die Auswertung wurde der Rückstand der zerfallenden Tabletten sowie die Differenz zu den eingewogenen Tabletten bestimmt. Der abfiltrierte Rückstand wurde ebenfalls mithilfe der Laserbeugung auf dessen Partikelgrößendurchmesser untersucht.

2.2.4.2. Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung ist das Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit der eine Arzneiform, z. B. eine Tablette, einen API in die sie umgebende Flüssigkeit abgibt.

Bei der Bestimmung des Freisetzungsverhaltens der ca. 304 mg schweren NapSo-Tablettenkerne, mit ca. 220 mg NapSo, wurde die Freisetzungsvorrichtung AT 7smart der Firma Sotax GmbH (Lörrach, Deutschland) verwendet. Die Freisetzungsvorrichtung war mit dem Photometer Specord 205/210 von Analytik Jena (Jena, Deutschland) ausgestattet und enthielt eine Zirkulationspumpe sowie eine Pufferzugabestation. Das AT 7 smart arbeitete mit der Software WinSotax, das Photometer Specord 205/210 mit WinAspect. Die Freisetzungsvorrichtung AT 7smart ist eine nach Ph. Eur. und USP akzeptierte Blattrührerapparatur, die im Kapitel allgemeine Methoden 2.9.3 der zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung gültigen Vorschrift der Ph. Eur. 8.5 (2015) ausführlich beschrieben ist und

ohne Vibration verwendet wurde. Als Freisetzungsmedium wurde je Vessel 900 ml 0,1 M PP, bestehend aus 18,44 % Natriumhydrogenphosphat und 81,56 % Dinatriumhydrogenphosphat (beides Merck Chemicals GmbH, Darmstadt, Deutschland), mit einem pH-Wert von 7,4 verwendet. Die Rotationsgeschwindigkeit der Blattrührer betrug 50 U/min und der Blattrührer war zentriert mit einem Abstand von 1 cm zum Gefäßboden positioniert.

Die Freisetzung wurde für 45 min aufgezeichnet, indem alle 5 min die bisher freigesetzte Konzentration des APIs NapSo mittels des UV-VIS-Spektrometers bestimmt wurde. Dabei wird das Medium umgepumpt und das Absorptionsmaximum bei 232 nm bestimmt. Da die verwendete Methode für die Bestimmung von lackierten Tabletten verwendet wird und somit nach 45 min ein Wert von 85 – 115 % erreicht werden muss, dient diese Spezifikationsgrenze ausschließlich zur Orientierung, da die unlackierten Tablettenkerne nachweislich weniger gut freisetzen.

2.2.4.2.1. Auflösungsverhalten der Hydrate

Das Auflösungsverhalten der im Labormaßstab hergestellten NapSo-Hydrate wurde im Freisetzungsmedium, einem 0,1 M PP untersucht. Die Hydrate wurden bei einer Mediumtemperatur von 21 °C und 36 °C bewertet. Um eine immer gleiche Stoffmenge des APIs NapSo bei steigendem LOD zu gewährleisten, wurde die reine Masse NapSo auf der Grundlage der bestimmten LODs (2.2.3.4.2.) errechnet.

In der Tabelle 11 sind die LODs der im Labor hergestellten NapSo-Hydrate dargestellt. Unter Berücksichtigung der LODs ergaben sich folgende Einwaagen an Hydraten, die somit alle ca. 220 mg reines NapSo enthalten.

Hydratstufe	NapSo*0*H ₂ O	NapSo*1*H ₂ O	NapSo*2*H ₂ O (Typ I)	NapSo*2*H ₂ O (Typ II)	NapSo*4*H ₂ O
LOD [%]	0,2	6,8	14,7	12,3	20,6
Einwaage [mg]	220,4	234,9	252,3	247,0	265,4

Tabelle 11: Einwaagen der NapSo-Hydrate, unter Berücksichtigung der LODs.

Zur Versuchsdurchführung wurden 40 ml Medium in ein 100 ml Becherglas der DURAN Group GmbH (Wertheim/Main, Deutschland), zusammen mit einem Magnetrührer der Firma Heidolph Instruments GmbH & Co KG (Schwabach, Germany) gegeben und mit der Heizplatte MR Hei-Standard (ebenfalls Heidolph Instruments GmbH & Co KG, Schwabach, Germany) auf die gewünschte Temperatur erwärmt. Die Temperatur wurde mit einem geeichten (2021) Quecksilberthermometer von Geratherm Medical AG als Hersteller, mit einer Skala von 0,1 K kontrolliert.

Vor der Einwaage wurde das NapSo*2*H₂O Typ I mit einem Mörser und Pistill homogenisiert, da teilweise herstellungsbedingt größere und festere Agglomerate vorlagen. Die Partikelgröße wurde anschließend mit einem 100 µm Sieb auf < 100 µm begrenzt, um einen möglichen Einfluss von sehr großen und sich langsam auflösenden Partikeln auszuschließen. Bei den anderen Hydraten war keine weitere Vorbehandlung notwendig, da herstellungsbedingt keine Rekristallisation, sondern eine Wasseradsorption eintritt und die NapSo-Kristalle lockere Agglomerate bildeten.

Die Mengen der Hydrate wurden auf einem Einweg-Wägeschiffchen eingewogen und in das Becherglas mit 40 ml temperiertem PP vollständig und rückstandslos überführt.

Beim Erreichen der notwendigen Temperaturen wurden die Hydrate der reinen NapSos unter ständigem Rühren zum Medium gegeben und die Zeit bis visuell keine Bestandteile mehr in Lösung zu sehen waren per Stoppuhr erfasst und dokumentiert. Für jede Hydratstufe wurde die Auflösungszeit bei jeder Temperatur dreimal bestimmt und anschließend aus den drei Einzelwerten der Mittelwert berechnet.

2.2.5. Röntgenpulverdiffraktometrie – XRPD

2.2.5.1. Einleitung

Die XRPD, auch Röntgenpulverdiffraktometrie genannt, wird in der Literatur bereits ausführlich beschrieben [57-62]. Auch die zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung gültige Vorschrift der Ph. Eur. 8.5 (2015) geht im Kapitel allgemeine Methoden 2.9.33 ausführlich auf die Grundlagen, die Apparaturen, das Vorbereiten und Einbringen der Probe sowie den unterschiedlichen Möglichkeiten zur Phasenanalyse und Auswertungen ein.

In dieser Arbeit wurden quantitative und qualitative Phasenanalysen der NapSo-Hydrate in Granulaten und Tabletten durchgeführt. Die quantitativen Analysen werden nach Rietveld ausgewertet. Hierfür werden die erzeugten XRPD-Diffraktogramme der zur Verfügung stehenden Einkristallstrukturen [63, 64] der Hydrate analysiert und aufgezeichnet und mit den XRPD-Diffraktogrammen der zu untersuchenden Proben verglichen und verfeinert. Im Rahmen der Untersuchung werden unbekannte Phasen, die nicht mit den bekannten Einkristallstrukturen verfeinert werden konnten, mit der Spiking-Methode durch einen externen Standard quantifiziert [57, 61, 65].

2.2.5.2. Gerät- und Softwareanwendung

Die Messungen wurden mit einem θ/θ Diffraktometer D2 PHASER der zweiten Generation von Bruker AXS GmbH (Karlsruhe, Deutschland) durchgeführt. Das Diffraktometer besitzt die Bragg-Brentano-Geometrie, in dem die Probe fixiert ist und die Röhre und der Detektor sich im Winkel θ drehen. Durch das Drehen der Röhre sowie des Detektors werden alle Einfallswinkel des

Röntgenstrahls abgerastert. Die Röntgenstrahlen stammen aus einer Keramikröntgenquelle mit Cu-K α Strahlen und fallen aus der festen Röntgenröhre in einem Winkel θ auf die Probenoberfläche. Die Proben wurden auf einem vertieften Si-Einkristall-Probenhalter präsentiert und in einem Winkelbereich von $2\theta = 5 - 50^\circ$ vermessen.

Das Röntgendiffraktometer war mit einem Lynxeye™ Detektor mit 192 Elementen ausgestattet, der die reflektierten Röntgenstrahlen erfasste und mit Hilfe der Software DIFFRAC.SUITE von Bruker AXS GmbH (Karlsruhe, Deutschland) aufzeichnete. Der Detektor ist ein Szintillationszähler und kann simultan 6 Grad gleichzeitig messen.

Für die qualitative Auswertung stand die Software DIFFRAC.EVA von Bruker AXS GmbH (Karlsruhe, Deutschland) zur Verfügung. Quantitative Untersuchungen wurden mit der Software DIFFRAC.TOPAS 4.2 der Firma Bruker AXS GmbH (Karlsruhe, Deutschland) durchgeführt. Topas steht für **Total Pattern Analyses Solution (TOPAS)** [66].

2.2.5.3. **Probenvorbereitung und Einbringen der Probe**

Für die Probenvorbereitung und der Einbringung der Probe müssen kritische Vorgänge standardisiert werden, um die Qualität der Messdaten durch diese nicht zu beeinflussen. Dazu gehört das elementare Mahlen und Homogenisieren der Granulate und Tabletten, um die Vorzugsorientierung durch sogenannte „coarse grain effects“ zu reduzieren. Zur Beurteilung von gemörserten und nicht gemörserten Granulaten dient die Abbildung-A 1, die bei den gemörserten Granulaten die Verbesserung der Auflösung der Reflexe bestätigt.

Zusätzlich wurden alle Messungen auf eine maximale Messzeit von 15 min limitiert und aufgrund der unterschiedlichen Wassergehalte mit einem Kapton-abgedeckten und mit Silizium (Si) vertieften Probenhalter vermessen. Die Abbildung-A 2 veranschaulicht den Hydratphasenübergang von $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zu $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ während der XRPD-Messung ohne Kaptonfolie oder Kuppel. Innerhalb des zehnminütigen Messintervalls wird das $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ verstärkt zu $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ abgebaut, was im zeitlichen Verlauf gut zu erkennen ist. Durch die Anwendung der Kaptonfolie, mit einer zeitlichen Limitierung von 15 min wird dieser Effekt unterdrückt.

Mit der Wahl des vertieften Silizium-Probenhalters konnten definiertere Schichtdicken und Probenmengen vermessen werden, weshalb reproduzierbarere Diagramme resultierten und die Verschiebung der Beugungswinkel weniger variierte als wenn man Proben auf einem ebenen Probenhalter aufrägt. Um die richtige Auswahl des Probenhalters zu belegen, sind Diffraktogramme des gleichen Granulats, vermessen mit den folgenden unterschiedlichen Probenhaltern, in der Abbildung-A 3 dargestellt: (1) mit Silizium und ohne Vertiefung; (2) mit Silizium und vertieft. Wieso die Messung ohne Vertiefung (1) die beste Auflösung liefert, liegt einfach in der Tatsache

begründet, dass in diesem Fall die geringste Schichtdicke der Probe vorliegt und damit weniger Verbreiterung der Reflexe aufgetreten ist. Da das Granulat auf der Reflexionsebene liegt, ergibt sich zusätzlich eine Verschiebung des Diagramms gegenüber des anderen Probenhalters, wo die Probe in und unterhalb der Reflexionsebene liegt. Bei dem vertieften Si-Probenhalter sind die Reflexe auch noch etwas schärfer und weniger verrauscht als beim reinen Granulat, aber aufgrund der Vertiefung im Probenhalter ergibt sich eine größere Schichtdicke und damit eine Peakverbreiterung. Da das Streuvolumen nicht wirklich korrigiert werden konnte und die Auflösung für die quantitative Analyse nicht so wichtig ist, wird der Probenhalter mit Si und Vertiefung verwendet.

2.2.5.4. Rietveld-Methode inkl. Spiking

Für die quantitative Phasenanalyse der hier untersuchten Granulate und Tabletten wurde die Methode nach Rietveld verwendet. Die Rietveld-Methode/Rietveld-Verfeinerung oder auch PFSR (Pattern-Fitting structure refinement) genannt, ist die Verfeinerung eines theoretischen XRPD-Diffraktogramms gegen alle Messpunkte des beobachteten XRPD-Diffraktogramms. Vorteile sind die schnelle Anwendbarkeit, die Verwendung pulverförmiger Proben, einfache druck- und temperaturabhängige Messungen und die quantitative Phasenanalyse [57, 59, 62].

Es lagen folgende Einkristallstrukturen der bekannten NapSo-Hydrate vor: NapSo*0*H₂O, NapSo*1*H₂O, rekristallisiertes NapSo*2*H₂O Typ I, wasseradsorbiertes NapSo*2*H₂O Typ II und NapSo*4*H₂O [63, 64].

Sofern weitere unbekannte kristalline oder amorphe Phasen vorliegen, wird in dieser Arbeit die Spiking-Methode verwendet. Dieses Standard-Additionsverfahren oder auch Spiking-Verfahren genannt ist eine zuverlässige Technik, wenn man an einer bestimmten Komponente in einer Mischung interessiert ist, genauer gesagt, wenn der Gewichtsanteil dieser Komponente interessant ist. Das Prinzip beruht auf die Zugabe einer bekannten Menge eines externen Standards zur Probe [57, 60, 65]. Hierfür wurde Si-Pulver von Sigma-Aldrich (St. Louis, USA) mit einer Partikelgröße von 1 – 5 µm verwendet. Das Si-Pulver war mit einer Reinheit von 99,99 % spezifiziert und wurde zu 20 % unter die zu untersuchenden Tablettenmasse gemischt und homogenisiert. Da mit der Rietveld-Methode jedoch nur kristalline Phasen untersucht werden, die mit der bekannten Konzentration einer hinzugefügten Phase in Beziehung gesetzt werden [57, 60], ist eine Trennung der Information zwischen verschiedenen unbekanntem Phasen so nicht möglich. Somit werden alle nicht bekannten Phasen zusammen ausgewertet, die in amorph und kristallin unterschieden werden können. Alternativ kann eine bereits enthaltene Komponente der Mischung als Standard verwendet werden. Besitzt diese Komponente eindeutige separate Reflexe mit bekannter Konzentration, so kann diese Phase mit den zu untersuchenden Phasen ebenfalls in Beziehung gesetzt werden.

Zur Bewertung eines Fits einer PFSR dient der sogenannte Rwp-Wert (R-weighted Pattern) oder der besser geeignete „Goodness of fit“. Der Rwp-Wert ist ein Maß für den Verlauf des Fits und dient in erster Linie zur Lenkung der Verfeinerung. Er ist entsprechend hoch, wenn der Fit nicht gut ist, aber eigentlich ist es nur ein Steuerungsparameter für die Fitsoftware. Allerdings ist er sehr stark vom Untergrund abhängig und leicht manipulierbar. Der absolute Wert ist deshalb nicht wirklich relevant. Der sogenannte „Goodness of fit“ ist eher geeignet, die Qualität einer Verfeinerung zu bewerten. Ein perfekter Fit hat den Wert 1.

2.2.5.5. Mikrostrukturanalyse – Kristallitgrößenbestimmung

Im Rahmen der Softwareanwendung DIFFRAC.TOPAS 4.2 und der damit verbundenen Rietveld-Auswertung wurde ein weiteres Anwendungstool zur Bestimmung der volumengemittelten Säulenlänge der einzelnen Hydratphasen verwendet. Alternative Terminologien verwenden dafür auch die Bezeichnung der Kristallitgröße, die neben den Mikroverspannungen eine weitere Möglichkeit der Mikrostrukturberechnung darstellt. Die Kristallitgrößen (korrekterweise: Lvol-IB) werden im Zuge der Rietveld-Auswertung nach dem DoubleVoigt-Modell ausgeleitet und dies stellt derzeit das am meisten akzeptierte Modell für die Berechnung der Kristallitgröße dar. Eine alternative Berechnungsmöglichkeit mit dem DIFFRAC.EVA-Programm, mit der ursprünglichen Variante der Scherrer-Gleichung, ist in ihrer eigentlichen Form nicht mehr zeitgemäß – Publikationen aus 1918 [67]. Ein Hauptproblem der EVA-Software ist das Fehlen einer Möglichkeit der Entfaltung, heißt: Wenn zwei Peaks überlappen, so lassen sich die Parameter für die einzelnen Peaks nicht sauber zuordnen. Um diese Entfaltung zu bewirken, müsste eine weitere Fitsoftware verwendet werden.

Mit der Software TOPAS ist das kein Problem, da darüber hinaus die Kristallitgrößen mit allen gemessenen Reflexen einer Phase bestimmt werden und nicht nur mit einem, wie es mit der ursprünglichen Variante der Scherrer-Gleichung erfolgt.

Im Hintergrund der Rietveld-Auswertung mit der Software TOPAS erfolgt die Berechnung der volumengemittelten Säulenlänge aus der Verwendung der integralen Breite. Gemäß der Theorie seit Scherrer und von Laue wird mit der XRPD nicht die Kristallitgröße selbst gemessen, sondern die Säulenlängenverteilung im Kristall. Nur für runde Partikel lässt sich direkt aus dem Lvol die Kristallitgröße bestimmen [68]. Jeder anders geformte Körper liefert eine Vielzahl von Längen im Kristall und somit wird nur eine Längenverteilung angegeben. IB heißt, dass für die Berechnung keine Scherrer-Konstante (für jeden Reflex unterschiedlich) angenommen wird, sondern die integrale Breite eines Reflexes für die Berechnung verwendet wird. Die integrale Breite rechnet sich direkt aus der Reflexhöhe und der Reflexfläche.

2.2.6. Nahinfrarot-Spektroskopie – NIRS

2.2.6.1. Einleitung

Die NIRS hat mit der Veröffentlichung der „Guidance for Industry PAT“ der FDA im Jahre 2004, jedoch spätestens mit der Revision des Annex 15 der EMA im Jahre 2015, erheblich an Präsenz gewonnen [6, 9]. Mit diesen Veröffentlichungen wird die Anwendung der NIRS als ein Werkzeug zur Umsetzung der CPV/PAT-Initiative anerkannt, weil mit der Entwicklung validierter, robuster und routinegeeigneter NIR-Methoden die Produktqualität kontinuierlich über den kompletten Prozess analysiert und bewertet werden kann.

Betrachtet man jedoch den Ursprung der NIRS, geht dies bis in die 90er Jahre des 20. Jahrhunderts zurück, als der NIRS nur wenig Interesse zugesprochen wurde. Der Vergleich mit der damals schon vielseitig eingesetzten Infrarot-Spektroskopie zeigte, dass weniger aussagekräftige Ergebnisse möglich waren [69]. Die NIR-Spektren mit den weniger klar abgetrennten charakteristischen Banden schienen nicht zur Strukturaufklärung geeignet zu sein. Die Bewertung der NIR-Spektren benötigt vielmehr ein mathematisch-statistisches Verfahren, die sogenannte Chemometrie, mit der multivariate Datenanalysen möglich wurden [70-73]. Mit der Weiterentwicklung der Leistungsfähigkeit der Computer wurden die Anwendungsmöglichkeiten der NIRS in den letzten Jahren erheblich erweitert, was auch mit der verbesserten Anwendbarkeit der chemometrischen Software in einen Zusammenhang gebracht werden kann [74]. Seither gibt es eine Vielzahl an Veröffentlichungen zur Anwendung der NIRS, die sich nicht nur auf den pharmazeutischen Bereich beschränken [4, 15, 24, 27, 75, 76, 77]. Daraus resultieren ebenfalls Erkenntnisse und Weiterentwicklungen, die immer neue Möglichkeiten der Anwendbarkeit schaffen.

2.2.6.2. Geräte und Software

Für die at-line NIR-Methodenentwicklung wurde das multifunktionale FT-NIRS MPA (Multi Purpose Analyzer) von Bruker Optik GmbH (Ettlingen, Deutschland) verwendet. Das NIRS ist voll ausgestattet und ermöglicht Einzelmessungen oder Messungen mit dem Autosampler in diffuser Reflexion sowie Transmission. Ein temperierbarer Probenraum zur Vermessung von Flüssigkeiten in Transmission ist ebenfalls vorhanden. Optional können zwei Fasersonden zur Vermessung von Feststoffen oder Flüssigkeiten in diffuser Reflexion installiert werden.

Die Bauteile des hier verwendeten FT-NIRS MPA von der Bruker Optik GmbH (Ettlingen, Deutschland) sind eine Lichtquelle, Spiegelreflektoren, ein Interferometer und ein Detektor. Die Lichtquelle ist in der Regel eine Wolfram-Halogenlampe mit einer sehr hohen Intensität der abgestrahlten Wellenlängen. Diese thermische Lichtquelle sendet sehr breitbandiges Licht aus, das

über Spiegelreflektoren durch ein Interferometer zur Probe und anschließend zum Detektor geleitet wird.

Bei der Weiterleitung des Lichts passiert die Strahlung das Interferometer, um eine Interferenz zu erzeugen. Bei dem hier verwendeten NIRS MPA ist ein Rocksolid™ Interferometer mit „Cube-Cornern“ Elementen verbaut (Abbildung 3) [78]. Das Interferometer ist ein Spiegelinterferometer und vereint zwei reflektierende Winkelreflektoren an einer umgekehrten Doppelpendel-Anordnung. Die beiden Würfecken sind mit einem verschleißfreien Pivot-Mechanismus mittig verbunden. Diese patentierte Vorrichtung ermöglicht es, dass das Neigen der Spiegel eliminiert und den Spiegelscherungen vorgebeugt wird. Dadurch ist das Interferometer unempfindlicher gegenüber Vibrationen, Temperaturschwankungen und ermöglicht höchste Präzision von $0,01 \text{ cm}^{-1}$, höchste Genauigkeiten von $0,1 \text{ cm}^{-1}$ und höchste Auflösungen von 2 cm^{-1} , da es permanent justiert ist. Aufgrund des Designs und der verschleißfreien Konstruktion können die besten Signal-Rausch-Verhältnisse und somit die schnellsten und exaktesten Messungen ermöglicht werden [79, 80].

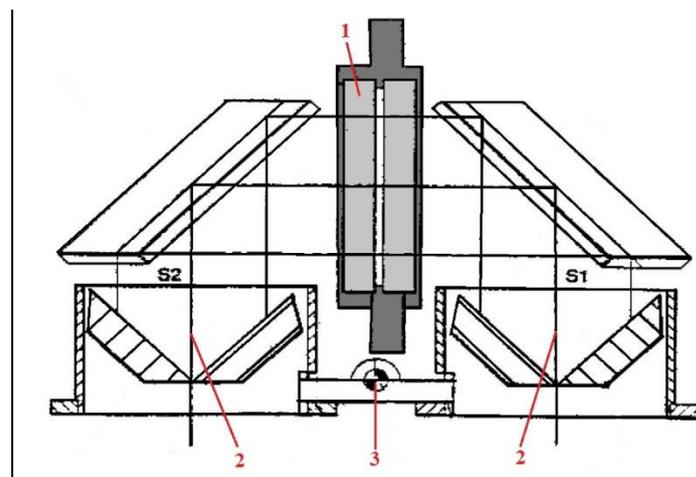


Abbildung 3: Rocksolid™ Interferometer Bauteile [78]

1: Strahlenteiler; 2: Cube Corner Reflektoren; 3: verschleißfreier Pivot-Mechanismus

Das resultierende Interferogramm, welches aus unterschiedlichen Frequenzen und Amplituden bei mehreren Wellenlängen besteht, wird digitalisiert und nach FOURIER vom Zeitbereich in den Frequenzbereich transformiert und letztlich in ein Spektrum umgewandelt [79, 80]. Das Hintergrundspektrum wird vom Probenspektrum abgezogen und man erhält ein Absorbanzspektrum. Das Detektorsignal wird je nach Messkanal durch einen Bleisulfid- (PbS) oder einen Indium-Gallium-Arsenid- (InGaAs) Detektor erfasst [79, 80]. Bei der Messung in diffuser Reflexion wird der PbS-Detektor verwendet, wobei die Transmission den InGaAs-Detektor benötigt. Der InGaAs-Detektor kann das NIR-Spektrum von $12800 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ aufzeichnen und wird bevorzugt bei der Transmissionsmessung verwendet, jedoch mit einem eingeschränkten Wellenzahlbereich von $12800 - 5800 \text{ cm}^{-1}$. Ein sehr ähnlicher Wellenzahlbereich wird durch den PbS-Detektor in diffuser Reflexion

aufgezeichnet, der sich jedoch von 12800 – 3600 cm^{-1} erstreckt. Der Bereich $< 3800 \text{ cm}^{-1}$ beschreibt detektorbedingt das „Cut-Off“ des NIR-Spektrometers und ist für die Datenerfassung nicht brauchbar.

Unabhängig von den Detektoren, kann die Genauigkeit der Messungen der NIRS von vielen Faktoren beeinflusst werden. Aus diesem Grund muss das Gerät jährlich durch einen Servicetechniker und mit den eigens von Bruker zur Verfügung gestellten Qualifizierungsstandards und Referenzen qualifiziert werden. Jedoch kann bereits ein Standortwechsel des Spektrometers die Messung durch veränderte Raumbedingungen beeinflussen. Ein Performance Qualification (PQ) Test ist nach einem Standortwechsel bzw. vor Inbetriebnahme durchzuführen. Zusätzlich ist die Trocknungspatrone regelmäßig zu kontrollieren und zu wechseln, da nur so der Wasser- und CO_2 -Gehalt im Spektrometer konstant gehalten werden kann. Als Indikator dient die rote Verfärbung der Trocknungspatrone, die signalisiert, dass die 30 %ige Sättigung mit Wasser eingetreten ist. Das Molsieb ist dann im Trockenschrank bei 105 °C für 24 h zu trocknen und kann anschließend erneut verwendet werden.

Die Anwendung der NIRS als indirekte analytische Methode zur Bestimmung ausgewählter chemischer oder physikalischer Parameter bedarf einer Kalibrierung und Validierung durch geeignete Referenzwerte [81]. Die Methodenerstellung wird nachfolgend erklärt.

Die NIR-Spektren wurden über einen Stand-alone-PC und das Softwarepaket Opus 6.5 der Firma Bruker Optik GmbH (Ettlingen, Deutschland) aufgezeichnet. Das Anwendertool Opus Lab ist das Messprogramm zur Anwendung von Opus Quant und Opus Ident zur Durchführung von quantitativen und qualitativen Untersuchungen. Zur Erstellung von quantitativen Messmethoden wurde Opus Quant verwendet.

Zusätzlich wurde die markenunabhängige Software Unscrambler X 10.3 von CAMO Software AS (Oslo, Norwegen) verwendet, die die mit Opus aufgezeichneten Spektren einlesen und verarbeiten kann. Mit dieser Software wurden beide NIR-Methoden entwickelt, da die Anwendbarkeit für die Entwicklung vielseitiger ist. Mit Hilfe dieser Software ist es möglich, besser zwischen wichtiger und unwichtiger Information zu unterscheiden und diese mit Hilfe verschiedenster Darstellungen besser interpretieren zu können. Mit der Anwendung der Software Unscrambler wird die häufig angewandte empirische Verbesserung, so auch bei der Software Opus, durch eine wissenschaftlich fundierte Herangehensweise abgelöst. Die so gewonnenen Erkenntnisse im Unscrambler wurden anschließend in Opus übertragen, da die im Unscrambler entwickelten NIR-Methoden nicht im gewünschten Opusformat exportiert werden konnten.

2.2.6.3. NIR-Datenerhebung

Der für diese Arbeit verwendete Messmodus zur Untersuchung von Pulvern und Granulaten war die diffuse Reflexion mit einer Auflösung von 8 cm^{-1} und einer Scananzahl von 16. Das Probenhandling zur Messung in diffuser Reflexion verlangt ein geeignetes Probengefäß, das ebenfalls direkt von Bruker angeboten und vertrieben wird. Hierfür wurden Glas-Vials aus Quarzglas und verspiegeltem Boden verwendet. Diese Vials besitzen folgende Abmessungen: 20 mm Neck, Fiolax, clear HGB 1/ISO 719; 52.0 x 22/1.2 mm und wurden durch Bruker Optik GmbH (Ettlingen, Deutschland) bereitgestellt. Die Vials wurden mit den im Lieferumfang enthaltenen Gummistopfen verschlossen und ggf. mit Paramfilm versiegelt.

Das NIRS befand sich in einem qualifizierten Zustand, sodass ein PQ-Test vor Messbeginn ausreichend war. Die Hintergrundmessung wurde zuvor aktiviert und gewährleistete eine permanente Gültigkeit von 4 h. Somit werden mögliche Veränderungen der H_2O - und CO_2 -Bedingungen im Spektrometer und in der Umgebungsluft jederzeit erfasst. Durch eine zusätzliche Trocknungspatrone werden mögliche Veränderungen der Raumbedingungen kompensiert und die Messbedingungen des Spektrometers somit konstant gehalten.

2.2.6.3.1. Probenpräsentation und Eignung für die NIR-Datenerhebung

Bei den zu entwickelnden at-line Methoden wurden Granulate in die eigens für die NIRS zur Verfügung gestellten Vials gefüllt. Die Maße der Vials sowie die Positionierung der Vials auf der Lichtquelle des NIRSs blieben unverändert, da das Proben-Vial durch einen Probenhalter immer im gleichen Abstand zur Lichtquelle positioniert wurde. Ein weitaus wichtigerer Punkt bei der at-line Messung ist die Eigenschaft der optischen Dichte des verwendeten Granulats, da in diffuser Reflexion gemessen wurde. Aus diesem Grund wurden Messungen unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Füllständen der NIR-Vials durchgeführt. Zusätzlich wurden die Granulate unterschiedlich oft gestampft, um den Einfluss der Verdichtung der Granulate, unter Berücksichtigung des Füllgrades der Probe, auf die Basislinienverschiebung zu untersuchen und zu bewerten. Dafür wurden die ca. 4 cm hohen Vials zu 25 %, 50 %, 75 % und 100 % einheitlich mit einer NapSo-Granulatcharge befüllt und ohne aufzustampfen sowie mit einem dreimaligen, fünfmaligen, zehnmaligen und zwanzigmaligen Aufstampfen in diffuser Reflexion vermessen. Das verwendete Granulat entsprach der Spezifikation hinsichtlich des Wassergehalts und zeigte eine Partikelgrößenverteilung, die ebenfalls den informativen Vorgaben entsprach. Es wurden jeweils drei Spektren aufgenommen und die Vergleichbarkeit der Spektren zusätzlich mit einer PCA bewertet. Der Bereich $< 3800\text{ cm}^{-1}$ wurde entfernt, da dieser Bereich messbedingt den „Cut-Off“ Bereich des NIRSs beschreibt.

Neben der Überprüfung der optischen Dichte, die mit der Untersuchung der Probenpräsentation verbunden war, wurde für die Wassergehaltsmethode der Temperatureinfluss auf die Güte der Messung untersucht. Daraus ergab sich das nachfolgende Vorgehen: Die NIR-Vials wurden mit den noch warmen Granulaten halb voll befüllt. Die Befüllung der Vials erfolgte unmittelbar nach der Entnahme aus dem Granulator, die dann anschließend mit einem Gummistopfen sowie zusätzlich mit Parafilm versiegelt wurden. Diese wurden unter Berücksichtigung des dreimaligen Aufstampfens und Verdichtens der Probe spektroskopisch vermessen. Die Probe wurde dann erneut im zweiminütigen Abstand vermessen, ohne diese erneut aufzustampfen, um eine reproduzierbare Probenpräsentation zu gewährleisten und alle möglichen Temperaturbereiche zu berücksichtigen – bis zu einer RT von ca. 23 – 25 °C, in 3 °C Intervallen. Da jedoch aufgrund der schwankenden Zuluftfeuchtigkeiten auch die Produkttemperatur abweichend von dem Sollwert ansteigen kann, wurden sicherheitshalber alle Proben abfallend von der höchstmöglichen Produkttemperatur spektroskopisch untersucht. Dafür wurden die Proben anschließend in einem nachgeschalteten Prozessschritt im Trockenschrank auf ca. 48 °C temperiert. Die temperierten Granulate wurden ebenfalls, ohne die Proben zuvor oder danach erneut zu verdichten, im zweiminütigen Intervall spektroskopisch vermessen.

Neben den hier beschriebenen allgemeinen Betrachtungen zur Probenpräsentation sowie zur Temperaturbeeinflussung der spektralen Daten, die auf beiden NIR-Methoden angewendet werden können, wird nachfolgend der Messablauf für jede NIR-Methode während der kontinuierlichen und engmaschigen Probenentnahme beschrieben.

2.2.6.3.2. NIR-Wassergehaltsmethode

Unter Berücksichtigung des Probenhandlings und der dafür notwendigen Zeit wurde engmaschig alle zwei bis vier Minuten eine Granulatprobe von ca. 50 g für die NIR-Messung sowie für die Referenzanalytik aus dem Granulator entnommen. Die Probenentnahme erfolgte über den kompletten Granulationsprozess über den Probenzieher am Granulator in eine Edelstahlschaufel. Das Granulat wurde unmittelbar in die bereitgestellten NIR-Vials gefüllt, mit einem Gummistopfen verschlossen sowie zusätzlich mit Parafilm versiegelt. Unter Einhaltung der Probenpräsentation, wurden mit dem NIRS die mit Granulat befüllten Vials in diffuser Reflexion vermessen. Es ist jedoch darauf zu achten, dass bei der spektralen Datenerhebung der Wassergehaltsmethode, die Messmethode mit der zusätzlichen Streukorrektur als ergänzende Datenvorbehandlung auszuwählen ist, um bereits während des Messens eine Basislinienkorrektur durchzuführen. Die Proben wurden anschließend im zeitlichen Abstand von zwei bis vier Minuten bis zur RT erneut vermessen, ohne die Proben zuvor noch mal aufzustampfen und zu verdichten. Anschließend wurden die kälteren Proben aus dem Agglomerationsprozess im Trockenschrank auf 48 °C temperiert und erneut im zeitlichen Abstand von zwei bis vier Minuten spektroskopisch vermessen. Die vermessenen NIR-Proben wurden nach erfolgreicher Vermessung referenzanalytisch untersucht.

2.2.6.3.3. NIR-Partikelgrößenmethode

Unter Berücksichtigung der Zielgröße und der damit verbundenen Genauigkeit in der NIRS wurden für die NIR-Methode zur Bestimmung der Partikelgröße Proben im zeitlichen Abstand von 10 –15 min berücksichtigt. Der Probenumfang des Granulats umfasste im Rahmen der Machbarkeitsprüfung für die NIR-Messung sowie für die Referenzanalytik ca. 110 g und wurde über den Probennehmer des Granulators entnommen. Die Probenentnahme erfolgte über den kompletten Granulationsprozess mit Hilfe einer Edelstahlschaufel. Das Granulat wurde unmittelbar nach der Entnahme aus dem Granulator in die bereitgestellten NIR-Vials gefüllt, mit einem Gummistopfen verschlossen und zusätzlich mit Parafilm versiegelt. Unter Einhaltung der Probenpräsentation, wurden die Proben mit dem NIRS in diffuser Reflexion vermessen, jedoch ohne integrierte Streukorrektur als Datenvorbehandlung, um somit möglichst viele Streueffekte durch Basislinienverschiebungen aufgrund veränderter Partikelgrößen zu erfassen. Von der restlichen Probenmenge (105 g) wurde parallel zum Messvorgang ein weiteres NIR-Vial befüllt, verschlossen und für eventuelle Zusatzanalytik bereitgestellt. Die vermessenen NIR-Proben wurden nach erfolgreicher Vermessung referenzanalytisch untersucht.

Die restlichen Probenmengen aller Granulationschargen wurden parallel zum Messvorgang in geeignete Braunglasflaschen gefüllt, verschlossen und für die Referenzanalytik zur Verfügung gestellt. Die vermessene NIR-Probe wurde nach erfolgreicher Vermessung ebenfalls der Referenzanalytik zur Verfügung gestellt. Die Erhebung der Referenzdaten wird nachfolgend beschrieben.

2.2.6.4. Chemometrie – multivariate Datenanalyse

Die Chemometrie, auch multivariate Datenanalyse genannt, benutzt mathematische und statistische Methoden zur Auswertung der NIR-Spektren [70-73]. Diese Spektren sind durch ihre sehr breiten und undefinierten Peaks gekennzeichnet und sind für die Zuordnung von bestimmten funktionellen Gruppen teilweise geeignet, jedoch oft zu unspezifisch. Durch die Überlagerung der Peaks wird das NIR-Spektrum als eine komplexe Informationsquelle definiert, die nur mit der multivariaten Datenanalyse ausgewertet werden kann. Mit Hilfe der Chemometrie erfolgt dann die maximale Extraktion von Informationen aus den NIR-Spektren, um anschließend eine Korrelation mit den zur Verfügung stehenden Referenzwerten zu erhalten.

In der Literatur werden unterschiedliche Ansätze zum Vorgehen von NIR-Methodenentwicklungen mit Hilfe der NIRS beschrieben [19, 22, 24, 54, 71, 73, 79, 80]. In den nachfolgenden Abschnitten des Kapitels 2.2.6.4 werden alle wesentlichen Schritte für die at-line NIR-Methodenentwicklungen zur Bestimmung des Wassergehalts und der Partikelgröße von NapSo während einer Wirbelschichtgranulation beschrieben.

2.2.6.4.1. Regressionsalgorithmen

Für die NIRS stehen folgende chemometrische Regressionsalgorithmen zur Verfügung: (1) Multiple Lineare Regression (MLR) – multilineare Regression, (2) Principle Component Regression (PCR) – Hauptkomponentenregression, (3) PLS-Regression – Kleinstquadratregression.

Da die Regressionsalgorithmen mit ihrer mathematischen Komplexität bereits vielfach in der Literatur beschrieben werden, wird nur kurz auf den für diese Arbeit verwendeten Regressionsalgorithmus eingegangen [54, 70-73, 82]. Für die Methodenentwicklung wird der PLS-Algorithmus verwendet, der auf der Grundlage der anderen Regressionsalgorithmen aufgebaut ist.

Die MLR ist die Grundlage jeder multivariaten Datenanalyse und löste die univariate Datenanalyse ab. Bei der MLR wird eine zu untersuchende definierte Variable durch mehrere Variablen eines NIR-Spektrums beschrieben. Das Ergebnis ist die multivariate Datenanalyse, welche stetig weiterentwickelt wird und die Grundlage der anderen Regressionsalgorithmen bildet. Die PLS-Regression mit dem NIPALS (Nonlinear Iterative Partial Least Square) - Algorithmus benötigt wiederum die PCR zur Berechnung der Hauptkomponenten (PC), der sich aus der MLR und der PCA als Zwischenschritt zusammensetzt.

Die PCA ist kein Regressionsalgorithmus und wird hauptsächlich zur Datenreduktion und Vereinfachung genutzt, indem die ursprüngliche Datenmatrix (X-Matrix) in zwei kleinere Matrizes aufgeteilt wird. Diese kleineren Matrizes werden als Score-Matrix (T-Matrix oder Gewichtsmatrix) und als Loading-Matrix (P-Matrix oder Faktoren- bzw. Hauptkomponentenmatrix) bezeichnet. Werden die beiden Matrizes Score T und Loading P multipliziert, erhält man die reproduzierbare Ursprungsmatrix X' , aus der sich durch die Addition der Restmatrix die Ursprungsmatrix X ergibt [71].

Die Zerlegung der Datenmatrix X erfolgt nach folgender Formel [71]:

Ursprüngliche Datenmatrix = X

Faktoren- bzw. Hauptkomponentenmatrix = P

Gewichts- bzw. Scorematrix = T

Residuenmatrix = E

$$\text{PCA Modell Matrixschreibweise: } \mathbf{X} = \mathbf{TP}^T + \mathbf{E} \quad (\text{Gl. 1})$$

$$\text{Vektorschreibweise bei } a \text{ PCs: } \mathbf{X} = \mathbf{t}_1\mathbf{p}_1^T + \mathbf{t}_2\mathbf{p}_2^T + \mathbf{t}_a\mathbf{p}_a^T + \mathbf{E} \quad (\text{Gl. 2})$$

Die Datenmatrix X besteht aus Proben (Objekten), die in N Zeilen angeordnet sind und aus Spektrenwerte (Variablen), die in M Spalten dargestellt sind. Nach der Zerlegung der Datenmatrix X

existieren ebenfalls gleich viele Spalten in der P-Matrix wie zuvor bei der Datenmatrix X Variablen vorlagen. Die Anzahl der Zeilen der P-Matrix steht für die Anzahl der PCs, die durch die einzelnen Elemente, den sogenannten Loadings, für die jeweilige PC beschrieben werden. Durch dieses Hauptkomponentensystem werden die Variablen bezüglich ihres Informationsgehalts zusammengefasst. Auch bei der T-Matrix existieren genauso viele Zeilen wie bei der Datenmatrix X Objekte vorlagen sowie genauso viele Spalten wie die P-Matrix Zeilen hat. Die T-Matrix beschreibt die Scores bzw. Gewichtsvektoren jedes einzelnen Objekts der Datenmatrix X , die für jede PC berechnet werden. Ist der Score-Wert groß, hat das Objekt viel Anteil an dieser PC. Die Residuenmatrix E beschreibt den Rest, der sich durch die Subtraktion von TP^T von der Datenmatrix ergibt und umso kleiner wird, je besser die Faktoren- und Scorematrix die Daten beschreiben [71].

Das Produkt, was den Datensatz X beschreibt, sollte nach der Zerlegung durch möglichst wenige PCs und Gewichtsvektoren T dargestellt werden und idealerweise ein E gegen null besitzen [71]. Somit ergibt sich für die PCA, dass jede PC in der Datenmatrix orthogonal zueinander steht und immer eine maximale Varianz ausdrückt. Diese maximale Varianz verläuft abfallend von Faktor-1 und erkennt mit zunehmender Faktorenzahl weitere Zusammenhänge von chemischen und physikalischen Informationen in der Datenmatrix und letztlich im Spektrum.

Mit Hilfe der PCA wird hauptsächlich eine Reduktion und Vereinfachung der Daten ermöglicht, die durch die resultierende Anzahl an PCs beschrieben wird. Da durch die Datensätze der Scores und Loadings getrennte Informationen gesammelt und herausgefiltert werden, ist es möglich, stark überlappende Banden oder Signale mit einem hohen Anteil spektralen Rauschens zu analysieren.

Ein weiteres Ziel ist es, versteckte Muster im Datensatz zu identifizieren und zu klassifizieren und die versteckten Informationen der Daten diesen Mustern zuzuordnen. Dazu gehört auch die Zerlegung eines Signals, sodass eine neue Basis entsteht. Darunter versteht man, dass andere Peaks identifiziert werden können, die sich möglicherweise unter dem eigentlich undefinierten und sehr breiten Peak verstecken. In diesem Zusammenhang ist ein gewisser Verlust an Information unvermeidlich, was sich wahrscheinlich auf das unspezifische Rauschen beschränkt, da spezifische Informationen durch eine hohe Anzahl von Faktoren ausgeschlossen werden können. Der Informationsverlust des undefinierten Rauschens, welches messbedingt teilweise unvermeidlich und zugleich unerwünscht ist, kann als klarer Vorteil gewertet werden.

Die PCR nutzt den Baustein der MLR und ermöglicht so die Korrelation der PCs mit den Referenzwerten, die zuvor mit der PCA auf wenige PCs reduziert werden. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die erste PCs die größte Varianz beschreibt und im Rahmen der PCA keinen Bezug auf die Referenzwerte nimmt. Bei der PCR werden unabhängig von den Referenzwerten zunächst die PCs bis zur kleinsten Varianz dargestellt und erst anschließend durch die Anwendung der MLR mit den Referenzwerten korreliert.

Der jedoch am häufigsten eingesetzte Regressionsalgorithmus ist die PLS, da die Methodik für den Einsatz in der Routine am geeignetsten ist. Für die PLS existieren mehrere Algorithmen zur Berechnung der PCs. Der Unterschied zur PCR ist, dass hier die Kovarianz optimiert wird, während bei der PCA nur die Varianz optimiert wird. Somit werden bei der PLS zur Berechnung der Faktoren auch die Referenzwerte mit berücksichtigt, indem neben der Bestimmung der größten Varianz in den Messdaten auch die größte Korrelation mit den Referenzdaten berücksichtigt wird. Da bereits bei der PCA die erste PCs die größte Varianz beschreibt, werden bei der PLS durch die Berücksichtigung der Referenzwerte die relevantesten Unterschiede zusammengefasst und dargestellt, was die Bewertung der Kalibrierung vereinfacht. Für die Berechnung des PLS-Algorithmus wurde NIPALS als grundlegendes mathematisches Verfahren verwendet.

2.2.6.4.2. Spektrale Datenvorverarbeitung

Die spektrale Datenvorverarbeitung dient dazu, gezielt nicht gewünschte spektrale Informationen zu reduzieren oder zu entfernen und wichtige Informationen hervorzuheben. Diese nicht gewünschten Informationen sind oft durch Basislinienverschiebungen definiert, die durch falsche Probenpräsentationen, durch unterschiedliche Schüttdichten oder durch unterschiedliche Partikelgrößen auftreten können [19, 54]. Da bei der nachfolgenden Methodenentwicklung Granulate aus einem Pulvergemisch aufgebaut werden, treten hier auch Unterschiede in der Partikelgröße sowie unterschiedliche Schüttvolumina und Schüttdichten auf, die zu einer Basislinienverschiebung führen können.

Dies wird durch eine gezielte Datenvorverarbeitung erreicht, indem Frequenzbereiche des Spektrums identifiziert und anschließend entfernt oder hervorgehoben werden. Weiterhin kann ein Spektrum durch die Faktorisierung, also die Auswahl der richtigen Anzahl an PCs angepasst werden. Dies erfolgt immer mit der vorangeschalteten PCA, die die PCs aufsteigend mit abnehmender Varianz beschreibt. Wird jedoch eine zu hohe Anzahl an PCs gewählt, dann können zufällige und somit unspezifische Erscheinungen des Rauschens als mögliche Varianz identifiziert werden. Im Rahmen der PCA findet deshalb meistens schon die erste Datenvorverarbeitung statt, indem die spektralen Daten mittenzentriert werden.

Anschließend können Datenvorverarbeitungen angewandt werden, die z. B. Basislinienverschiebungen entgegenwirken. In der Literatur werden dafür häufig die Ableitungen und multiplikative Streukorrekturen (MSC) sowie die Kombination von beiden verwendet [83-86]. Mit der Anwendung der MSC und der 1. Ableitung (1st. Der.) können Basislinienverschiebungen durch Lichtstreuungseffekte der unterschiedlichen Partikelgrößen sowie durch unterschiedliche optische Wellenlängen und Brechungsindizes reduziert oder entfernt werden. Die 1st. Der. verbessert zusätzlich die Auflösung, indem die breiten, überlappenden Peaks getrennt und zur Basislinie korrigiert werden.

Im Rahmen der NIR-Methodenentwicklung zur Bestimmung von Partikelgrößen wird oft die Kubelka-Munk (KM) -Umwandlung beschrieben und eingesetzt [70, 71, 85, 87, 88]. Die Datenvorverarbeitungen werden in der Literatur ausführlich beschrieben, wieso nur auf wesentliche Inhalte der für diese Arbeit relevanten Datenvorverarbeitungen eingegangen werden soll.

2.2.6.4.2.1. Mittenzentrierung der Daten

Die einfachste und wichtigste Datenvorverarbeitung ist die Mittenzentrierung, die bereits vor der Berechnung der Loadings und Scores der PCA angewendet wird. Diese Datenvorverarbeitung ist optional, wird aber bei allen PCAs und PLS-Regressionen dieser Arbeit durchgeführt, um die PCs und die Scores leichter zu interpretieren, da diese auf den Mittelwert bezogen werden. Es wird also von jeder Variable der Originaldaten der Mittelwert berechnet, der dann von jedem Originalwert abgezogen wird. Wird die Mittenzentrierung nicht angewendet, enthält zumeist die PC-1 diesen Mittelwert für alle Variablen.

2.2.6.4.2.2. Multiplikative Streukorrektur – MSC

Für die NIR-Methodenerstellung zur Bestimmung des Wassergehalts wurden die spektralen Daten mit der MSC vorbehandelt. Vor der Anwendung der MSC wurden die für die Methoden relevanten Frequenzbereiche definiert, da sonst nicht lineare Bereiche auf lineare Bereiche übertragen werden und so die Korrelation verschlechtert wird. Das Ziel der MSC ist es, wellenlängenabhängige Streueffekte in den spektralen Informationen, durch unterschiedliche physikalische Eigenschaften, unterschiedliche optische Weglängen und unterschiedliche Detektoren hervorgerufen, in eine andere Repräsentation zu überführen und von den chemischen Informationen zu filtern und abzutrennen [54, 70-73, 84].

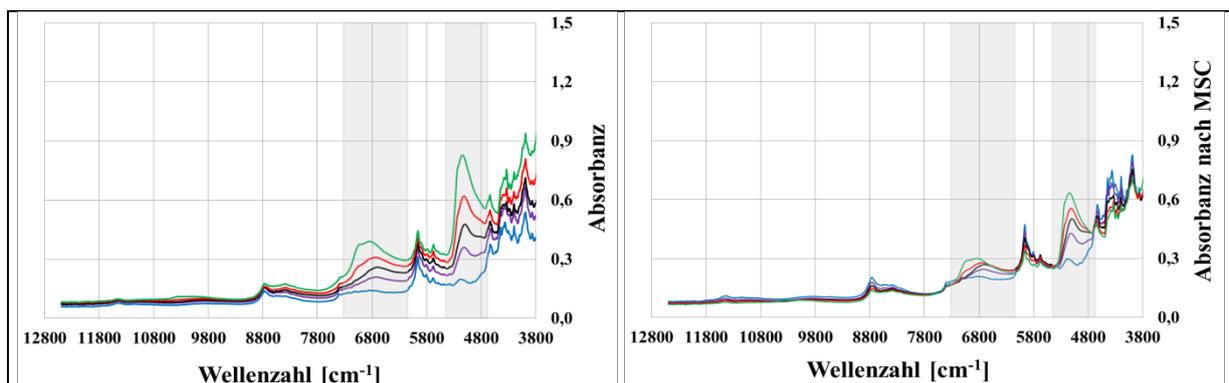


Abbildung 4: Unbehandelte (links) und mit MSC-vorbehandelte (rechts) NIR-Spektren von NapSo-Granulaten mit unterschiedlichen Wassergehalten (0 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %). Die typischen Wasserbereiche der NIR-Spektren sind grau markiert.

Hierfür verwendet die MSC ein Mittelwertspektrum („ideales Spektrum“) aller Spektren, um alle Spektren auf ein einheitliches Maß hinsichtlich der mittleren Streuung und einem mittleren Offset zu bringen. Unter der Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate wird dann jedes zu untersuchende Spektrum auf das Mittelwertspektrum gefittet und korreliert. Das Mittelwertspektrum wird auch als Referenzspektrum angesehen, das durch Veränderung im Datensatz eine Neuberechnung erfordert. Somit können innere Zusammenhänge der eigentlichen chemischen und physikalischen Information besser dargestellt werden und die spätere Methode robuster gegenüber Störungen sein. Der Vorteil der MSC ist, dass das transformierte Spektrum in der Abbildung 4 dem originalen Spektrum sehr ähnlich ist und eine optische Interpretation erleichtert. Will man jedoch Partikelgrößen von Pulvern oder Granulaten untersuchen, ist die Durchführung dieser Datenvorverarbeitung nicht zu empfehlen, da in den Streueffekten die gewünschten Informationen stecken, die sonst entfernt werden.

2.2.6.4.2.3. 1. Ableitung – 1st. Der.

Auch durch die Ableitung der NIR-Spektren wird die Basislinienverschiebung entfernt und additive sowie multiplikative Störungen werden herausgerechnet [70-73]. Überlappende Banden werden besser aufgelöst und strukturiert, was jedoch auch zu einem Informationsverlust führen kann, da die Spektren nicht mehr ihre ursprüngliche Form haben. Dieser Informationsverlust wird durch die Polynomabschätzung beschrieben, da eine definierte Segmentbreite nach der Ableitung durch einen neuen abgeleiteten mittleren Datenpunkt beschrieben wird. Nach der Ableitung des mittleren Datenpunkts der definierten Segmentbreite, wird durch das Weiterücken des Segments ein neuer Datenpunkt definiert und abgeleitet.

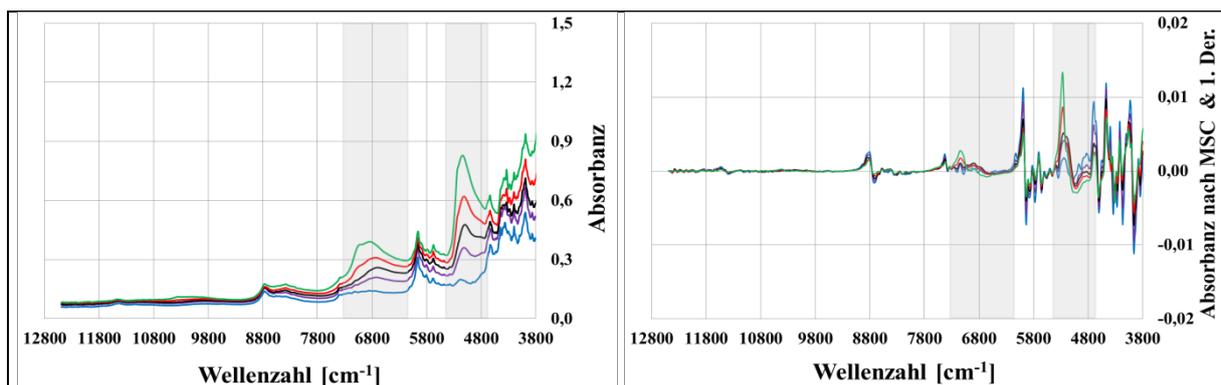


Abbildung 5: Unbehandelte (links) sowie mit MSC- und 1st.Der.-vorbehandelte (rechts) NIR-Spektren von NapSo-Granulaten mit unterschiedlichen Wassergehalten (0 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %). Die typischen Wasserbereiche der NIR-Spektren sind grau markiert.

Die 1st. Der. erfolgte nach Savitzky Golay und wurde mit dem Polynom 2. Ordnung und 17 Glättungspunkten bei der NIR-Wassergehaltsmethode durchgeführt. Die vorangeschaltete Glättung der Savitzky Golay Ableitung dient dazu, das unspezifische Rauschen zu reduzieren, da eine Ableitung nach der Differenzquotientenmethode ohne Glättung das Rauschen verstärken würde. Das

Signal-Rausch-Verhältnis wird somit verbessert und die NIR-Methoden werden robuster. Die Ableitung nach der ersten Ordnung zeigt genau an der Wellenlänge ein Minimum, an der das Originalspektrum ein Maximum hat (Abbildung 5). Die interessantesten Wellenlängen liegen nach der 1st. Der. immer an der Flanke, also am Maximum des Originalspektrums.

2.2.6.4.2.4. Kubelka-Munk-Umwandlung – KM-Umwandlung

Die KM-Umwandlung korreliert die Absorbanz mit der diffusen Reflexion der Proben, da sich während der Granulation die Partikelgrößen verändern. Bei der Vermessung von Festkörpern wird empfohlen, das Absorbanzspektrum oder das noch bessere KM-Spektrum zu verwenden, da die Transformation nach KM neben den Absorbanzeffekten auch die Streueffekte in Festkörpern versucht zu berücksichtigen [70, 71, 73, 87, 88]. Die bevorzugte, jedoch nicht häufig angewandte KM-Umwandlung eignet sich dafür besser, da die KM-Theorie Folgendes beschreibt: Ein eindringender Lichtstrahl wird an der Probe gebeugt, gebrochen, reflektiert oder absorbiert und verlässt die Probe unabhängig von der Partikelgröße als diffuses gestreutes Licht in Reflexionsrichtung. Diffus ist in diesem Zusammenhang als breite Winkelverteilung zu verstehen, da das Licht durch Beugung, Reflexion und Brechung in verschiedene Richtungen und somit unter verschiedenen Winkeln gestreut wird. Dies kommt zustande, indem in jeder Schichtebene der unendlich dicken Probe der einfallende Lichtstrahl durch Absorbanz und Reflexion abgeschwächt wird. Der daraus resultierende reflektierte Lichtstrahl erfährt erneut eine Absorbanz und Reflexion, wieso der entgegen gerichtete Austrittsstrahl an Intensität gewinnt. Treten nun unendlich viele Schichten auf, die wenig Licht absorbieren, wird der Reflexionswert des austretenden Lichts immer größer. Werden zusätzlich die Partikel und somit auch die Schichtdicken der Probe größer, dann wird der Eindringstrahl zusätzlich geschwächt und der Reflexionsstrahl verstärkt, wieso auch der Reflexionswert des Absorbanz- oder KM-Spektrums mit zunehmender Partikelgröße zunimmt. Für die Realisierung einer idealen Vermessung von Partikelgrößeninformationen sollte die Streuung der Partikel winkelnunabhängig, also isotrop, zufällig verteilt und kleiner als die Schichtdicke sein. Zusätzlich ermöglicht eine Probe mit verminderter oder fehlender Absorbanz, dass der Lichtstrahl viel tiefer in die unendlich dicke Probe und dessen Schichtdicken eindringen kann. Somit werden ausschließlich die Reflexion und die Verstärkung des Reflexionswerts des austretenden Lichtstrahls hervorgerufen. Prinzipiell muss jedoch immer die Streuung in einer Probe stärker sein als die Absorbanz, was mit den zwei folgenden Parametern beschrieben wird: (1) Absorbanzkoeffizient – K [cm^{-1}] und (2) Streukoeffizient – S [cm^{-1}].

Das Verhältnis aus K und S beschreibt die Struktur des Spektrums und kann messtechnisch bestimmt werden. Es gilt folgende Beziehung:

K = wahre Absorbanz – Absorbanzkoeffizient (chemische Absorbanz)

S = Streuung – Streukoeffizient

R = Reflexionswerte

$$\frac{K}{S} = \frac{(1-R_\infty)^2}{2R_\infty} \quad (\text{Gl. 3})$$

Wenn $K > S$ ist und das Verhältnis ca. 10 beträgt, wird sehr viel Licht von der Probe absorbiert, wieso nur wenig Licht für die Lichtstreuung zurückbleibt. Dies äußert sich in einem Absorbanzspektrum, mit sehr breiten und wenig strukturierten Banden. Ist das Verhältnis jedoch umgekehrt und die $K < S$, dann steht mehr Licht für die Streuung zu Verfügung, was sich in einem strukturierten Spektrum durch das Hervorheben weniger intensiver Banden äußert.

Durch die Anwendung der KM-Umwandlung bleibt die Information der Korngröße durch die Transformation im Aussehen der Spektren erhalten (Abbildung 6).

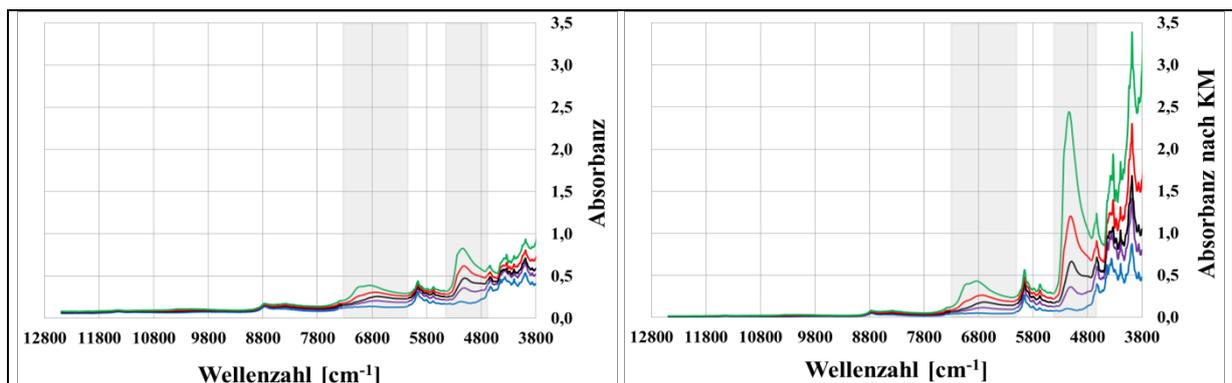


Abbildung 6: Unbehandelte (links) und KM-vorbehandelte (rechts) NIR-Spektren von NapSo-Granulaten mit unterschiedlichen Wassergehalten (0 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %). Die typischen Wasserbereiche der NIR-Spektren sind grau markiert.

2.2.6.4.3. Methodvalidierung

In der NIR-Methodenentwicklung stehen zwei Validierungsmethoden zur Verfügung, die interne Cross-Validierung und die externe Testset-Validierung. Beide Methoden dienen dazu, das korrelierte Modell hinsichtlich der Genauigkeit, Zuverlässigkeit und Robustheit der Vorhersagen von unabhängigen Proben zu bewerten [54, 71, 84]. Zusätzlich werden die resultierenden Statistik- und Regressionsparameter zur Bewertung herangezogen, die unter 2.2.6.4.4 erklärt werden. Beide Methoden werden nachfolgend kurz beschrieben.

2.2.6.4.3.1. Cross-Validierung – Interne Validierung

Die Cross-Validierung wird verwendet, wenn eine nur begrenzte Anzahl an Proben für die Kalibrierung zur Verfügung steht und ist kostengünstiger als die externe Validierung mit der Test-Set-Methode. Hierbei wird eine sogenannte leave-out Probenanzahl definiert, die während der Validierung nacheinander dem Kalibrationsdatensatz entnommen werden. Mit den restlichen Proben des Datensatzes wird ein vorläufiges Modell entwickelt, welches mit den leave-out Proben getestet wird. Anschließend werden die Proben dem Kalibrationsdatensatz wieder hinzugefügt und der Ablauf erfolgt mit weiteren unabhängigen Proben des Datensatzes, bis alle definierten leave-out Proben getestet wurden. Je kleiner die Zahl der leave-out Proben, desto mehr Informationen können der Methode entnommen werden. Die Definition der leave-out Proben kann zufällig oder systematisch erfolgen. Für die Entwicklung einer robusten und routinegeeigneten NIR-Methode ist dieses Verfahren nur bedingt geeignet, da eine wirkliche Validierung über eine externe Validierung erfolgen muss [71]. In der Routineproduktion werden auch neue, zeitlich unabhängige Proben vermessen und getestet, ohne dass die bestehende Methode durch die Herausnahme von Proben an Informationen verliert, da hier jede Probe sowohl an der Kalibrierung als auch an der Validierung teilnimmt. Schwierig ist es dann auch abzuschätzen, welche Proben einen wirklichen Ausreißer darstellen und ob diese dann als mögliche Einflussgröße definiert werden können, die in der Methode berücksichtigt werden muss. Aus diesen genannten Gründen wird auch häufig der tatsächliche Vorhersagefehler unterschätzt, da eine wirkliche externe Validierung die Methode dann deutlich verschlechtert. Aus diesem Grund wurde für die hier entwickelten NIR-Methoden die Testset-Validierung gewählt, die nachfolgend kurz beschrieben wird.

2.2.6.4.3.2. Testset Validierung – Externe Validierung

Bei der Testset-Validierung werden zwei Datensets gebildet, ein Kalibrationsdatenset und ein Validierungsdatenset [54, 71, 84]. Dies ist jedoch nur möglich, wenn die zur Verfügung stehende Probenanzahl ausreichend groß und repräsentativ ist. Bei der Definition der Proben, die für die Datensets verwendet werden sollen, ist darauf zu achten, dass das Kalibrationsdatenset wenn möglich eine größere Anzahl an Proben enthält, die über die Grenzen des eigentlichen Vorhersagebereichs hinausgeht. Anhand dieser Einstellung kann sichergestellt werden, dass die Vorhersagen des Testsets im kalibrierten Bereich der Methode zuverlässig erfolgen. Zusätzlich sollten beide Datensets sehr viele Proben aus zeitlich unabhängigen Chargen, mit allen möglichen Einflussgrößen enthalten. Dies ermöglicht die genaue Definition von Ausreißern, da der Fehler des möglichen Ausreißers dann nicht in allen Kalibrier- und Testsets auftreten wird und so genauer definiert werden kann. Mit dieser Methodik ist es jedoch möglich, den späteren Vorhersagefehler bei der Anwendung unter Routinebedingungen bzw. bei einer Validierung tatsächlich abzuschätzen.

2.2.6.4.4. Maßzahlen und grafische Überprüfung der Methoden

Im Rahmen der Methodenentwicklung muss die Güte und Qualität der entwickelten NIR-Methoden anhand der zur Verfügung gestellten Statistik- und Methodenparameter bewertet werden. Zusätzlich können auch grafische Überprüfungen herangezogen werden. Die für diese Arbeit wichtigsten Qualitätsparameter werden nachfolgend näher bewertet.

2.2.6.4.4.1. Faktorisierung

Mithilfe der Cross- oder Testset-Validierungen, die im Rahmen der PLS durchgeführt werden, können die sogenannten Faktoren, als Qualitätsmaßzahl für die Güte der Regression, abgeschätzt werden. Die geeignetste Anzahl an Faktoren lässt sich beispielsweise mit der Cross-Validierung bei der Methodenerstellung durch ein nachfolgendes und unabhängiges Testset abschätzen. Alternativ kann das Testset bei der Methodenerstellung direkt zur Abschätzung der richtigen Anzahl der Faktoren verwendet werden.

Die meisten Softwareanwendungen, so auch Unscrambler und OPUS, verlangen im Vorfeld die Definition einer maximalen Faktorenanzahl, die für diese Arbeit möglichst 10 nicht überschreiten sollte. Theoretisch kann sich auch eine höhere Anzahl an Faktoren für eine NIR-Methode eignen, wo beispielsweise mehreren Variablen gleichzeitig korreliert sind. Da jedoch beide NIR-Methoden dieser Arbeit jeweils auf eine Variable, Wassergehalt oder Partikelgröße, korreliert werden und möglicherweise durch weitere Einflüsse des Prozesses beeinflusst werden, sollten die Methoden möglichst nicht aus 10 Faktoren aufgebaut sein, um ein Under- und Overfitting zu vermeiden [70-73, 84]. Ein Underfitting kann auftreten, wenn die Faktorenanzahl zu klein gewählt wird und somit wichtige Informationen und Zusammenhänge nicht erfasst und berücksichtigt werden konnten. Dies erkennt man häufig an sehr hohen Vorhersagefehlern sowohl im Kalibrierungs- als auch im Testset. Man spricht auch von einem Kalibrier- bzw. Methodenfehler. Das Overfitting einer Methode beschreibt einen Schätzfehler, indem möglicherweise unspezifisches Rauschen erfasst und korreliert wird. Häufig erkennt man ein Overfitting daran, dass der Vorhersagefehler des Kalibrationssets im Vergleich zum Testset deutlich niedriger liegt. Dies kann daran liegen, dass mit zunehmender Anzahl an Faktoren die Restkalibrierungsvarianz immer weiter abnimmt und die Restvalidierungsvarianz nach Überschreitung des Minimums wieder zunimmt. Weiterhin ist zu sagen, dass die Restvalidierungsvarianz im Vergleich zur Restkalibrierungsvarianz langsamer abnimmt, wieso alle Güteparameter des Validierungsdatensets für die Bewertung der PLS-Regression und somit der NIR-Methode zu verwenden sind.

Jedoch ist es oft nicht eindeutig, wie viele Faktoren bzw. Komponenten ideal sind. Es sollten lieber kleinere Modelle gewählt werden, da weniger oft besser ist. Für die nachfolgenden PLS-Modelle wird

der Faktor ausgewählt, der einen möglichst niedrigen Wert des Root Mean Square Error of Validation (RMSEV) und ein Maximum in der erklärten Varianz der Validierung zeigt.

2.2.6.4.4.2. Mittlerer Vorhersagefehler – RMSE

Der mittlere Vorhersagefehler ist die Summe der Fehlerquadrate, der aus den vorhergesagten Werten und Referenzwerten gebildet wird, kurz gesagt, es wird die Wurzel aus der Quadratsumme der Residuen gezogen. Der Vorhersagefehler, der möglichst niedrig sein sollte, wird sowohl für das Kalibrations- als auch für das Testset berechnet und ermöglicht somit Rückschlüsse auf die richtige Faktorisierung [71]. Die Bezeichnungen lauten Root Mean Square Error of Calibration (RMSEC) für den Vorhersagefehler des Kalibrationssets und Root Mean Square Error of Validation (RMSEV) für das Testset und beschreiben die mittlere Abweichung der Messwerte von der Regressionsgeraden.

2.2.6.4.4.3. Bestimmtheitsmaß – R^2

Das Quadrat des Korrelationskoeffizienten wird als R^2 oder Bestimmtheitsmaß bezeichnet und beschreibt den Zusammenhang zwischen dem Kalibrations- und Testset und somit zwischen dem Referenzwert und dem vorhergesagten Wert [54, 70, 71]. Der R^2 sollte nach Möglichkeit für Feststoffanalysen bei $> 90\%$ sein, mit einer steil verlaufenden Ausgleichsgeraden und einer geringen Standardabweichung, da die Streuung der Datenpunkte um die Gerade gering ist [89]. Bei der Interpretation der Korrelationskoeffizienten, auch als Pearson Produkt-Moment-Korrelation bezeichnet, besagt die meistverwendete Faustregel nach Cohen (1988), dass ein Koeffizient von 0,3 als klein angesehen, ab ca. 0,5 als gut, während man ab ca. 0,8 von einer guten Korrelation spricht [71].

Eine Bewertung des R^2 als alleinige Zahl ist mit Vorsicht zu betrachten, da erst durch die Hinzunahme der Geradengleichung eine fundierte Bewertung erfolgen kann.

2.2.6.4.4.4. Regressionskoeffizienten

Mit den Regressionskoeffizienten können Zusammenhänge zur Regression und Korrelation beschrieben werden, die für das Kalibriermodell aus den Kalibrierdaten und für das Validiermodell aus den Validierdaten, z. B. dem Testset berechnet werden. Bei der Interpretation sind Werte mit einem hohen Regressionskoeffizienten nicht unmittelbar signifikant. Dies kann damit zusammenhängen, dass sowohl positive als auch negative Regressionskoeffizienten in bestimmten Wellenzahlbereichen gleichzeitig vorliegen und somit große Abweichungen für bestimmte Variablen existieren. Ist der Regressionskoeffizient jedoch groß und enthält ausschließlich positive oder negative Werte, so kann von einer Signifikanz in diesem Wellenzahlbereich ausgegangen werden [71].

2.2.6.4.4.5. Vorhersage vs. Referenz

Als grafische Darstellungen für die Beurteilung der Qualität einer Methode eignet sich die Darstellung der Vorhersagen vs. Referenz, indem die Vorhersagen auf der X-Achse und die Referenzwerte auf der Y-Achse dargestellt werden [54]. Tritt eine ideale Steigung von 1 ein, ist von einer vollständigen Übereinstimmung der Vorhersagen mit den Referenzwerten auszugehen.

2.2.6.4.4.6. Vorhersage

Unabhängig der zahlreichen Maßzahlen zur Bewertung der NIR-Methode, kann die geeignete Methode über die Validierung hinaus auf unbekannte und vor allem unabhängige Daten angewendet werden. Diese Art der Validierung ist abschließend notwendig um die NIR-Methode für den Einsatz in der Routineproduktion zu verwenden. Darüber hinaus dient diese Art der Überprüfung auch als Wartung der NIR-Methode, um die ordnungsgemäße Arbeitsweise der NIR-Methode zu überprüfen und zu bestätigen und die als ausreichend präzise und robust bewertete Methoden unter Routinebedingungen zur Vorhersage unbekannter Werte zu benutzen.

2.2.7. Statistische Tests

Alle beschriebenen und durchgeführten Tests im Rahmen der NIR-Methodenvalidierung werden mit den Analyse-Funktionen des Datenanalyse Tools von Excel und teilweise mit ergänzenden Berechnungen durchgeführt. Im Kapitel allgemeine Texte 5.3 der zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung gültigen Vorschrift der Ph. Eur. 8.5 (2015) sind die Grundlagen der statistischen Auswertung, auch bezugnehmend auf Varianzanalysen sowie F- und t-Tests aufgeführt.

2.2.7.1. Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)

Im Rahmen des Methodenvergleichs der entwickelten NIR-Methode mit der bisher verwendeten und validierten thermogravimetrischen Methode wird die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA – analysis of variance) zur Berechnung der Wiederhol- und Vergleichspräzision verwendet. Es wird die Varianz zwischen den Gruppen mit der Varianz innerhalb der Gruppen verglichen. Der Test kann als Verallgemeinerung des t-Tests angesehen werden, wenn mehr als zwei Gruppen verglichen werden. Wenn nur zwei Gruppen verglichen werden, ist die ANOVA mit dem t-Test vergleichbar.

2.2.7.2. Zwei-Stichproben F-Test

Bei dem Zwei-Stichproben F-Test zum Vergleich der Varianzen, der vor dem t-Test durchgeführt werden muss, werden die Varianzen der zwei Stichproben gegen eine Prüfgröße, den kritischen F-Wert überprüft. Ein Hypothesentest unterstützt bei der Untersuchung (Analyse) von

Stichproben/Kenngrößen, ob die entdeckten Unterschiede zufällig oder systematisch (d. h. nicht zufällig) sind.

$p(H_0) > \alpha$: mit der Nullhypothese H_0 weiterarbeiten

$p(H_0) \leq \alpha$: mit der Alternativhypothese H_1 weiterarbeiten

Das Ziehen einer Folgerung bezüglich einer Grundgesamtheit mit Hilfe von Informationen aus einer Stichprobe wird als statistische Schlussfolgerung bezeichnet.

2.2.7.3. Zwei-Stichproben t-Test

Der Zwei-Stichproben t-Test vergleicht, unter Berücksichtigung der Varianzen, die Mittelwerte von zwei Stichproben gegen eine Prüfgröße. Der Test verwendet die Standardabweichung der Stichprobe, um σ (die Standardabweichung der Grundgesamtheit) zu schätzen.

Da es sich beim t-Test wie beim F-Test um einen Hypothesentest handelt, ist das Vorgehen zur statistischen Schlussfolgerung beizubehalten.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Klassifizierung und Identifizierung der Hydrate von NapSo

Das für die Arzneimittelherstellung verwendete NapSo liegt kommerziell zumeist in seiner Anhydratform vor. Um zu bestätigen, dass das für diese Arbeit verwendete NapSo ebenfalls in der Anhydratform vorlag, wurde ein Trocknungsversuch durchgeführt. Von dem getrockneten NapSo sowie vom NapSo aus dem angelieferten Gebinde wurde der LOD per Moisture Analyzer HG 63-P bestimmt. Der in der Tabelle 12 dargestellte LOD unterscheidet sich nur geringfügig und schließt somit das Vorliegen einer anderen Hydratstufe in dem kommerziellen NapSo aus. Da für das Vorliegen einer bestimmten Hydratform immer ein bestimmter (Mindest-)Wassergehalt notwendig ist, kann bei einem LOD von 0,04 % nur das NapSo*0*H₂O zugeordnet werden. Die nächste Hydratform, das NapSo*1*H₂O, benötigt einen theoretischen Wassergehalt von 6,66 % und liegt vom analysierten Wassergehalt des kommerziellen NapSos, 0,17 %, weit entfernt [38].

Hydratform von NapSo	NapSo theoretischer Wassergehalt ^[38] [%]	NapSo getrocknet Wassergehalt [%]	NapSo kommerziell Wassergehalt [%]
NapSo*0*H ₂ O	0,00	0,04	0,17

Tabelle 12: LOD bestimmt mit dem Moisture Analyzer HG63 zum Vergleich des kommerziellen und getrockneten NapSos mit dem theoretischen Wassergehalt des NapSo*0*H₂O.

Um die experimentellen und tabellarischen Ergebnisse zusätzlich abzusichern, wurden Messungen per NIRS und XRPD durchgeführt und ausgewertet. In Abbildung-A 4 ist zu erkennen, dass im NIR-Spektrum keine Unterschiede zwischen dem getrockneten und unbehandelten NapSo zu erkennen sind.

Auch bei der Auswertung des XRPD-Diffraktogramms² in der Abbildung-A 4 sind keine Unterschiede zwischen dem kommerziellen und dem zusätzlich getrockneten NapSo zu erkennen. Alle Reflexe im XRPD-Diffraktogramm liegen deckungsgleich übereinander – Reflexposition und Intensität sind gleich. Es wurde somit die Vergleichbarkeit des über Phosphorpentoxid getrockneten NapSos und des kommerziell angelieferten NapSos bestätigt. Daraus resultiert, dass das NapSo ausschließlich in seiner wasserfreien Form angeliefert und als Anhydrat dem Prozess hinzugefügt wurde. Das NapSo*0*H₂O wurde bereits ausführlich in der Literatur beschrieben, weshalb nicht noch mal im Detail darauf eingegangen wird [90].

Mit Hilfe dieses Nachweises, dass das verwendete NapSo ausschließlich in seiner Anhydratform vorliegt, kann in Anlehnung an die aus der Literatur vorgegebenen Herstellungsvorschriften von einer

² Die XRPD-Daten wurden von der Bayer AG, Abteilung Engineering & Technology – Technology Development in 51368 Leverkusen, Deutschland aufgezeichnet.

erfolgreichen Hydratisierung des NapSoS ausgegangen werden. Zur Bestätigung wurden die hergestellten NapSo-Hydrate auf ihren Hydratstatus untersucht und identifiziert. Die häufigste und einfachste Methode ist die Bestimmung des LODs und der Vergleich mit den theoretischen Werten sowie mit den Werten aus der Literatur.

In der nachfolgenden Tabelle 13 sind die Werte des Wassergehalts als LOD im Vergleich zur Literatur dargestellt [38]. Der Wassergehalt wurde mit Hilfe des Moisture Analyzers HG63 bestimmt. Es wurde die gleiche Methode angewandt, die auch zur Messung der NapSo-Granulate verwendet wurde (2.2.3.4.2.). Es konnte nachgewiesen werden, dass die LODs der selbst hergestellten NapSo-Hydrate mit den LODs aus der Literatur übereinstimmen. Lediglich das NapSo*2*H₂O Typ I hat einen um ca. 1,5 % höheren LOD im Vergleich zur Literatur [38].

NapSo-Hydratformen	Theoretischer Wassergehalt ^[38] [%]	Wassergehalt in der Literatur ^[38] [%]	Wassergehalt dieser Arbeit (LOD) [%]
NapSo*0*H ₂ O	0,00	0,05 ± 0,01	0,2 ± 0,00
NapSo*1*H ₂ O	6,66	6,83 ± 0,29	6,8 ± 0,12
NapSo*2*H ₂ O Typ I	12,49	12,96 ± 0,66	14,7 ± 0,45
NapSo*2*H ₂ O Typ II	12,49	12,90 ± 0,04	12,3 ± 0,14
NapSo*4*H ₂ O	22,21	20,68 ± 0,48	20,6 ± 0,39

Tabelle 13: Klassifizierung der im Labormaßstab hergestellten NapSo-Hydrate anhand der Bestimmung des LODs (n = 3) sowie der Vergleich zu den Wassergehalten in der Literatur.

Eine Erklärung dafür könnte sein, dass abweichend von der Vorschrift [38] eine höhere Probenmenge zur Herstellung von NapSo*2*H₂O Typ I verwendet wurde. Zusätzlich kann es Unterschiede in der Handhabung während der Filtration und Trocknung gegeben haben – die Filtrationszeit unter Vakuum sowie das Abpressen des Filterkuchens sind nicht definiert. Ein weiterer und der vermutlich ausschlaggebendste Einflussfaktor ist die Trocknungszeit, da auch hier nur erwähnt wird, dass die Trocknung unter Raumbedingungen stattfinden soll. Üblicherweise finden Trocknungen im Labor unter einem Abzug statt, da hierdurch eine permanente Zirkulation die Luft ständig austauscht und die Feuchtigkeit abtransportiert wird. Daher sollte die Trocknungszeit sowie der Ort der Trocknung genauer definiert werden, weil sich hieraus vermutlich die Differenz zu den Literaturangaben ergab.

Einen weiteren Nachweis zu den Angaben in der Literatur liefert der Vergleich der XRPD-Reflexe. In der Abbildung-A 5 sind die XRPD-Diffraktogramme der NapSo-Hydrate zu erkennen, die alle charakteristischen Reflexlagen der einzelnen Hydratstufen zeigen. Eine beispielhafte Zuordnung der 2 θ Winkel aus der Literatur konnte die qualitative Zuordnung der im Labor hergestellten Hydrate dieser Arbeit bestätigen. Das NapSo*0*H₂O kann bei 18,5 2 θ [°] und 19,5 2 θ [°] eindeutig zugeordnet werden. Diese zwei Reflexe treten theoretisch auch bei NapSo*4*H₂O auf, sind jedoch nicht zu erkennen. NapSo*4*H₂O zeigt dafür den in der Literatur erwähnten Reflex bei 17,07 2 θ [°]. NapSo*2*H₂O Typ II kann bei 11,77 2 θ [°], 21,60 2 θ [°] und 24,36 2 θ [°] und NapSo*1*H₂O bei

12,69 2 θ [°], 18,26 2 θ [°], 20,95 2 θ [°], 22,90 2 θ [°] nachgewiesen werden [38]. Der in der Literatur häufig verwendete Bereich < 10 2 θ [°] zeigt auch in dieser Abbildung klare Zuordnungen der Hydrate. So zeigt NapSo*1*H₂O bei 8,32 2 θ [°] einen sehr prägnanten Reflex, der durch andere Reflexe nicht überlagert wird. NapSo*2*H₂O Typ II hat bei 7,93 2 θ [°] einen Reflex, der ebenfalls durch alle anderen Hydratstufen, jedoch nicht von NapSo*0*H₂O hervorgerufen wird. Bei 8,72 2 θ [°] hingegen zeigt das NapSo*0*H₂O einen einzelnen Reflex, der geringfügig vom NapSo*4*H₂O überlagert wird. Durch ganz gezielte Kombinationen können hier klare Zuordnungen der Hydrate getroffen werden. Kommen jedoch alle Phasen in einem Gemisch vor, so ist die qualitative Auswertung durch einen Pattern-Abgleich nicht möglich. Trotz einzelner charakteristischer Reflexe bestimmter Hydrate kann es aufgrund weiterer Beeinflussungen durch unterschiedliche Partikelgrößen und weiterer Einsatzstoffe zu zahlreichen Überlagerungen kommen, die eine Auswertung erschweren. Es kann somit bestätigt werden, dass alle gewünschten Hydratformen von NapSo im Labormaßstab hergestellt werden konnten und teilweise mit den Angaben aus der Literatur übereinstimmen [38]. Dies ermöglicht die Verwendung der in der Literatur zur Verfügung gestellten Einkristallstrukturen, um Granulate und Tabletten mit der Methode nach Rietveld unter der Anwendung der Spiking-Methode, mit externem Standard, quantitativ auszuwerten [63, 64]. Weiterhin können die im Labormaßstab hergestellten Hydrate für weitere technologische und spektroskopische Untersuchungen verwendet werden.

3.2. NIR-Methode zur Bestimmung des LODs

3.2.1. Bewertung der methodischen Vorversuche

Im Rahmen der methodischen Vorversuche konnte die für die NIR-Methode notwendige Datengrundlage an NapSo-Granulaten (2.2.2.3.2.1) hergestellt werden. In der Tabelle 14 werden die Ergebnisse der vier unterschiedlichen Granulationsansätze dargestellt, die alle möglichen Einflussfaktoren während der Granulation und somit in der NIR-Methode berücksichtigen.

Granulationsansatz	1	2	3	4
Rezeptur	Rezeptur 2	Rezeptur 2 + A	Rezeptur 2 + B	Rezeptur 2 + C
Wassergehalt nach SPRÜHEN III [%]	21,4	25,1	20,3	23,7
Wassergehalt nach TROCKNEN III [%]	5,6	5,2	4,4	4,3
Prozesszeit [min]	150	157	163	175
Partikelgröße nach TROCKNEN III				
d10 [μ m]	27,1	25,3	21,6	28,4
d50 [μ m]	127,8	139,1	107,9	138,8
d90 [μ m]	278,0	325,4	256,6	318,9

Tabelle 14: Granulationsrezepturen mit variablen CPPs und den resultierenden CQAs; Wassergehalt thermogravimetrisch bestimmt; Partikelgröße via Laserbeugung bestimmt.

Mit diesen Granulaten wurde im Rahmen der NIR-Datenerhebung die optische Dichte überprüft. Wäre die zu vermessende Probe, abhängig vom Befüllungsgrad der Vials, nicht optisch dicht genug, kann zu viel NIR-Licht durch die Probe hindurchgehen, nicht absorbiert und nicht reflektiert werden und somit falsche Ergebnisse erzeugen. Aus diesem Grund wurden die Füllstände der Granulate in den NIR-Vials sowie die Anzahl der Verdichtungen, in Abhängigkeit des Füllstands, untersucht (2.2.6.3.1).

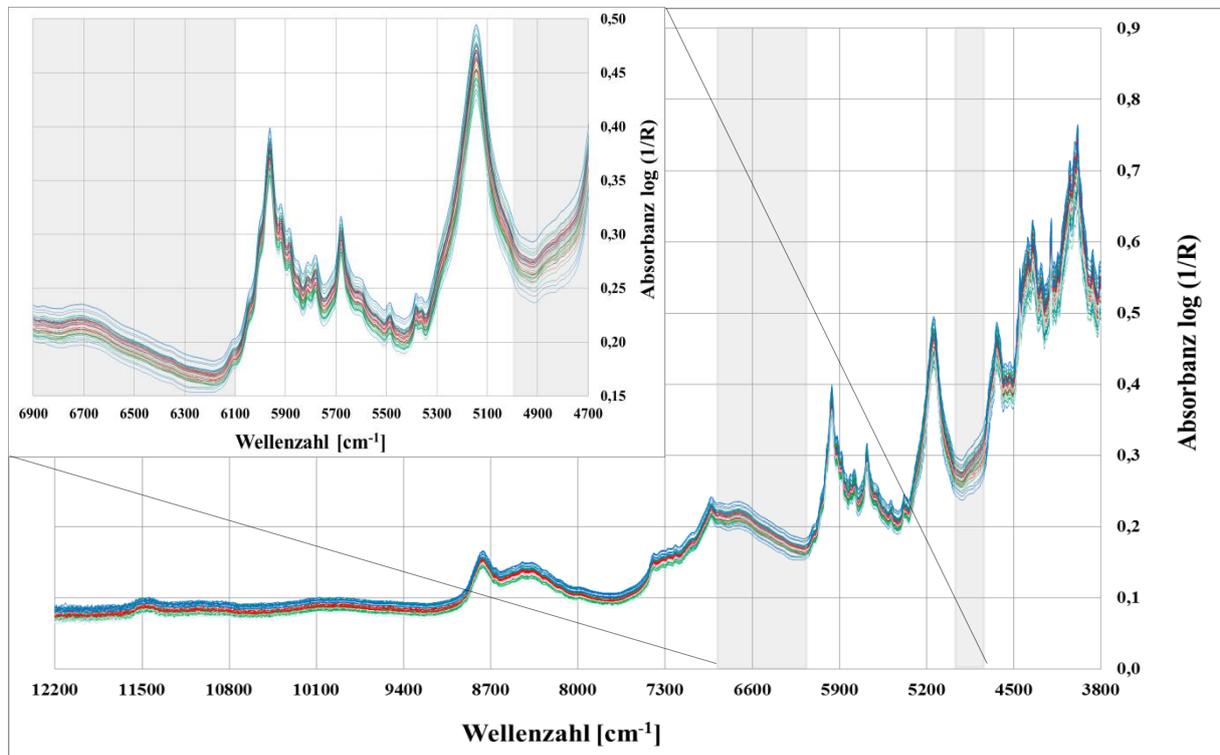


Abbildung 7: Einfluss der Verdichtung des Granulats, in Abhängigkeit vom Füllstand der Vials auf das nicht vorbehandelte NIR-Spektrum von NapSo-Granulaten – Füllungen: 1/4; 2/4; 3/4; 4/4.

In der Abbildung 7 und Abbildung 8 ist der Einfluss der Verdichtung des Granulats, in Abhängigkeit vom Füllstand dargestellt. In der Abbildung 7 ist zu erkennen, dass die grau markierten Bereiche von $4740 - 5000 \text{ cm}^{-1}$ sowie von $6100 - 6900 \text{ cm}^{-1}$ ohne spektrale Datenvorbehandlung die größten Basislinienverschiebungen zeigen. Auch nach der MSC-Anwendung – vergrößerter Bereich der Abbildung – sind die Bereiche mit großer Basislinienverschiebung noch klar zu erkennen, sodass in diesen Bereichen eine Korrelation mit den unterschiedlichen Füllständen und Stampfungen zu erwarten ist. Diese Bereiche der Basislinienverschiebungen könnten für die Entwicklung der NIR-Methode zur Bestimmung der Partikelgröße von Bedeutung sein, worauf im Kapitel 3.3 näher eingegangen wird. In diesem Zusammenhang sei zu erwähnen, dass diese für die NIR-Partikelgrößenmethode wichtigen spektralen Bereiche, die grau markiert wurden, eventuell auch für weitere NIR-Methodenentwicklung, unabhängig von den nichtsteroidalen Antirheumatika, angewandt werden können. Es ist jedoch zu beachten, dass die spektralen Messergebnisse von der zu vermessenden Probe, von dem NIR-Spektrometer, von der verwendeten Messmethode und vom

Probenhandling selber abhängig sind, die für jedes Produkt individuell zu betrachten und zu bewerten sind.

Für die Wassergehaltsmethode sind die auftretenden Basislinienverschiebungen in den Wasserbereichen Störgrößen, die mit entsprechenden Datenvorverarbeitungen herausgerechnet und entfernt werden müssen. Basislinienverschiebungen, die durch wellenlängenabhängige Streueffekte hervorgerufen werden, stellen bei der Untersuchung und Modellierung von Pulver und Granulaten einen Einflussfaktor dar und werden in der Literatur umfangreich diskutiert [54, 70-73, 84], weshalb die Datenvorbehandlungen der MSC und der 1st. Der. vielfach angewandt werden und nachfolgend auch in dieser Arbeit eingesetzt wird. Ergänzend kann bereits hier erwähnt werden, dass unabhängig vom „Cut-Off“ Bereich ab $< 4600 \text{ cm}^{-1}$ das Rauschen deutlich zunimmt und im Vergleich zur spektralen Information teilweise überwiegt. Auch im Bereich von ca. $12000 - 9200 \text{ cm}^{-1}$ werden kaum spektrale Informationen gemessen, sodass für die späteren Methodenentwicklungen der Wegfall dieser Bereiche zu berücksichtigen ist, um ausreichend präzise und robuste NIR-Methoden zu erhalten. Sowohl der „Cut-Off“ Bereich als auch die wenigen spektralen Informationen können ganz spezifische Erscheinungen bei diesem Produkt sowie bei dieser Messanordnung sein. Wenn andere Messanordnungen oder Produkte mittels NIRS untersucht werden, können sich die Spektralbereiche sowie die damit genutzten Informationen von den im Rahmen dieser Methodenentwicklung diskutierten Informationen der NapSo-Granulate unterscheiden, da selbst die Übertragung einer Methode auf ein Gerät eines anderen Herstellers nicht zuverlässig möglich ist.

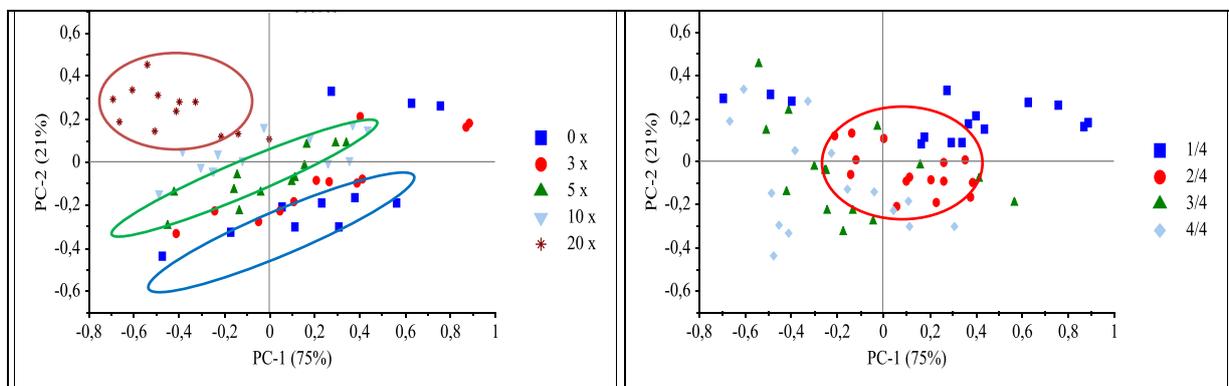


Abbildung 8: Crossvalidierte PCA der unterschiedlichen Verdichtungen der Granulate (links), in Abhängigkeit der Füllstände (rechts) der Vials, zusammengefasst und dargestellt im Score-Plot mit zwei PCs sowie im Wellenzahlbereich von $3800 - 12000 \text{ cm}^{-1}$ der nicht vorbehandelten Spektren.

Für die Beurteilung der Probenpräsentation werden die Score-Plots der Abbildung 8 verwendet. Die Score-Plots sind Teil der PCA, die im fast kompletten Wellenzahlbereich von $3800 - 12000 \text{ cm}^{-1}$, mit nur zwei PCs insgesamt 96 % der Daten beschreibt. Im linken Score-Plot, mit der Darstellung der Anzahl an Stampfungen ist zu erkennen, dass mehrere Gruppierungen vorgenommen werden können. Die Gruppen werden fast ausschließlich durch die PC-2, mit zunehmender Anzahl an Stampfungen von unterdurchschnittlich zu überdurchschnittlich beschrieben (blaue Ellipse – 0 x; grüne Ellipse –

5 x; braune Ellipse – 20 x). Die Messwerte der 20 Stampfungen hingegen befinden sich alle überdurchschnittlich auf PC-2. Da innerhalb der Gruppen große Streuungen bis zu 10 Stampfungen zu erkennen sind, ist ebenfalls die PC-1 zu einem geringen Anteil für die Erklärung und Unterscheidung der Gruppen verantwortlich. Bei der PC-1 streuen die Daten bei 0 – 10 Stampfungen innerhalb der Gruppe ebenfalls von unterdurchschnittlich bis überdurchschnittlich und nur bei 20 Stampfungen liegen alle Messpunkte unterdurchschnittlich auf PC-1. Daraus lässt sich ableiten, dass die Messpunkte bei 20 Stampfungen am besten beschrieben werden, weil diese ausschließlich unterdurchschnittlich auf PC-1 und überdurchschnittlich auf PC-2 liegen und eine deutlich geringere Streuung der Messwerte ergaben.

Die anderen Gruppen zeigen, dass eine geringere Anzahl an Stampfungen zur stärkeren Streuung der Messwerte zwischen den unterschiedlich befüllten Proben führt. Da jedoch das zwanzigmalige Stampfen der Probe nicht routinetauglich ist und es Unterschiede in der Stärke der Ausführung zwischen den Durchführenden gibt, wird daher die Füllmenge in Abhängigkeit der Anzahl an Stampfungen definiert. Im rechten Score-Plot ist zu erkennen, dass nur die halb vollen NIR-Vials die geringste Streuung – unabhängig von der Anzahl an Stampfungen – zeigen (rote Ellipse – 2/4 befüllt). Trotz dessen, dass alle Gruppen mit den unterschiedlichen Füllständen sowohl unter- als auch überdurchschnittlich auf PC-1 und PC-2 beschrieben werden, zeigen die Füllstände 1/4, 3/4 und 4/4 teilweise sehr große Streuungen zwischen den Proben. Da die Festlegung der Füllmenge der Vials besser standardisiert werden kann, als die Anzahl und Stärke der Stampfungen, ist die Festlegung der Befüllmenge zu bevorzugen, die jedoch zusätzlich durch eine Definition der Häufigkeit an Stampfungen abgesichert und vereinheitlicht werden muss. Da die halb vollen NIR-Vials mit der unterschiedlichen Anzahl an Stampfungen alle gleichmäßig um den Mittelpunkt des Score-Plots streuen, wird ein routinetaugliches dreimaliges Stampfen des halb vollen NIR-Vials definiert und vorgeschrieben. Repräsentative Proben sind die Grundvoraussetzung einer präzisen und robusten NIR-Methodenentwicklung. Das in diesem Abschnitt erklärte Verfahren, unterschiedliche Füllstände in den NIR-Vials mit einer unterschiedlichen Anzahl an Stampfungen des Granulats in den Vials zu kombinieren und zu vergleichen, hat bestätigt, dass dieses Vorgehen zielführend ist und auf andere NIR-Methodenentwicklungen angewandt werden kann. Es ist jedoch zu beachten, dass die optische Dichte, der Haupteinflussfaktor der zu untersuchenden Probe, maßgeblich dafür verantwortlich, wie voll das NIR-Vial sein muss. Die Anzahl der Stampfungen ist wiederum vom Partikelkollektiv abhängig und muss ebenfalls individuell bewertet werden. Aus diesem Grund sind abweichende Ergebnisse, bei einem Übertrag des Vorgehens auf eine andere Methode, mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich und müssen immer kritisch betrachtet werden.

Ergänzend sei hier zu erwähnen, dass eine Untersuchung des Abstandes der Probe zur Lichtquelle in dieser Arbeit nicht notwendig war, da die Maße der Vials sowie die Positionierung der Vials auf der Lichtquelle des NIRs unverändert blieben und die Proben-Vials durch einen Probenhalter immer im

gleichen Abstand zur Lichtquelle positioniert wurden. Bei einer möglichen Übertragung zur on-line Messung wäre jedoch diese Untersuchung, abhängig vom Messzubehör, durchzuführen und auszuwerten. Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass es bei on-line Messungen wichtig ist, die Spektrenreproduzierbarkeit sicherzustellen [54].

Mit der Bestätigung der optischen Dichte, verbunden mit der definierten Probenpräsentation der NapSo-Granulate, war es ebenfalls notwendig, den Temperatureinfluss auf die spektroskopischen Daten der NapSo-Granulate bei verschiedenen Wassergehalten zu untersuchen. Aus der Literatur sind Temperatureinflüsse auf das Wasserspektrum bekannt [91]. Auch wenn die Möglichkeit besteht, den Einfluss durch bestimmte Datenvorbehandlungen zu minimieren, sollte dies in der Methodenentwicklung berücksichtigt und betrachtet werden. Dabei lag der Fokus der at-line Methoden in der Endpunktbestimmung der Granulate, sodass im Spezifikationsbereich ein möglicher Messeinfluss am kritischsten zu bewerten ist.

Aus diesem Grund erfolgt die nachfolgende Auswertung zunächst mit spezifikationskonformem NapSo-Granulat in einem Temperaturbereich von 24 – 48 °C. Obwohl sich in der regulären Standardgranulation (Rezeptur 2) zum Erreichen des notwendigen und spezifizierten Wassergehalts eine finale Produkttemperatur von ca. 54 °C einstellt, wird eine maximale Produkttemperatur von 48 °C für die NIR-Methodenentwicklung als ausreichend betrachtet. Dies wird damit begründet, dass durch die Probenentnahme sowie der Probenpräsentation das Granulat mit einer deutlich kälteren Edelstahlschaufel und dem kalten NIR-Vial in Kontakt kommt und die Produkttemperatur des Granulats dadurch auf < 48 °C reduziert wird. Aus diesem Grund wird eine noch höhere Produkttemperatur nicht betrachtet.

In der Abbildung 9 wird der vermutete Temperatureinfluss bestätigt, da sich die NIR-Spektren durch eine Basislinienverschiebung sowie Drifts bei einem konstanten, spezifikationskonformen Wassergehalt verändern. Das Ausmaß der Temperaturbeeinflussung scheint gering zu sein, wird jedoch nachfolgend auch in Abhängigkeit veränderter Wassergehalte noch genauer untersucht. Es besteht die Möglichkeit, dass unterschiedliche Wassergehälte oder Hydrate, die durch unterschiedliche Kristallstrukturen beschrieben werden, einen weiteren Einfluss auf das Ausmaß dieser Beeinflussung haben.

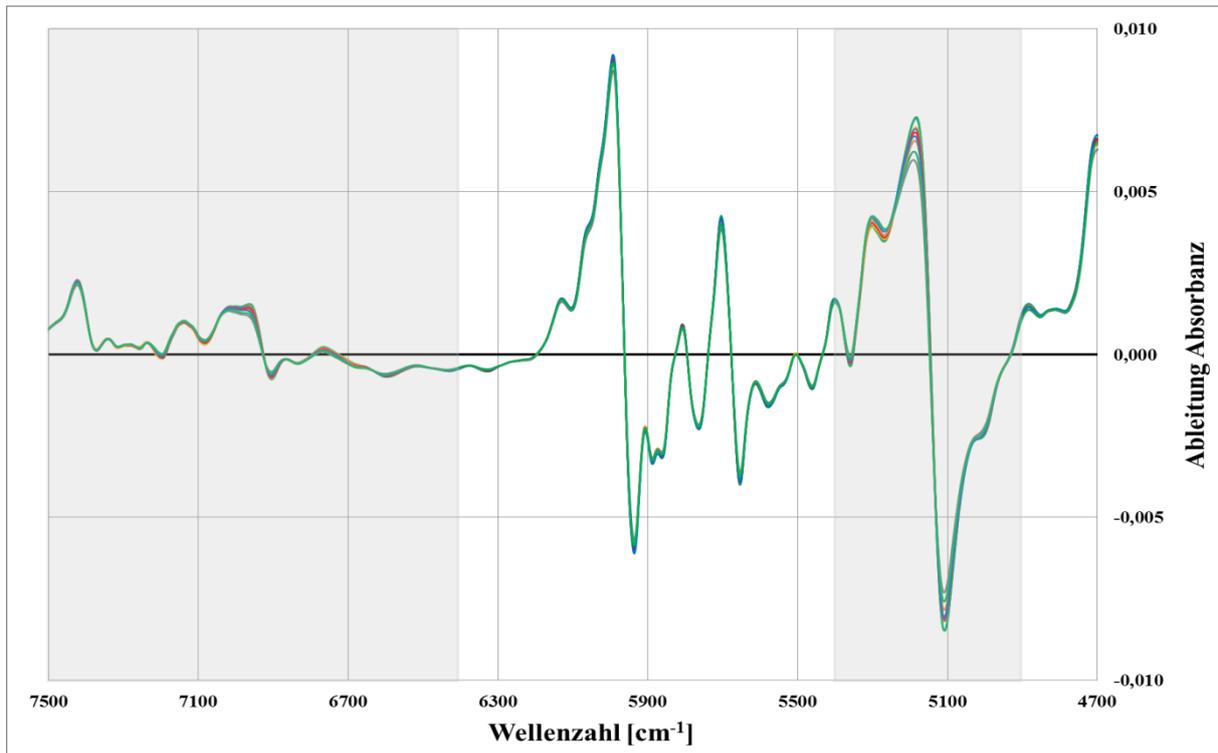


Abbildung 9: Einfluss der Produkttemperatur von ca. 24 °C bis 48 °C auf die MSC- und mit 1st. Der.-vorbehandelten NIR-Spektren bei einem spezifizierten Wassergehalt von ca. 4,5 – 6,4 % im NapSo-Granulat.

Trotz der nachgewiesenen Einflüsse auf die NIR-Daten kann durch eine einheitliche Probenpräsentation sowie durch die Berücksichtigung aller Produkttemperaturen eine robuste und ausreichend präzise NIR-Methode entwickelt werden. Unter Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren und der daraus resultierenden umfassenden NIR-Datengrundlage sind die notwendigen Referenzwerte von ebenso wichtiger Bedeutung und müssen entsprechend bewertet werden (2.2.3.4). Der Methodenvergleich der thermogravimetrischen Bestimmung mittels Moisture Analyzer HG 63-P sowie die Wassergehaltsbestimmung mittels Karl-Fischer-Titration wird in der Abbildung-A 6 dargestellt. Wie die grafische Auswertung bereits veranschaulicht, sind die Ergebnisse über den kompletten Granulationsprozess identisch und vergleichbar. Die Differenzen sind auf der Sekundärachse aufgetragen und bestätigen im Detail, dass die Übereinstimmung im Trocknungsprozess, bis hin zum Spezifikationsbereich mit einer maximalen Differenz von $\pm 0,1$ % gegeben ist. In den Sprühphasen treten größere Schwankungen auf, die im Bereich von $+0,2$ %/ $-0,4$ % liegen.

Die Auswertung bestätigt, dass beide Messwerte vergleichbare Ergebnisse liefern. Geringfügige Unterschiede zwischen den beiden Methoden werden hauptsächlich in den Sprühphasen sowie in TROCKNEN I erkannt, die vermutlich mit der zunehmenden Partikelgröße und der damit verbundenen inhomogenen Verteilung des Wassers im Granulat in Verbindung gebracht werden können. Unter Berücksichtigung des analytischen Aufwandes und der Vergleichbarkeit der Ergebnisse

sind die für die NIR-Methode notwendige Referenzwerte der Wassergehalte thermogravimetrisch mit dem Moisture Analyzer HG 63-P zu bestimmen. Obwohl geringe Unterschiede zu Beginn des Granulationsprozesses aufgetreten sind, liegt der Hauptanwendungsbereich der Methode in der Endpunktbestimmung, inklusive der informativen Wassergehaltsbestimmung während der Granulation. Anhand dieser Werte kann bestätigt werden, dass eine zuverlässige Referenzmethode verwendet wird, die es ermöglicht, richtige Referenzwerte für die Methodenentwicklung bereitzustellen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Genauigkeit einer NIR-Methode nur so gut sein kann, wie es die verwendete Referenzanalytik vorgibt. Dies konnte somit bestätigt werden. Für jede Probe NapSo-Granulat ist eine Doppelbestimmung durchzuführen.

Die Bewertung der methodischen Vorversuche hat gezeigt, dass repräsentative NIR-Spektren die Grundvoraussetzung für eine NIR-Methodenentwicklung sind und mit den richtigen Referenzwerten zu einer präzisen, robusten und validen NIR-Methode führen. Das in diesem Abschnitt beschriebene Vorgehen zur Untersuchung des Probenhandlings, der optischen Dichte, der Referenzwerte sowie zu weiteren möglichen Einflussfaktoren auf die NIR-Spektren hat gezeigt, dass dies ein Ansatz ist, der im Rahmen weiterer NIR-Methodenentwicklungen, auch auf andere Produkte angewandt werden kann. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass jede NIR-Methode für das zu untersuchende Produkt, den zu bestimmenden Parameter sowie für den betrachteten Prozess individuell entwickelt wird und zumeist ein empirisches Vorgehen, welches auf die NIR-Methode abgestimmt ist, zum Erfolg führen kann.

3.2.2. Einflussfaktoren auf die NIR-Methodenentwicklung

Zu Beginn jeder NIR-Methodenentwicklung wird die Visualisierung der zu untersuchenden Parameter bewertet. Im Rahmen der Wassergehaltsbestimmung wurden dafür NapSo-Granulate mit fünf verschiedenen Wassergehalten bei RT spektroskopisch untersucht und in der Abbildung 10 dargestellt.

Die Visualisierung der MSC-vorbehandelten NIR-Spektren der Abbildung 10 bestätigt die bereits häufig in der Literatur publizierte Machbarkeit der NIR-Wassergehaltsbestimmung in den Wellenzahlbereichen von $4900 - 5400 \text{ cm}^{-1}$ (Kombinationsschwingung des Wassers; grau markiert) und von $6400 - 7500 \text{ cm}^{-1}$ (1. Obertonschwingung des Wassers; grau markiert) [54, 70-73, 91]. Es ist zu erkennen, dass mit Zunahme des LODs auch die Absorbanzeinheiten der spektralen Daten zunehmen. Der Wellenzahlbereich um 10300 cm^{-1} (2. Obertonschwingung des Wassers) ist nur durch den Wassergehalt von 20 % zu erkennen und bestätigt bei NapSo einen wenig charakteristischen Bereich. Der vierte H_2O -Bereich bei ca. 13400 cm^{-1} wird mit dem Bruker MPA in diffuser Reflexion nicht erfasst. Weiterhin sind in den Bereichen $< 4900 \text{ cm}^{-1}$ ebenfalls Unterschiede im Zusammenhang mit den ansteigenden Wassergehalten spektral zu erkennen, jedoch wird dieser Bereich durch die CH_3 -Kombinationsschwingung stark überlagert, wieso dieser Wellenzahlbereich nicht zu favorisieren ist.

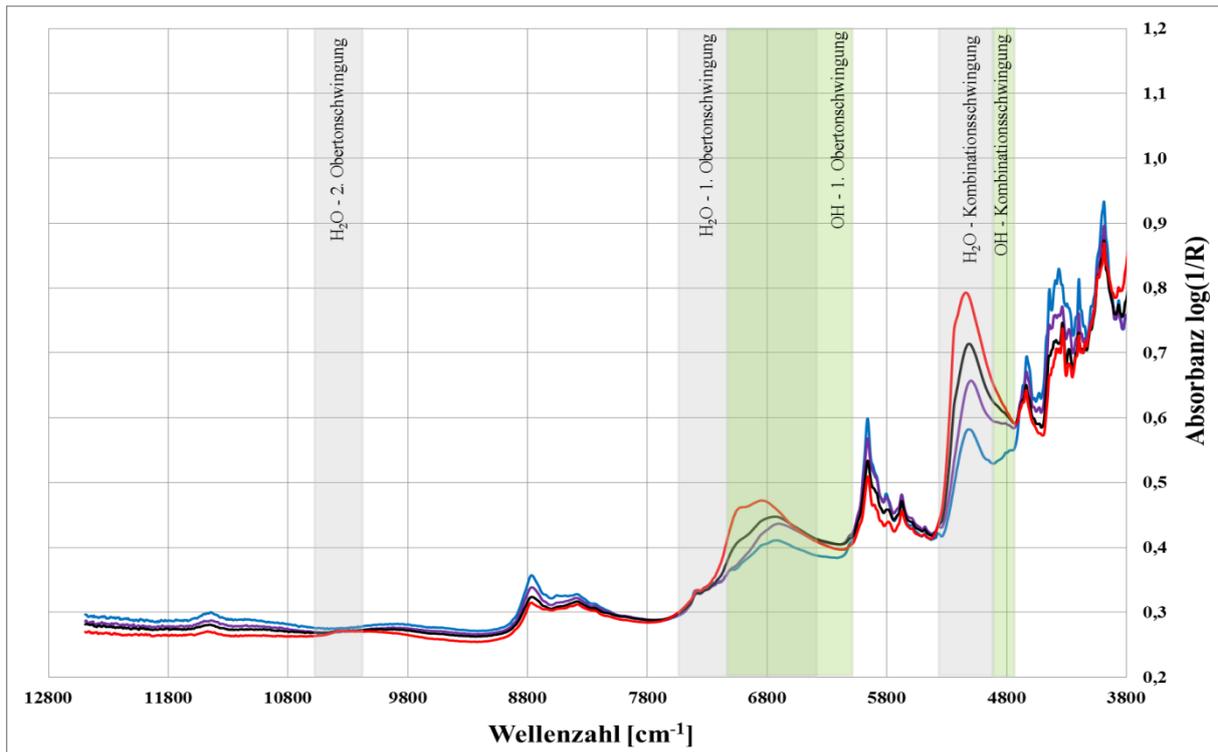


Abbildung 10: MSC-vorbehandelte NIR-Spektren von NapSo-Granulaten mit unterschiedlichen Wassergehalten (0 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %). Die typischen Wasserregionen der NIR-Spektren sind grau (H_2O -Kombination- und Obertonschwingung) und grün (OH-Kombination- und Obertonschwingung) markiert [54, 70-73, 91].

Zusätzlich konnte bereits unter 3.2.1 mit der Abbildung 7 nachgewiesen werden, dass in dem Bereich $< 4600 \text{ cm}^{-1}$ teilweise erhebliches Rauschen auftritt, wieso die visuell möglichen Zusammenhänge mit den Wassergehalten beeinflusst werden und keine eindeutige Proportionalität erkennbar ist. Zusätzlich kann erneut bestätigt werden, dass in dem Bereich $> 9200 \text{ cm}^{-1}$ kaum Informationen in den Spektren enthalten sind, wieso auch der teilweise Wegfall dieses Bereichs bei der Methodenentwicklung zu berücksichtigen ist.

Die in der Abbildung 10 gezeigten Bereiche des Wassers der verwendeten Granulate sind in Bezug zu den publizierten Hauptbereichen (grau markiert) geringfügig verschoben bzw. erweitert (grün markiert) [70, 71]. Für die im Rahmen dieser Arbeit eingemessenen NapSo-Granulate erstreckt sich der visuelle Bereich des Wassergehalts von ca. $4700 - 5400 \text{ cm}^{-1}$, der zur Kombinationsschwingung des Wassers um ca. 200 cm^{-1} , auf 4700 cm^{-1} erweitert ist sowie einen um ca. 300 cm^{-1} verschobenen Wellenzahlbereich von ca. $6150 - 7200 \text{ cm}^{-1}$ der 1. Obertonschwingung des Wassers. Diese zusätzlichen und erweiterten grünen Bereiche können möglicherweise durch OH-Kombinations- und Obertonschwingungen hervorgerufen werden, weshalb diese Bereiche ebenfalls von Interesse sind. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte zunächst die Machbarkeit der NIR-Methodenentwicklung zur Bestimmung des Wassergehalts während der NapSo-Granulation bestätigt werden. Zusätzlich konnten mit den hier gewonnenen Erkenntnissen zu den erweiterten und verschobenen Wellenzahlbereichen

die ersten Einstellungen zur Methodenentwicklung gewonnen und getroffen werden. Dieser erste Schritt ist nach dem Verfügbarmachen repräsentativer Proben die Grundvoraussetzung dafür, dass abgeschätzt werden kann, ob die gewünschten Informationen bereits sichtbar werden und eine Methodenentwicklung überhaupt möglich ist. Wenn dies der Fall sein sollte, dann können bereits in dieser ersten Phase wichtige spektrale Informationen herausgefiltert werden, die für die spätere Methodenentwicklung verwendet werden können.

Für die NIR-Methode zur Bestimmung des Wassergehalts der NapSo-Granulate wurden die NIR-Spektren zur Streulicht- und Basislinienkorrektur mit dem MSC-Werkzeug vorbehandelt. Da die Anwendung der MSC ausschließlich auf linearen Bereichen erfolgen muss, um die nichtlinearen Informationen nicht auf die linearen Bereiche zu übertragen, müssen vor der Anwendung die gewünschten Frequenzbereiche definiert werden. Dieses Vorgehen wird häufig nicht genau beachtet, da es selten im Detail beschrieben wird. Durch die im Vorfeld definierten visuell erkennbaren Wellenzahlbereiche des Wassers kann die Korrelation dieser linearen Bereiche abgeschätzt werden. Eine Bestätigung dieser Abschätzung sowie eine Vergleichbarkeit aller spektralen Daten der eingesetzten Chargen kann durch eine PCA erfolgen. Abbildung 11 veranschaulicht die gefitteten acht Chargen mit unterschiedlichen Wassergehalten im Score-Plot der PCA. Die spektralen Daten wurden im Rahmen der PCA im definierten Wellenzahlbereich von ca. 4624 – 9122 cm^{-1} crossvalidiert, da dieser Bereich neben den wichtigen Wellenzahlbereichen des Wassers kein spektrales Rauschen berücksichtigte. Die Spektren wurden zuvor mit der MSC und der 1st. Der. vorverarbeitet.

Es kann zunächst bestätigt werden, dass alle acht Chargen vergleichbar waren und zu 98 % mit den ersten beiden PCs erklärt werden konnten. PC-1 erklärt eindeutig die Varianz der unterschiedlichen Wassergehalte, da auf PC-1 die Scores im Laufe des Sprühprozesses überdurchschnittlich werden und sich analog zum Wassergehalt der Granulation verhalten. In den Trocknungsphasen wird das Granulat getrocknet und die Scores werden zunächst unterdurchschnittlich und ab TROCKNEN II wieder überdurchschnittlich. Jedoch können teilweise zwischen den gleichen Prozessphasen zusätzlich Unterscheidungen auf PC-2 getroffen werden, die nachfolgend untersucht wurden. Zur besseren Veranschaulichung dient die Untergliederung der einzelnen Prozessphasen, die sich in Sprühphasen, in TROCKNEN I und in TROCKNEN II/III unterscheiden lassen. Die Unterschiede in den Scores, in Abhängigkeit der Prozessphasen und der Wassergehalte lassen vermuten, dass diese durch die polymorphen und pseudopolymorphen Eigenschaften von NapSo verursacht werden. Somit wird bestätigt, dass sich die resultierenden Granulate trotz der unterschiedlichen Prozessparameter während der Granulation sehr ähnlich sind und somit zur Methodenentwicklung eingesetzt werden können.

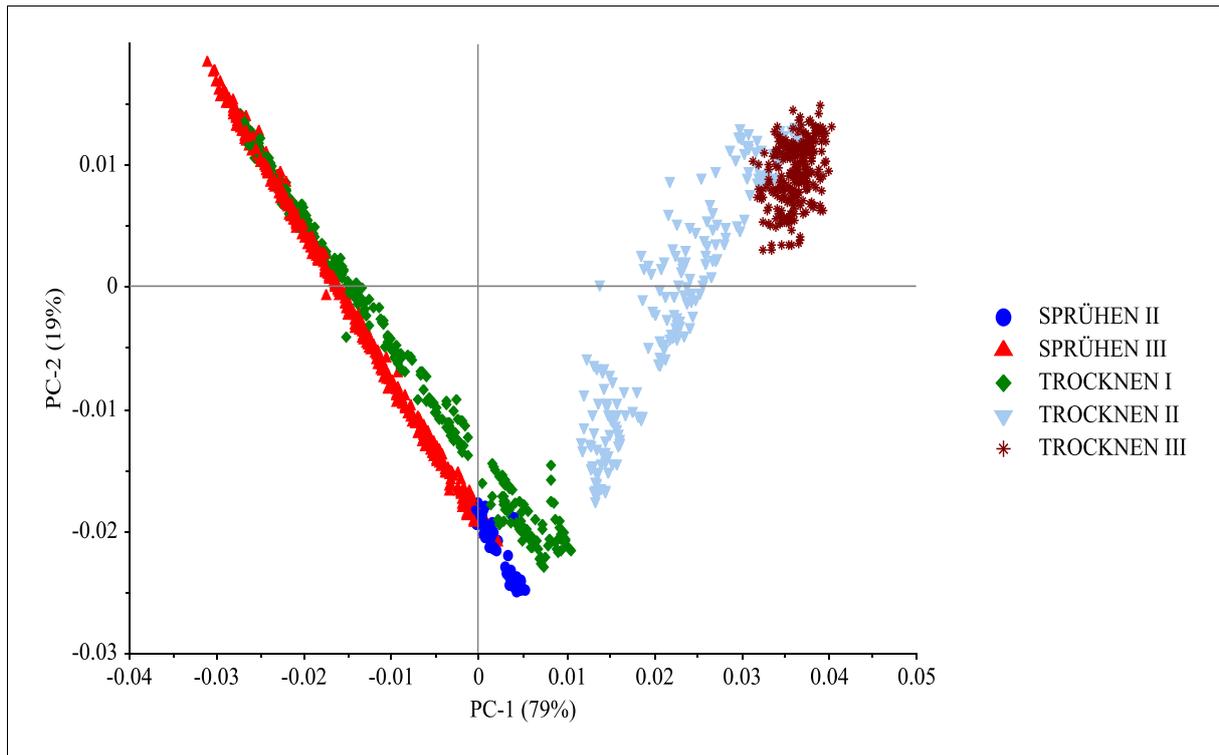


Abbildung 11: Score-Plot der PCA von acht spektralen Datensets mit unterschiedlichen Wassergehalten im Wellenzahlbereich $4624 - 9122 \text{ cm}^{-1}$ mit MSC- und 1st. Der.-vorverarbeiteten Spektren, unterteilt in die einzelnen Prozessphasen.

Die Plausibilität der Referenzwerte und die Richtigkeit und Anwendbarkeit bei der PLS-Modellentwicklung wurde geprüft. In Abbildung 12 ist beispielhaft ein PLS-Modell von unabhängigen NapSo-Granulaten, mit LODs von $> 22 \%$ dargestellt. Für das hier dargestellte PLS-Modell wurden unabhängige sowie mit MSC und 1st. Der. vorbehandelte spektrale Datensets mit den dazugehörigen LODs als Referenzwerte im Rahmen der Testset-Validierung gegeneinander verrechnet. Für das PLS-Modell wurde der ungefähre Wellenzahlbereich von $4624 - 9122 \text{ cm}^{-1}$ verwendet, der unspezifisches Rauschen sowie unwichtige Informationen abtrennt. Die ersten vier Faktoren zeigen, dass in den grau markierten Bereichen die Streuung und somit die Ungenauigkeit in den Vorhersagen zunimmt und stark von der fast linearen Korrelation der LODs $< 21 \%$ abweicht. Aus diesem Grund wird davon abgesehen, den Bereich $> 21 \%$ der LODs in der NIR-Methode zu berücksichtigen, da dieser Bereich ausschließlich informativ ist und die Methode zunehmend verschlechtern kann. Neben den LODs $> 21 \%$ zeigen die LODs $< 2 \%$ ein ähnliches Verhalten, wieso auch dieser Bereich für die spätere Methodenentwicklung nicht auszuwählen ist. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass der Hauptanwendungsbereich dieser NIR-Methode die Bestimmung des spezifizierten und registrierten LODs am Ende des Granulationsprozesses ist und die Prozessverfolgung über den kompletten Granulationsprozess ausschließlich zur informativen Datenerhebung erfolgen sollte. Aus diesem Grund werden jedoch die LODs unterhalb der geforderten Spezifikation als Referenzwerte bei der PLS-Regression zur Methodenentwicklung verwendet.

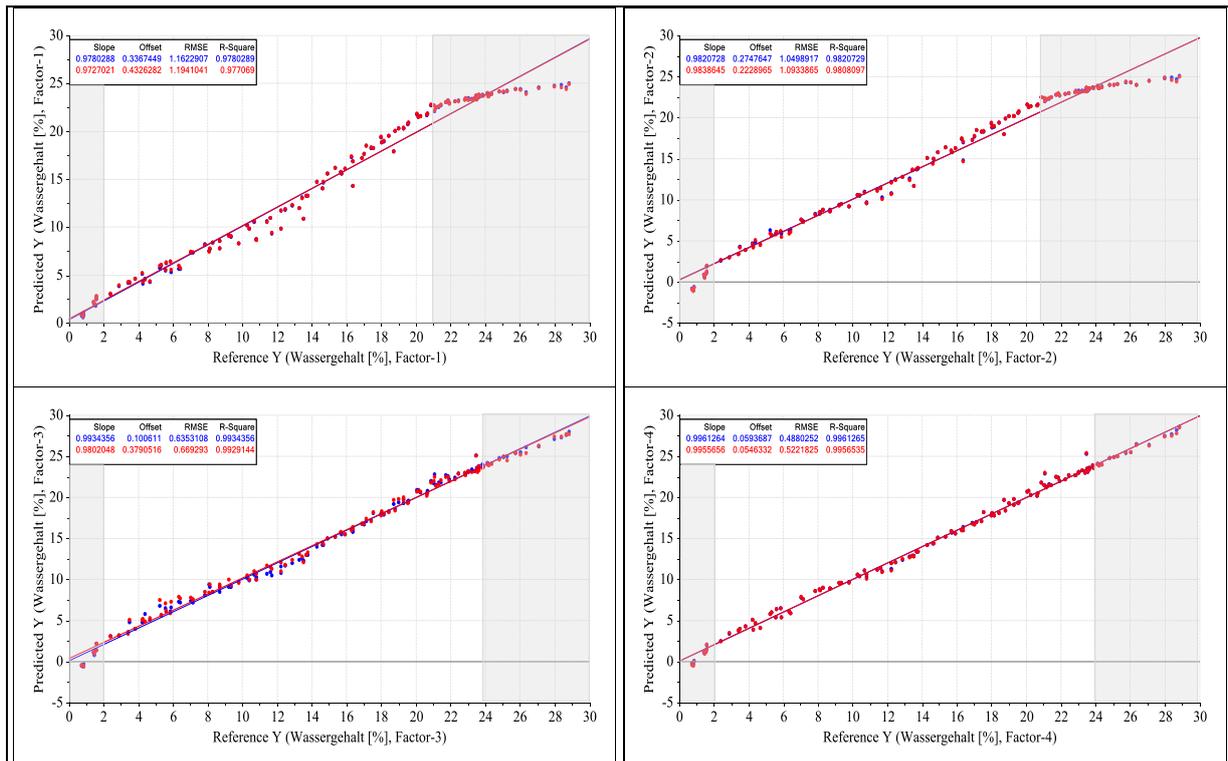


Abbildung 12: PLS-Regression der MSC- und 1 Der.-vorverarbeiteten Spektren von unabhängigen NapSo-Granulaten mit LODs von 1,5 – 29 % als Referenzwert, im Wellenzahlbereich von 4624 – 9122 cm^{-1} .

Um anschließend die referenzanalytischen Werte besser beurteilen zu können, werden vor jeder multivariaten Datenanalyse die gemessenen Zielgrößen auf ihre Normal- und Gleichverteilung sowie auf ihre symmetrische Verteilung geprüft. Werden Zielgrößen verwendet, die nicht gleichverteilt bzw. normalverteilt und symmetrisch verteilt vorliegen, werden häufig mehr Informationen durch höhere PCs benötigt, die zugleich schwer zu interpretieren sind. Um dieses Phänomen zu vermeiden, werden alle Referenzwerte der acht eingesetzten Chargen diesbezüglich überprüft. Der in der Abbildung-A 7 dargestellte Histogramm Plot bestätigt die Gleichverteilung der Referenzwerte als Zielgröße durch die Darstellung der Balken mit vergleichbaren Häufigkeiten, sodass es keine Präferenz der Zielgrößen gibt. Die approximierte Kurve zur Lage der Balken veranschaulicht die sogenannte Dichte der Normalverteilung (Normalverteilungskurve), die ebenfalls gegeben ist. Um eine robuste Endpunktmethode zu erstellen, werden im Bereich von 4,7 – 6,7 %, der den Spezifikationsbereich umfasst, die meisten Referenzwerte berücksichtigt, jedoch kann von keiner eindeutigen Präferenz ausgegangen werden. Alle anderen Werte sind annähernd gleichverteilt und decken den kompletten Wasserbereich der Granulation in der NIR-Methode ab.

Um das Ergebnis der Gleich- und Normalverteilung der Referenzwerte zu überprüfen, wird der in der Abbildung-A 8 dargestellte Box-Plot verwendet, da anhand des Plots ersichtlich wird, ob die Verteilung symmetrisch ist, ob es extreme Werte gibt und wie stark die Werte innerhalb der Messreihe streuen. Für die Bewertung dieser Häufigkeitsverteilung werden fünf wichtige Werte des Box-Plots

verwendet. Der graue und orange Bereich zwischen dem 1. und 3. Quartil beschreibt den Quartilsabstand, in den 50 % aller Messwerte hineinfallen. Die Whisker, die seitlich angrenzen, stellen die Verteilung der restlichen 50 % dar. Vergleichend zur Abbildung-A 7 wird ersichtlich, dass neben der Gleich- und Normalverteilung der Messwerte, auch eine symmetrische Verteilung vorliegt, da der Median fast mittig zwischen der grauen und orangefarbenen Box liegt. Die geringere Häufigkeit der LODs zwischen 7 – 11 % des Histogramm-Plots ist auch in der nicht exakt mittigen Lage des Medians im Box-Plot zu erkennen. Somit bestätigt sich, dass sich der komplette Bereich der Referenzwerte von 4,3 – 21,5 % aus der Abbildung-A 7 für die Korrelation und Methodenbildung sehr gut eignet, jedoch von weiteren Einflussfaktoren abhängig ist. Ergeben sich weitere Erkenntnisse, die das Entfernen definierter Proben verlangen, kann sich der Kalibrationsbereich noch mal verändern.

Diese umfangreiche Bewertung der zur Verfügung stehenden spektralen sowie referenzanalytischen Daten ist in der Literatur bzw. in den wissenschaftlichen Publikationen nicht üblich. Trotz der sehr genauen Bewertung der methodischen Vorversuche und der damit verbundenen Definition zum Probenhandling wird die in diesem Abschnitt durchgeführte Überprüfung der vollständig verwendeten Daten teilweise empfohlen [71]. Dieses Verfahren kann unabhängig von den häufig erwähnten individuellen und empirischen Methodenentwicklungen angewendet werden, ohne dass es einer Einschränkung bedarf.

Wie bereits unter 2.2.6.3.1 erwähnt wurde, wird die spektrale Information des Wassers immer durch Temperaturdifferenzen beeinflusst. Um diese Beeinflussung über den gesamten Granulationsverlauf, abhängig vom Wassergehalt, besser einschätzen und berücksichtigen zu können, wurden weitere Wassergehalte bei Temperaturen von 24 – 48 °C in 3 °C Schritten betrachtet.

Hierfür wurden die Spektren zunächst mit der MSC und anschließend mit der 1st. Der. vorbehandelt. Diese Kombination der Datenvorverarbeitungen wird auch abschließend für die NIR-Methodenentwicklung verwendet und bestätigt die in der Literatur beschriebenen Erkenntnisse zur Anwendbarkeit [54, 70-73, 84]. Die Abbildung 13 bestätigt die vom Wassergehalt abhängigen und teilweise erheblichen Temperatureinflüsse auf den spektralen Verlauf. Zur Auswertung werden die Spektralbereiche aus der Literatur (grau hinterlegt) [70, 71] sowie die erweiterten bzw. verschobenen Spektralbereiche dieser Arbeit (grün hinterlegt) betrachtet. Der größte Einfluss ist bei einem Wassergehalt von ca. 3 % in SPRÜHEN I zu erkennen. Mit zunehmender Produkttemperatur ist der spektrale Verlauf bei 3 % in SPRÜHEN I mit den Spektren vergleichbar, die bei ca. 5,5 % nach TROCKNEN III aufgenommen wurden. Dies könnte dazu führen, dass die Vorhersagen des LODs zu niedrig sind, da der spektrale Vergleich, abhängig von der Temperatur, ein gleiches Spektrum erkennt, obwohl unterschiedliche Referenzwerte hinterlegt sind. Weiterhin ist zu erkennen, dass mit zunehmendem Wassergehalt der Temperatureinfluss abnimmt und fast vernachlässigt werden kann. So sind bei einem maximalen Wassergehalt von ca. 21 % kaum Basislinienverschiebungen und Shifts zu

erkennen. Bei den niedrigeren Wassergehalten, sowohl in den Sprühphasen als auch in den Trocknungsphasen, sind dann wieder größere Basislinienverschiebungen und Shifts sichtbar, die jedoch nicht mit den bereits beschriebenen Temperatureinflüssen bei einem LOD von ca. 3 % im SPRÜHEN I vergleichbar sind. Aus diesem Grund wird angeraten, den Bereich < 12 % der Sprühphasen nicht mit in die NIR-Methodenentwicklung einzubeziehen, da so die Vorhersagen des Endpunktes der Granulation unpräzise und nicht robust genug werden.

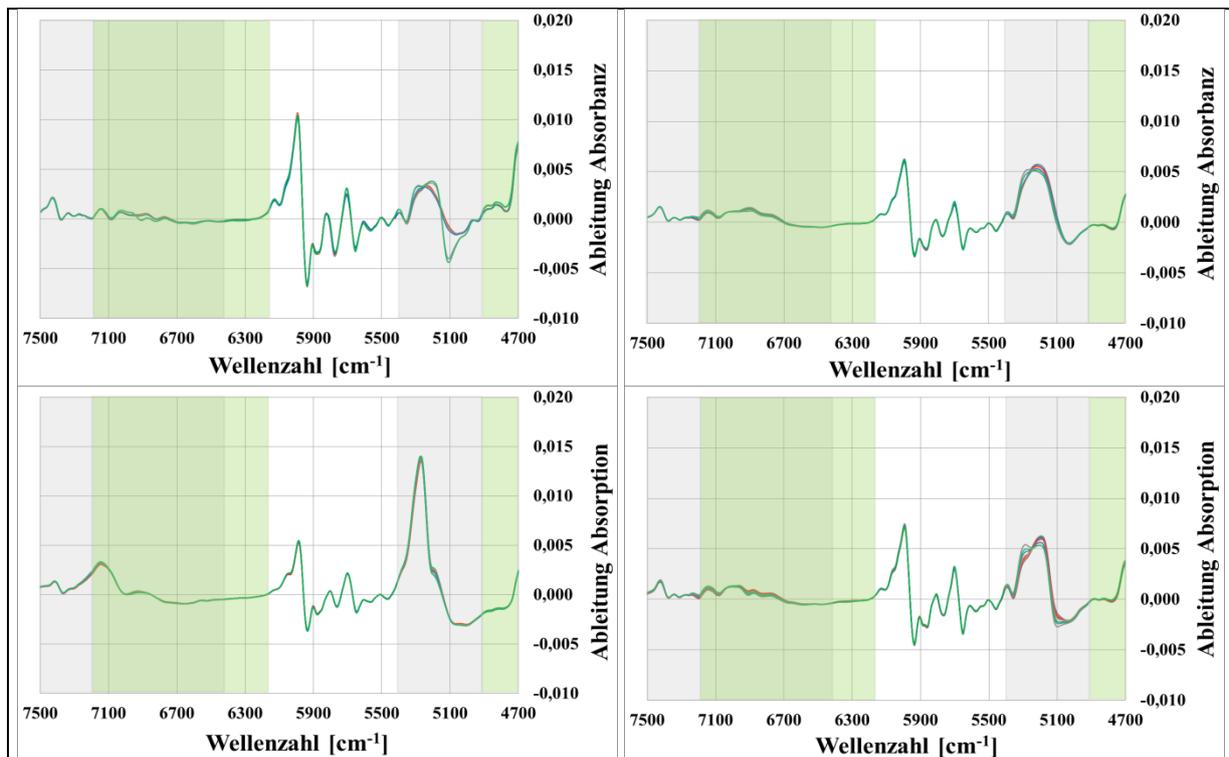


Abbildung 13: NapSo-Granulat mit 3 % Wasser in SPRÜHEN I (links oben), mit 12 % Wasser in SPRÜHEN II (rechts oben), mit 21 % nach SPRÜHEN III (links unten) und 10 % nach TROCKNEN II (rechts unten) unter Berücksichtigung unterschiedlicher Produkttemperaturen von 24 – 48 °C der MSC- und 1st. Der.-vorverarbeiteten Spektren.

Weiterhin ist zu erkennen, dass die spektralen Informationen der NapSo-Granulate sowohl in den Wellenzahlbereichen aus der Literatur als auch in den erweiterten OH-Wellenzahlbereichen durch wechselnde Produkttemperaturen beeinflusst werden. Obwohl durch die MSC-Vorbehandlung nur die in der Literatur beschriebenen Wellenzahlbereiche des Wassers hervorgehoben werden, konnten ergänzend mit der 1st. Der. die kompletten Informationen des Wassers berücksichtigt werden (Abbildung 13). Die spektrale Information des Wassers ist teilweise vollständig in den markierten Bereichen zu sehen, sowohl in den grauen als auch in den grün markierten Bereichen, mit unterschiedlich starken Einflüssen. Aus diesem Grund sollten beide bzw. die sich überschneidenden Wellenzahlbereiche während der Methodenentwicklung betrachtet und berücksichtigt werden. Von entscheidender Bedeutung ist die richtige Auswahl der Wellenzahlbereiche bei der MSC-Anwendung, da im Vorfeld die nichtlinearen Bereiche von den linearen Bereichen abgetrennt werden müssen.

Anderenfalls werden die nicht linearen Bereiche auf die linearen Bereiche übertragen und verschlechtern die Regression bzw. Korrelation. In einem ersten Schritt vor der MSC-Anwendung sind somit die komplett markierten Wasserbereiche, grau und grün hinterlegt, genau zu definieren, zu selektieren und zu verwenden. Anhand weiterer Statistikparameter, wie z. B. den Regressionskoeffizienten, konnten dann nicht gut korrelierende Wellenzahlbereiche schrittweise entfernt werden.

Zusätzlich fällt auf, dass sich unabhängig von den Produkttemperaturen der spektrale Verlauf bei ca. 21 % nach SPRÜHEN III und bei ca. 5,5 % nach der letzten Trocknungsphase von den anderen Wassergehalten unterscheidet. Es sind drei unterschiedliche Hauptformen der Wasserbanden erkennbar, die mit den unterschiedlichen Wassergehalten korrelieren. Ein Ansatzpunkt sind die polymorphen und pseudopolymorphen Eigenschaften von NapSo, da in Abhängigkeit des Wassergehalts und der Temperatur vier unterschiedliche Hydratformen gebildet werden können. Die Hydratformen von NapSo wurden bereits mittels der NIRS und PCA untersucht [28]. Das Ergebnis war die eindeutige Unterscheidung der im Labormaßstab hergestellten Hydrate im NIR-Spektrum. Auf dieser Grundlage werden ebenfalls alle im Labor hergestellten Hydrate (2.2.1) im NIR-Spektrum dargestellt und mit den Spektren der NapSo-Granulate der Abbildung 13 verglichen.

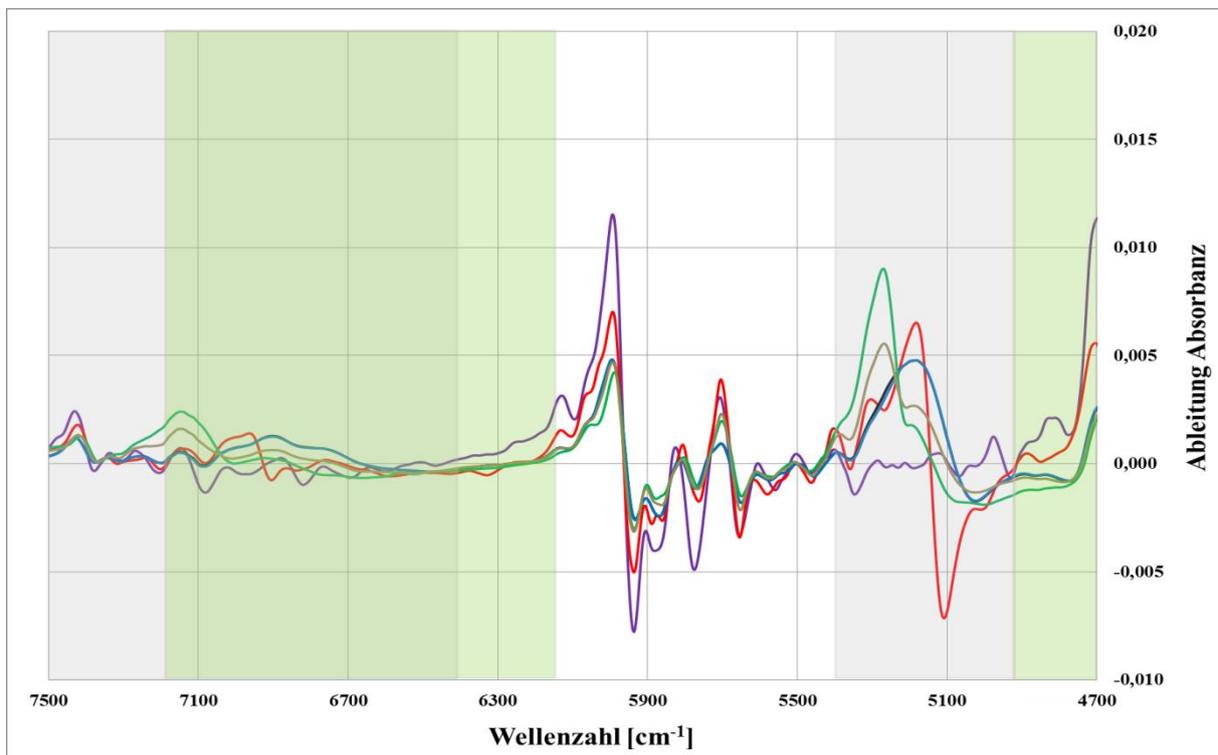


Abbildung 14: NIR-Spektrum von $\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ I, $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II, $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II, $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 : 50, w/w), vorbehandelt mit MSC und der 1st. Der.

Die NIR-Spektren der Hydrate konnten durch ihre Änderung in der Form und Intensität unterschieden werden. In den zwei Wasserbereichen der Abbildung 14 sind vergleichbare Peakformen wie in der Abbildung 13 zu erkennen, da die Hydratbildung im Zusammenhang mit unterschiedlichen Wassergehalten steht. Eine klare Zuordnung ist im Bereich von $4700 - 5400 \text{ cm}^{-1}$ möglich. Die Spektren vom NapSo-Granulat sind bei einem LOD von ca. 3 % in SPRÜHEN I, bei einem LOD von ca. 12 % in SPRÜHEN II und bei einem LOD von ca. 10 % in TROCKNEN II mit der spektralen Form von $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ aus der Abbildung 14 vergleichbar. Die in der Abbildung 13 gezeigte Peakform der Spektren bei einem LOD von ca. 21 % nach SPRÜHEN III, ist wiederum mit der Form vom $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ aus der Abbildung 14 vergleichbar und kann als dieses identifiziert werden. Die dritte Form, bereits in der Abbildung 9 dargestellt, ist mit dem $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ vergleichbar. Anhand dieser Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der Spektren mit einem LOD von ca. 3 % in SPRÜHEN I wird vermutet, dass mit zunehmender Produkttemperatur in SPRÜHEN I spektral ein Phasenübergang von $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zu $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ zu erkennen ist, der je nach Produkttemperatur zu einer falschen Korrelation und letztlich zu einer falschen Vorhersage führen kann. Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung der bevorzugten Endpunktbestimmung der NIR-Methode, werden die Daten < 12 % von SPRÜHEN I nicht in die NIR-Methodenentwicklung einbezogen. Somit konnte erneut bestätigt werden, dass die unterschiedlichen Hydrate und somit auch unterschiedliche Kristallstrukturen im NIR-Spektrum zu erkennen sind und bei der NIR-Methodenentwicklung zur Bestimmung des Wassergehalts von NapSo-Granulaten berücksichtigt werden müssen.

Diese Untersuchung bestätigt die bereits erwähnte Temperaturbeeinflussung in Abhängigkeit des Wassergehalts sowie weiterer kristallografischer Eigenschaften. Somit konnte bestätigt werden, dass bei den NIR-Untersuchungen zum Wassergehalt neben wechselnden Produkt- und Umgebungstemperaturen auch weitere polymorphe oder pseudopolymorphe Eigenschaften von Hydraten betrachtet werden müssen. Aus diesem Grund wird auf der Grundlage der Erkenntnisse dieser Arbeit, über die Anwendung bei den nichtsteroidalen Antirheumatika hinaus, die Anwendung dieser Maßnahmen empfohlen, da somit Rückschlüsse auf eventuelle Einschränkungen und Ungenauigkeiten während der Methodenentwicklung gezogen werden können.

Das in der Abbildung 14 dargestellte braune Spektrum ist eine 1:1 (w/w) Mischung aus $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II und $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, um auch die Möglichkeit einer quantitativen Auswertung zu bestätigen. Das NIR-Spektrum dieser Mischung nimmt eine Form an, die sowohl in der Position und in der Intensität ein Mischungsspektrum von $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II und $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ darstellt. Dies bildet die Grundlage und einen möglichen Ausblick, die quantitative Bestimmung der NapSo-Hydrate mit Hilfe der NIRS zu untersuchen.

Weiterhin konnte bestätigt werden, dass die qualitativen Informationen der Hydrate durch die Veränderung der Spektrenform sowie die quantitativen Informationen durch die Veränderung der

Peakintensität per NIRS in einer Methode dargestellt werden können. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, beide Eigenschaften der NapSo-Hydrate, sowohl qualitative als auch quantitative, in einer Methode zu verarbeiten, um die Prozessüberwachung noch effizienter zu gestalten.

3.2.3. Aufbau des Regressionsmodells

Für die Entwicklung einer robusten und routinefähigen NIR-Methode wurden zwei unabhängige Datensätze verwendet: ein Kalibrierungsset mit 937 Spektren von vier unabhängigen NapSo-Granulationschargen und ein Testset mit 479 Spektren, von weiteren vier zeitlich unabhängigen NapSo-Granulationschargen. Dieses Vorgehen beschreibt die Testset-Validierung, da für diese Methode eine ausreichend große und repräsentative Datenmenge zur Verfügung stand. Eine Mindestmenge an spektralen Daten wird nicht vorgeschrieben, eher ist darauf zu achten, dass das verwendete Datenset sämtliche auftretende Einflussfaktoren berücksichtigt.

Der Umfang an spektralen Daten resultierte durch die engmaschige Probenentnahme aus dem Granulator sowie durch die Berücksichtigung der unterschiedlichen Produkttemperatur der Granulate. Von jedem Granulat wurden bei neun verschiedenen Produkttemperaturen NIR-Spektren aufgezeichnet. Der Unterschied des Probenumfangs zwischen dem Kalibrierungsset und dem Testset ist darin begründet, dass die Variablen des Kalibrierungssets immer über die Grenzen der Variablen des Testsets hinausgehen sollten. Dazu zählt die Erweiterung des Vorhersagebereichs über die Grenzen des spezifizierten Endpunkts des Granulationsprozesses hinaus. Eine Erweiterung des Vorhersagebereichs über den maximalen LOD von $> 21\%$ hinaus wurde in der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs nicht berücksichtigt, da durch die Referenzwerte $> 21\%$ die lineare Korrelation zu den Werten $< 21\%$ verletzt wurde und sich somit die Genauigkeit der NIR-Methode verschlechtern würde (Abbildung 12).

Eine weitere Begründung für die unterschiedliche Anzahl der Proben je Granulation ist die zeitliche Regelung der Probenentnahme, da Proben, in Abhängigkeit der Prozesszeiten, zu immer unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen wurden. Somit konnte jedoch sichergestellt werden, dass der IST-Zustand von jeder Prozessphase der Granulation in der NIR-Methode berücksichtigt werden konnte, es jedoch Unterschiede in der Anzahl der Proben der jeweiligen Datensets gab.

Weiterhin wurden alle Proben von $0 - 12\%$ während der ersten Sprühphase entfernt. Im Rahmen der Bewertung möglicher Einflussfaktoren konnte nachgewiesen werden, dass im NIR-Spektrum bei niedrigen LODs in SPRÜHEN I Hydratphasenübergänge zu erkennen waren, die aufgrund von unterschiedlichen Produkttemperaturen hervorgerufen wurden. Aus dem NIR-Spektrum des NapSo*2*H₂O wurde bei einer ausreichend hohen Produkttemperatur von $> 40\text{ °C}$ das NIR-Spektrum des NapSo*1*H₂O gebildet. Durch die Änderung des spektralen Verlaufs kann es während der Methodenentwicklung zu falschen Korrelationen kommen, die in den anschließenden Vorhersagen bei

niedrigen LODs zu falschen oder schlechteren Ergebnissen führen können. Da die NIR-Methode als Endpunktmethode, zur sehr genauen Vorhersage am Ende der Granulation bei niedrigen LODs verwendet werden soll, müssen möglichst alle Daten von der letzten Trocknungsphase in der Methode enthalten sein, die nicht durch andere Variablen beeinflusst werden. Aus diesem Grund sind die spektralen Daten < 12 % aus SPRÜHEN I für den Zweck der NIR-Methodenentwicklung von geringerer Bedeutung und konnten aus dem Datenset entfernt werden.

Das Kalibrationsset und das Testset wurden nachfolgend unter Berücksichtigung der bisherigen Erkenntnisse im Rahmen der Testset-Validierung mit den dazugehörigen Referenzwerten der LODs verrechnet. Hierfür wurde die PLS-Regression mit dem NIPALS-Algorithmus verwendet. Zuvor wurden die spektralen Daten mit der MSC und anschließend mit der 1st. Der. vorverarbeitet. Eine Unterscheidung zwischen linearen und nicht linearen Frequenzbereichen konnte zunächst noch nicht getroffen werden. Aus diesem Grund wurde der komplette Spektrenbereich von 3600 – 12000 cm^{-1} zur ersten Methodenerstellung herangezogen.

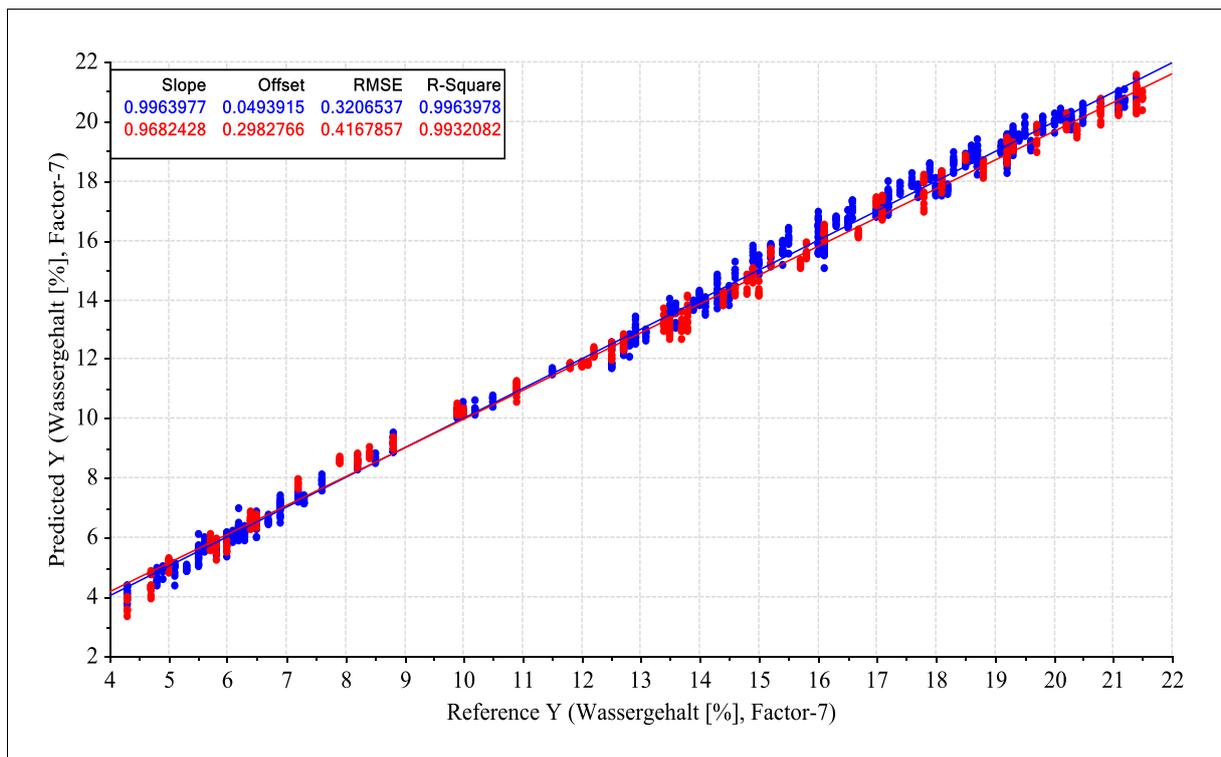


Abbildung 15: Kalibrierungs- und Validierungslinie der NM-NIR-Regression mit MSC- und 1st. Der.-vorbehandelte NIR-Spektren zur Bestimmung des LODs von NapSo-Granulaten im Wellenzahlbereich von 3600 – 12000 cm^{-1} .

Die Anzahl an Faktoren wird zunächst auf sieben festgesetzt, da bis zum Faktor-7 die RMSE-Werte der Kalibrierungs- und Validierungssets stetig abnehmen und erst ab Faktor-8 eine Stagnierung eintritt.

Die RMSE-Werte der nicht modifizierten (NM) NIR-Methode liegen bei Faktor-7 für das Kalibrationsset bei 0,32 % und für das Test- bzw. Validierungsset bei 0,42 %. Dies ist der

durchschnittliche Vorhersagefehler über den fast kompletten Verlauf der Granulation, der Bereiche enthält, die sich in der Güte der Vorhersagen unterscheiden können.

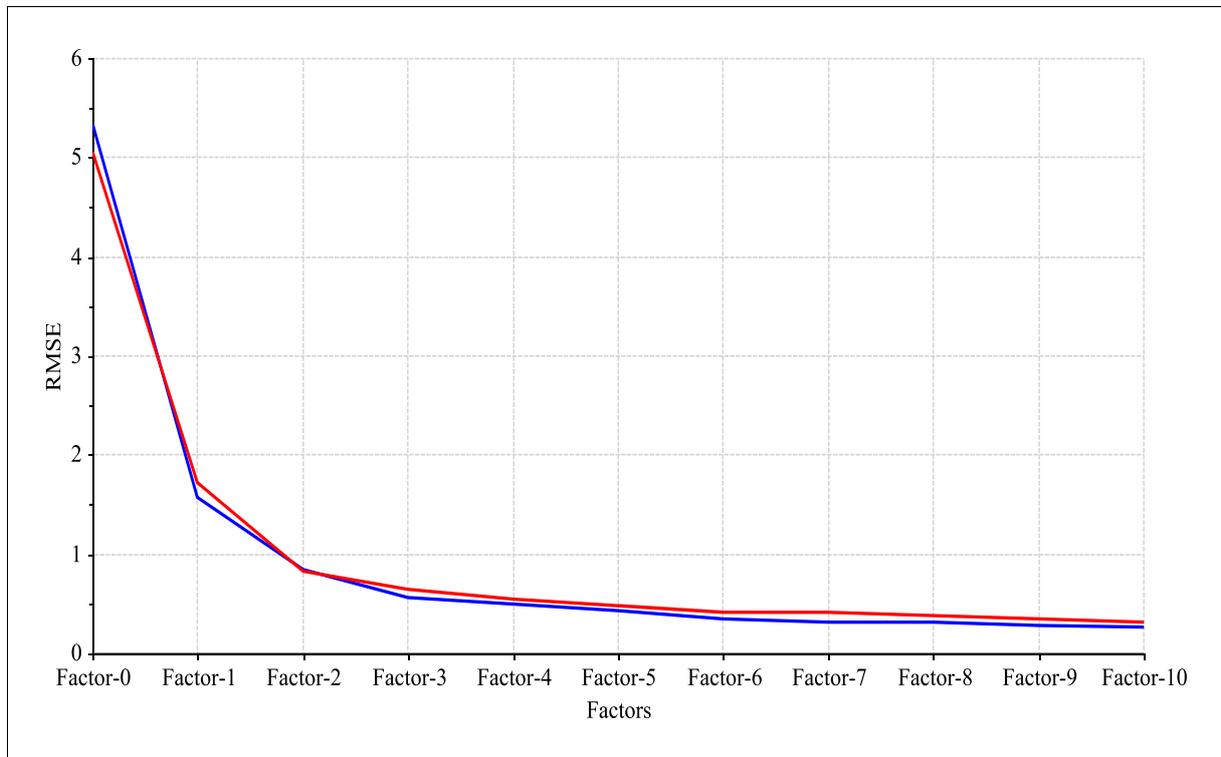


Abbildung 16: Kalibrierungs- und Validierungslinie des RMSE-Faktoren-Plots zur Faktorisierung der LOD-NM-NIR-Methode.

Im Rahmen der Methodenbewertung konnte jedoch ein Overfitting ausgeschlossen werden, da die RMSE-Werte beider Datensets relativ nah beieinanderliegen. Diese Vermutung konnte zusätzlich durch die Darstellung der erklärten Varianzen der ersten Methode in der linken Teilgrafik der Abbildung 17 bestätigt werden. Obwohl bereits mit den ersten beiden Faktoren ca. 98 % Varianz im Kalibrations- als auch im Validierungsdatenset erklärt werden, ist die Auswahl von 7 Faktoren bei der NM-NIR-Methode absolut akzeptabel und berücksichtigt kein unspezifisches Rauschen, da der erklärte Anteil des Validierungsdatensets geringfügig, jedoch bis zum Faktor-7 ansteigt. In der Literatur wird beschrieben, dass der Faktor mit der höchsten erklärten Varianz des Validierungssets die ideale Anzahl an Faktoren vorgibt, bevor der Anteil der erklärten Varianz wieder abnimmt [71]. Die zweite Teilgrafik der Abbildung 17 zeigt den Influence Plot, mit der Darstellung des Einflusses der Probe auf die Kalibrierungs- und Restvarianz [71]. Die auf der X-Achse dargestellte Hotelling T^2 Skala beschreibt den Einfluss der Probe auf das PLS-Modell. Proben, die für die Methode relevant sind und keinen großen Einfluss haben, liegen mit 7 Faktoren unter der hier berechneten Hotelling T^2 Grenze von 14,24 (grün markiert). Die restlichen Proben, die oberhalb dieser Grenze von 14,24 liegen, haben einen hohen bzw. teilweise einen sehr hohen Einfluss und liegen außerhalb des Modells (grau markiert – I). Betrachtet man zusätzlich die Residuen der Y-Rest-Varianz, so liegt hier die Grenze bei 0,00027. Proben die oberhalb dieser Grenze liegen, werden schlecht beschrieben, zeigen jedoch in

Abhängigkeit zur Hotelling T^2 Skala teilweise einen hohen Einfluss auf das Modell (grau markiert – II). Aus diesem Grund sind die Proben im rechten oberen Viertel der Grafik mögliche Ausreißer, die definitiv entfernt werden sollen, da diese Proben mit ihrer schlechten Beschreibung zum Modell einen hohen Einfluss haben (rot markiert). Zusätzlich ist zu prüfen, ob die Proben mit einem hohen Einfluss, die jedoch gut beschrieben werden, aus dem Modell entfernt werden müssen, da ein PLS-Modell einflussreiche Proben besser in Faktor-1 einbezieht und somit tendenziell wenige Proben mit einem hohen Einfluss und hohen Restvarianzen vorliegen. Eine weitere Möglichkeit den Einfluss bestimmter Proben zu reduzieren, besteht in der Reduzierung der Anzahl der Faktoren, der nachfolgend ebenfalls betrachtet wird.

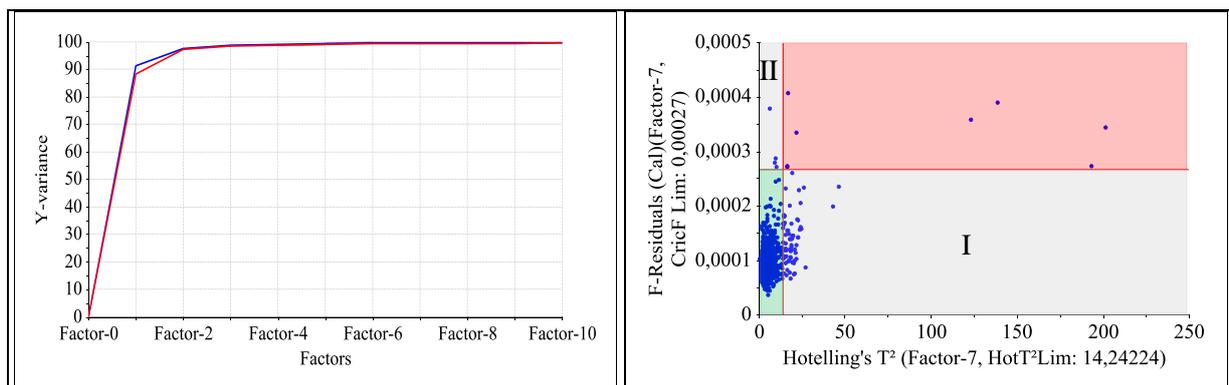


Abbildung 17: Kalibrierungs- und Validierungslinie im Plot der erklärten Varianz (links) und Influence Plot (rechts) als grafische Qualitätsmaßzahl zur Beurteilung der NM-NIR-Methode zur Bestimmung des LODs.

R^2 , als ein weiteres Qualitätsattribut, liegt nah bei 1 und somit weit über der empfohlenen Grenze von 0,9 für Feststoffuntersuchungen [54]. Um die Güte der ersten bisherigen Methode besser bewerten zu können, erfolgt die Anwendung der NM-NIR-Methode auf eine weitere unabhängige Charge NapSo-Granulat (Testcharge), indem die Vorhersagen und die Referenzwerte miteinander verglichen und ausgewertet werden. Der Fehler der Referenzmethode wird im Kapitel 3.2.4 zur Methodvalidierung mit der Darstellung des Variationskoeffizienten, der Messunsicherheit sowie des Vertrauensbereichs zusammenfassend in der Tabelle-A 2 dargestellt und bewertet. In der Abbildung 18 sind die Vorhersagen und die relativen Genauigkeiten einer unabhängigen Charge sowie die Referenzwerte dieser Charge dargestellt. Die NIR-Vorhersagen sind Einzelwerte von ein und derselben Probe, die acht Mal bei verschiedenen Produkttemperaturen vermessen wurde. Der Referenzwert konnte durch eine Doppelbestimmung bestätigt werden und unterliegt keinem Temperatureinfluss, weshalb der dargestellte Wert konstant ist. Es ist zu erkennen, dass die Vorhersagen in den Sprühphasen erheblich von den Referenzwerten abweichen und sich in den Trocknungsphasen besser den Referenzwerten nähern. Jedoch werden die Vorhersagen am Ende der letzten Trocknungsphase wieder ungenauer, da teilweise im Spezifikationsbereich von 4,5 – 6,4 % wieder größere Abweichungen zu den

Referenzwerten zu erkennen sind. Dies kann auch den Ergebnissen der relativen Genauigkeit entnommen werden, die nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{relative Genauigkeit} [\%] = \left(\frac{\bar{X}_{\text{Vorhersage NIR}} - \bar{X}_{\text{ReferenzMA}}}{\bar{X}_{\text{ReferenzMA}}} \right) \times 100 \quad (\text{Gl.4})$$

Die relativen Genauigkeiten werden aus den Mittelwerten berechnet und reichen von -1,4 – 4,1 %. Dazu wurde ein Mittelwert aus den acht verschiedenen NIR-Temperaturmessungen derselben Probe sowie aus der Doppelbestimmung der Referenzmethode gebildet. Der größte Teil der Vorhersagen bestätigt die Ungenauigkeit der NIR-Methode, da nur ca. 32 % aller Proben eine rel. Genauigkeit nahe 0 % haben und somit mit den Referenzwerten übereinstimmen.

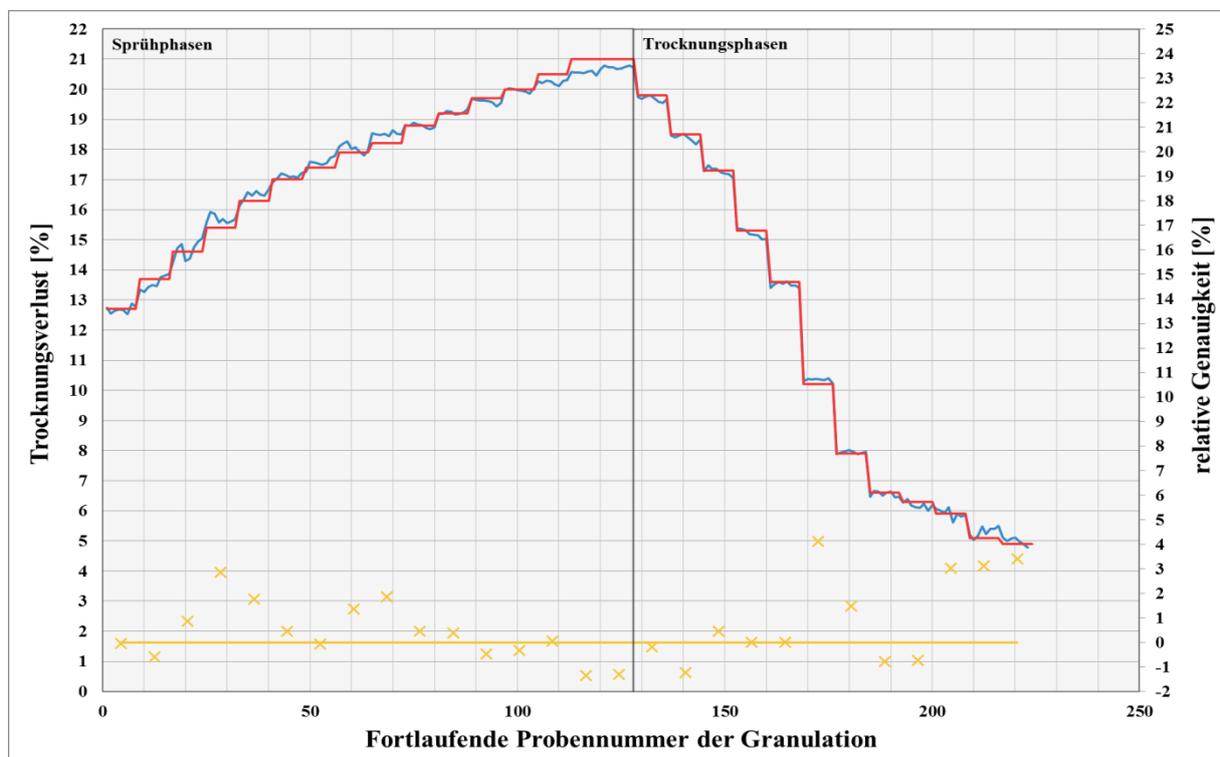


Abbildung 18: Vorhersagen und relative Genauigkeiten der NM-NIR-Methode am Beispiel einer unabhängigen Testcharge bei verschiedenen Temperaturen (24 – 48 °C) im Vergleich zu den Referenzwerten, bestimmt mit dem Moisture Analyzer HG63.

Parameter	LOD [%]	Relativer Fehler [%]
RMSEV-Wert	0,42	2,5
Mittelwert (MW) der Differenz aus Vorhersage und Referenz	0,16	0,9
MW der Differenz aus Vorhersage und Referenz im SPRÜHEN	0,20	1,2
MW der Differenz aus Vorhersage und Referenz im TROCKNEN	0,12	0,7
MW der Differenz aus Vorhersage und Referenz im 4,5 – 6,4 %	0,15	0,9

Tabelle 15: Durchschnittswerte der Differenz aus Vorhersage und Referenzwert, unter der Anwendung der NM-NIR-Methode.

Die Teil- und Gesamtauswertungen der Differenzen aus Vorhersage und Referenzwert werden in der Tabelle 15 noch einmal zusammenfassend dargestellt und bestätigen die Qualitätsmaßzahlen der NM-NIR-Methode.

Der RMSEV-Wert des Testsets der NM-NIR-Methode liegt mit 0,42 % oberhalb der Gesamtauswertung der unabhängigen Testcharge, die über die komplette Granulation mit ca. 0,16 % zu den Referenzwerten abweicht. Der für die Endpunktbestimmung wichtige Vorhersagebereich der Spezifikation weicht ebenfalls mit einer maximalen Differenz von 0,15 % zu den Referenzwerten ab. Die Vorhersagen in den Sprühphasen sind im Vergleich zu den Vorhersagen in den Trocknungsphasen um 0,08 % erhöht, jedoch liegen beide Bereiche weit unter dem RMSEV-Wert der NIR-Methode. Bei der Berechnung des relativen Fehlers der NIR-Methode wird der komplette Bereich der Kalibration von ca. 17 % als Bezugsgröße gewählt, wodurch der relative Fehler des RMSEV-Werts bei 2,5 % liegt.

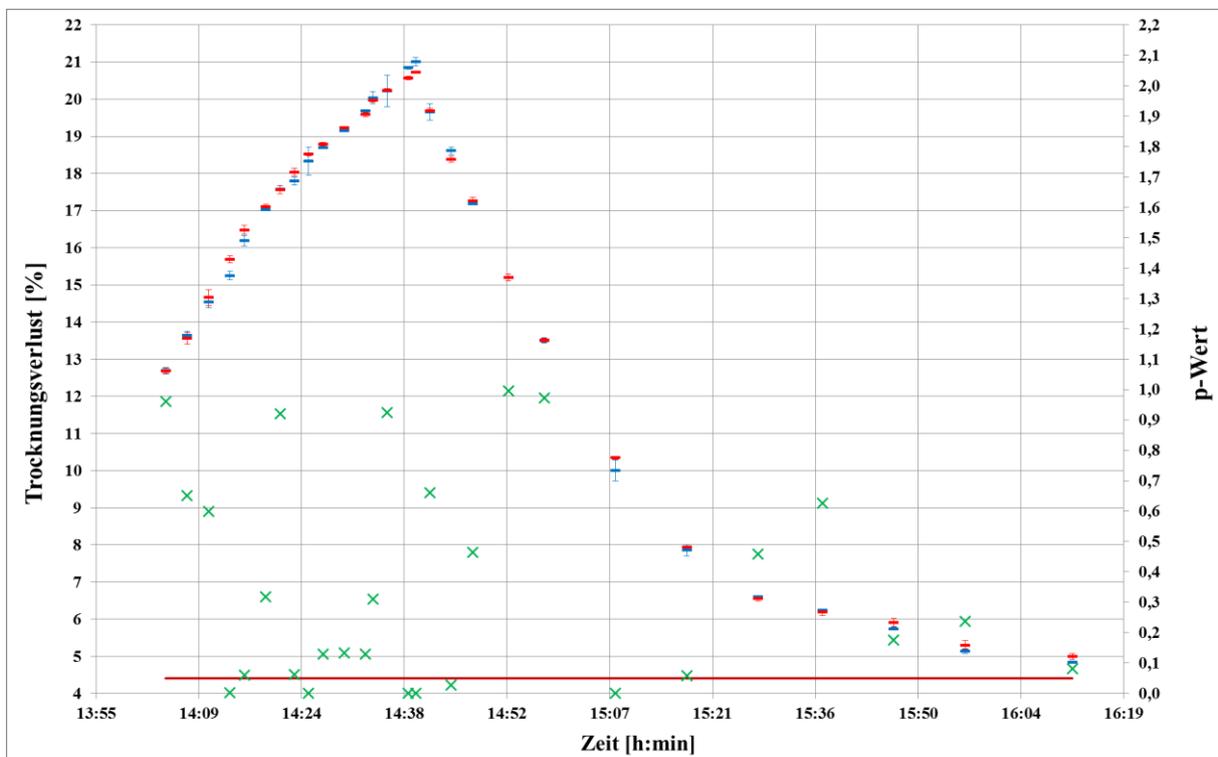


Abbildung 19: Mittelwerte und Konfidenzintervalle ($P = 0,95$) der **Vorhersagen** der NM-NIR-Methode und der **thermogravimetrischen Referenzwerte** auf der Primärachse, ergänzt mit den **p-Werten** auf der Sekundärachse, zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Mittelwerte.

Ergänzend zur bisherigen Bewertung der Differenz aus Vorhersage und Referenz sowie der relativen Genauigkeit sind in der Abbildung 19 die Mittelwerte und Konfidenzintervalle der acht unterschiedlichen Temperaturmessungen der NM-NIR-Methoden sowie die Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Doppelbestimmung der thermogravimetrischen Ergebnisse der Referenzmethode dargestellt. Mit Hilfe dieser Darstellung wird der Vertrauensbereich der analytischen

Messergebnisse, unter Berücksichtigung der Messungen bei unterschiedlichen Temperaturen miteinander verglichen. Auch wenn der Großteil der Mittelwerte der NIR-Vorhersagen mit den Mittelwerten der Referenzmethode vergleichbar sind, da die Vorgabe von $p \geq 0,5$ erfüllt wird, sind ca. 10 Mittelwerte knapp oder gar nicht miteinander vergleichbar. Trotz der Unterschiede zwischen den Mittelwerten, die in den Sprühphasen sowie bei $> 10\%$ im TROCKNEN vorkommen, kann bestätigt werden, dass der Vertrauensbereich der NIR-Messergebnisse im Vergleich zu den Referenzwerten über den fast kompletten Granulationsprozess präziser sind. Dies wird durch die größeren Konfidenzintervalle bei den Referenzwerten deutlich, die bei den NIR-Vorhersagen erheblich kleiner sind. Die Messunsicherheit der thermogravimetrischen Methode wird zusätzlich durch die dargestellten p-Werte des Zwei-Stichproben t-Tests in der Abbildung 19 bestätigt. In den unpräzisen Bereichen der Vorhersagen liegen die p-Werte unterhalb des Akzeptanzkriteriums von 0,05 und alle Werte liegen unter 1,1. Somit konnte nachgewiesen werden, dass sechs Mittelwertpaare nicht vergleichbar und vier Mittelwertpaare hinsichtlich der Vergleichbarkeit grenzgängig sind, die jedoch nicht im wichtigen Spezifikationsbereich liegen. Generell liegen in den Sprühphasen viele Werte im unteren Bereich von $p = 0,05$, was die Ungenauigkeit der NM-NIR-Methode in diesem Bereich bestätigt. Die Berechnungen erfolgten unter der Annahme, dass alle Varianzen vergleichbar sind, sodass die Ergebnisse gleichermaßen bewertet werden konnten.

Im Rahmen der ersten Methodenerstellung konnte mithilfe der Beurteilung der Maßzahlen nachgewiesen werden, dass prinzipiell weiterer Handlungsbedarf im Rahmen der Vorgehensweise zur Optimierung der NIR-Methode notwendig ist. Da die Endpunktbestimmung der Granulation auf der ersten Nachkommastelle erfolgen muss, sind die Präzision dieser Methode sowie die damit verbundenen RMSE-Werte weiter zu verbessern.

Für eine weitere Verbesserung der Methode können möglicherweise eine Datenvorverarbeitung und die Auswahl von definierten Frequenzbereichen des NIR-Spektrums zielführend sein. Bisher wird der komplette spektrale Bereich verwendet, obwohl bekannt ist, dass ein NIR-Spektrum alle chemischen und physikalischen Informationen enthält. Daher ist es denkbar, dass in der Methode spektrale Informationen enthalten sind, die mit einer anderen Eigenschaft, z. B. der Partikelgröße oder anderen chemischen und physikalischen Eigenschaften sowie mit nicht linearen Bereichen korrelieren. Durch die Anwendung der MSC-Datenvorverarbeitung und dem damit verbundenen Abtrennen der nichtlinearen Bereiche von den linearen Bereichen, können spezifisch mehr spektrale Informationen herausgefiltert werden, was wiederum zu einer Verbesserung der NIR-Methoden führen kann. Neben der Datenvorverarbeitung könnte alternativ der große Wasserbereich von 0 – 21 % durch zwei oder mehr Kalibrationen abgedeckt werden. Diese Vorgehensweise bewährte sich zunächst nicht (Daten nicht gezeigt), weshalb das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der Optimierung und Anpassung der bisherigen Kalibration liegt.

Aus diesem Grund sind mithilfe der Korrelations-Loadings und der Regressionskoeffizienten die gemessenen positiven und negativen Zusammenhänge zwischen den Variablen der NM-NIR-Methode zu betrachten, auszuwerten und anzupassen. Die Korrelations-Loadings beschreiben die lineare Abhängigkeit, die durch eine perfekte Korrelation von 1 oder + 1 erreicht werden kann. Daraus ergibt sich, dass der Plot der Korrelations-Loadings eine Darstellung zur Berechnung der Korrelation der einzelnen Variablen zu den Faktoren in einer skalenunabhängigen Darstellung ist.

Gerade in der multivariaten Datenanalyse kann die gezielte Transformation von Spektren die Variablenverteilung und somit die Korrelation verbessern, sollte jedoch unter dem Gesichtspunkt der tatsächlichen Anwendbarkeit und Interpretierbarkeit Anwendung finden.

Zusätzlich müssen Ausreißer bei der Bewertung der Korrelationskoeffizienten betrachtet werden, da Ausreißer extreme Werte darstellen und die Koeffizienten künstlich erhöhen oder senken können.

Auch in diesem Fall gibt es verschiedene Empfehlungen der Interpretation. Beispielsweise sind alle Werte die 1,5 – 3 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt liegen, als Ausreißer zu klassifizieren [92]. Zusätzlich zu dieser doch sehr einfachen Richtlinie bzw. Formel, sollte das Streudiagramm des Korrelations-Loading-Plots immer zur Auswertung und Bewertung herangezogen werden. Obwohl ein erheblicher Informationsverlust mit der Interpretation dieser Art des Zusammenhangs der Variablen verbunden ist, bietet dieses Verfahren eine bessere Robustheit bei Verletzung von Normalverteilungsannahmen.

Abbildung-A 9 zeigt den Korrelations-Loadings-Plot mit allen bisher verwendeten Datenpunkten in einer Ellipse. Die Unterscheidung zwischen signifikanten und nicht signifikanten Variablen ist in der Regel schwierig. In der hier gezeigten zweidimensionalen Darstellung der Korrelations-Loadings wird die Bedeutung der einzelnen Variablen deutlich sichtbar und besser auswertbar. Es kann eine Unterscheidung in positive und negative Zusammenhänge sowie zwischen signifikant und nicht signifikant getroffen werden.

Die Datenpunkte oder auch Variablen genannt, werden durch eine äußere und innere Ellipse unterschieden. Diese Ellipsen beschreiben die relativ erklärte Varianz der Variablen. Die Werte in der inneren Ellipse mit einem Korrelations-Loading kleiner 50 % werden nicht modelliert. Diese Variablen korrelieren nicht mit den dargestellten Faktoren und haben nur einen geringen Einfluss auf die Gesamtvarianz. Werte, die sich zwischen den beiden äußeren Ellipsen befinden, sind dagegen stark mit den dargestellten Faktoren korreliert und tragen viel zur Gesamtvarianz bei. Aus diesem Grund werden alle Werte bzw. Datenpunkte der inneren Ellipse markiert und somit aus der Methode entfernt. Wie in der Abbildung-A 9 zu sehen ist, sind alle Variablen auf Faktor-1 und Faktor-2 der inneren Ellipse markiert, ohne eine erkennbare Gesamtvarianz zu entfernen.

Zusätzlich kann die eindimensionale Darstellung nützliche Rückschlüsse auf die Interpretation bestimmter Wellenlänge geben, die ggf. bei der Auswertung mit herangezogen werden kann.

Wenn spektroskopisch in den Wellenlängenbereichen des Wassers Unterschiede erwartet werden und diese Wellenlängenbereiche zugleich bei > 50 % der Korrelations-Loadings liegen, dann sind diese Bereiche sowie die daraus resultierenden Loadings wirklich wichtig. Eine mögliche Alternative bzw. Ergänzung zur Interpretation der Wellenlängen zeigt die Abbildung-A 10 mit der Darstellung der Regressionskoeffizienten, um Zusammenhänge mit Wellenlängenbereichen des Wassers zu verdeutlichen.

Mithilfe der Regressionskoeffizienten können verschiedene Zusammenhänge zwischen einer Zielvariable (LOD) und mehreren Einflussvariablen (NIR-Spektrum) dargestellt und erklärt werden. Bei multiplen Regressionen müssen zusätzlich noch die Faktoren berücksichtigt werden, um den gemeinsamen Einfluss mehrerer Variablen auf die Zielvariable zu untersuchen. Wichtige Faktoren sind Faktor-2 und Faktor-3 die einen hohen Einfluss auf die Zielgröße zeigen.

Je näher der Regressionskoeffizient in Abhängigkeit des Faktors bei ± 100 %/Absorbanz liegt, desto stärker ist der Zusammenhang zwischen den Variablen. Mit dieser Interpretation können die Faktoren und Einflussvariablen herausgefunden werden, die wirklich einen Einfluss auf die Zielvariablen haben und diese am besten erklären. Die Wellenzahlbereiche, die einen positiven und negativen, wenn nicht sogar einen maximalen Regressionskoeffizienten erhalten, sind für die Vorhersage der Wassergehalte am wichtigsten. Regressionskoeffizienten gleich null zeigen keinen Zusammenhang. Abbildung-A 10 zeigt bereits markierte Datenpunkte im Plot der Regressionskoeffizienten von den zuvor ausgewählten und herausgenommenen Korrelations-Loadings. Beim Plot der Korrelations-Loadings sind die Loadings auf den Betrag 1 normiert, was bei den Regressionskoeffizienten nicht mehr so ist. Aus diesem Grund sieht die eindimensionale Darstellung der Regressionskoeffizienten anders aus, weshalb auch Wellenzahlbereiche markiert sind, die im Rahmen der Bewertung der Regressionskoeffizienten starke Zusammenhänge zeigen. Die markierten Korrelations-Loadings zeigen bei den Regressionskoeffizienten Bereiche, die bereits im Kapitel 3.2.1 als spektrales Rauschen (bei $< 4600 \text{ cm}^{-1}$) und mit wenigen spektralen Informationen (bei $> 9200 \text{ cm}^{-1}$) definiert werden konnten.

Zu diesen bereits markierten Korrelations-Loadings sind in der Abbildung 20 weitere Regressionskoeffizienten markiert, die teilweise einen geringen oder falschen Zusammenhang der Variablen zeigen. Die zusätzlich markierten und somit entfernten Regressionskoeffizienten werden in Anlehnung an die Korrelations-Loadings in den kompletten Bereichen von $9122 - 12462 \text{ cm}^{-1}$ und von $3600 - 4624 \text{ cm}^{-1}$ markiert. Diese Wellenzahlbereiche wurden bereits im Kapitel 3.2.1 bei der Abbildung 7 sowie im Kapitel 3.2.2 bei der Abbildung 10 als spektroskopisch unwichtig bewertet und das Entfernen dieser Bereiche wurde empfohlen – der Bereich $< 4624 \text{ cm}^{-1}$ enthält spektrales Rauschen und der Bereich $> 9122 \text{ cm}^{-1}$ keine spektralen Informationen. Die Wellenzahlbereiche des Wassers im Bereich der ersten Oberton- und Kombinationsschwingung wurden jedoch nicht markiert

und somit nicht aus dem PLS-Modell entfernt. Somit sind diese wichtigen Wellenzahlbereiche des Wassers, unter Berücksichtigung der bereits markierten Wellenzahlbereiche der Korrelations-Loadings, weiterhin im PLS-Modell und entsprechend in der NIR-Methode berücksichtigt.

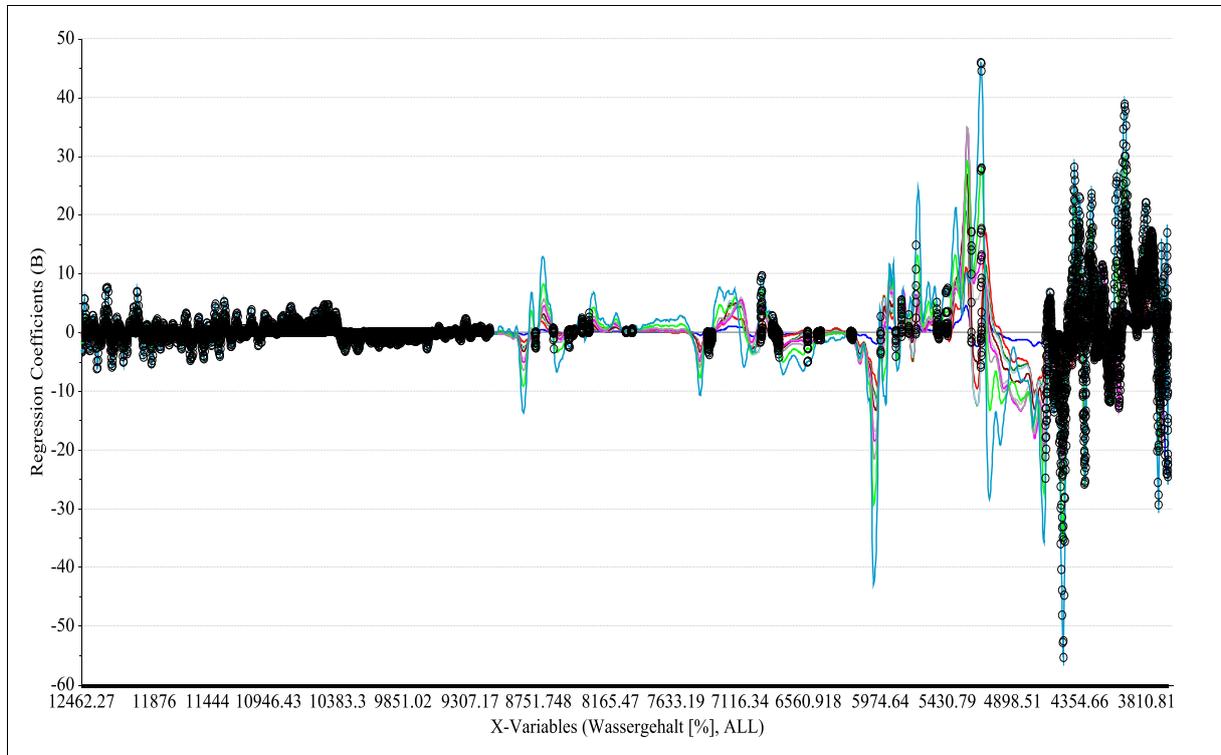


Abbildung 20: Zusätzlich markierte Regressionskoeffizienten von $9122 - 12462 \text{ cm}^{-1}$ und von $3600 - 4624 \text{ cm}^{-1}$ mit geringen und falschen Zusammenhängen.

Anhand dieser Erkenntnisse wird zum einen bestätigt, dass die bereits im Kapitel 3.2.2 definierten, jedoch teilweise erweiterten bzw. verschobenen Wellenzahlbereiche der möglichen OH-Schwingungen, mit den Anpassungen der Korrelations-Loadings sowie den Regressionskoeffizienten übereinstimmen. Beide Wasserbereiche bei $4600 - 5400 \text{ cm}^{-1}$ sowie $6150 - 7200 \text{ cm}^{-1}$ konnten bei der NIR-Methodenentwicklung berücksichtigt werden.

Anschließend wird die NIR-Methode erneut, jedoch mit den selektierten Spektralbereichen auf der Basis der nicht vorbehandelten Spektren erstellt. Um die gesamte Linearität zu verwenden, werden die MSC und die 1st. Der. nach der Auswahl der Spektralbereiche erneut angewendet und berechnet. Daraus ergibt sich die modifizierte (M) -NIR-Methode zur Bestimmung des LODs von NapSo-Granulaten (Abbildung 21).

Mit den durchgeführten Anpassungen in der M-NIR-Methode konnte der mittlere Vorhersagefehler des Kalibrierungssets von 0,32 % auf 0,26 % verbessert werden. Für das Validierungsset ergibt sich sogar eine Verbesserung des mittleren Vorhersagefehlers von 0,42 % auf 0,27 %.

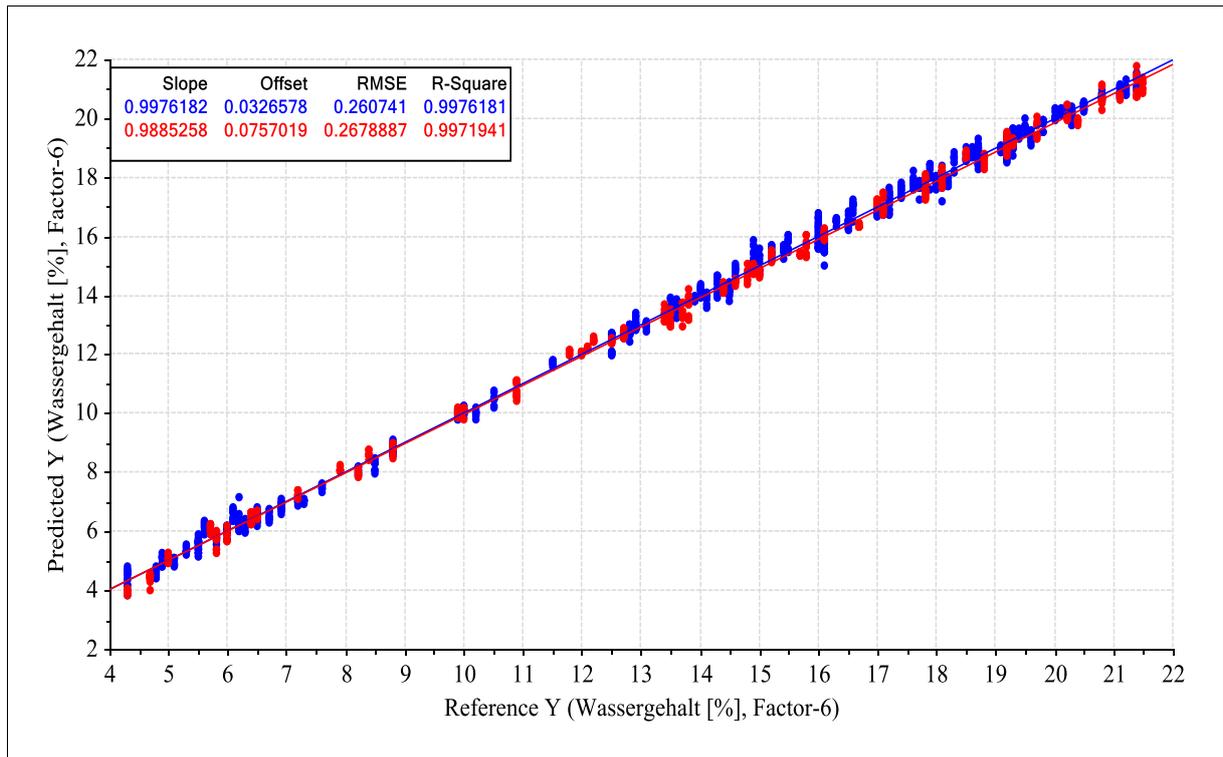


Abbildung 21: Kalibrierungs- und Validierungslinie der M-NIR-Methode zur Bestimmung des LODs von NapSo-Granulaten mit MSC- und 1st. Der.-vorbehandelten NIR-Spektren im Wellenzahlbereich von ca. 4624 – 9122 cm^{-1} .

Der RMSE-Wert, als absoluter Fehler des Kalibrierungssets, hat sich um ca. 0,06 % verbessert, wobei sich der RMSEV-Wert um ca. 0,15 % verbessert hat und sich somit nur noch um 0,01 % vom RMSEC-Wert unterscheidet. Der kaum vorhandene Unterschied zwischen den beiden Datensets bestätigt die richtige Auswahl der Wellenzahlbereiche und schließt erneut ein Overfitting bei Faktor-6 aus. Der R^2 liegt weiterhin weit über 0,9 und hat sich nur geringfügig verändert.

Datensets	NM-NIR-Methode [%]	M-NIR-Methode [%]
RMSEC – Kalibrierungsset	0,32	0,26
RMSEV – Testset	0,42	0,27

Tabelle 16: Gegenüberstellung der mittleren Vorhersagefehler der einzelnen Datensets, vor und nach der Überarbeitung der NIR-Methode.

Die Anzahl an Faktoren konnte von 7 auf 6 reduziert werden, da in der nachfolgenden Abbildung 22 ein stetiger Abfall des RMSE-Werts bis zum Faktor-6 deutlich zu erkennen ist und dort der Unterschied zwischen Kalibrierungs- und Validierungslinie am geringsten ist. Mit zunehmender Faktorenzahl nimmt auch der RMSE wieder zu sowie auch die Abstände zwischen Validierungs- und Kalibrierungslinie. Aus diesem Grund ist der Faktor-6 für die M-NIR-Methode zur Vorhersage des LODs zu verwenden.

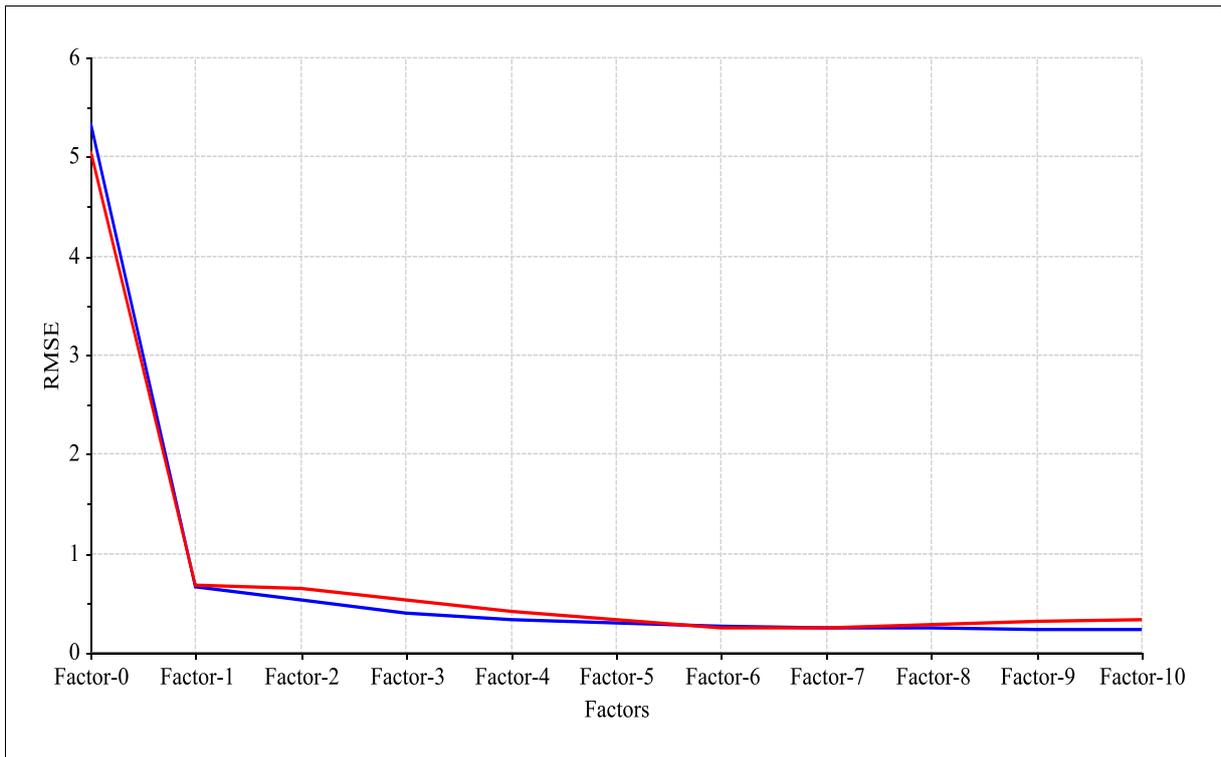


Abbildung 22: Kalibrierungs- und Validierungslinie des RMSE-Faktoren-Plots zur Faktorisation der M-NIR-Methode zur Bestimmung des LODs.

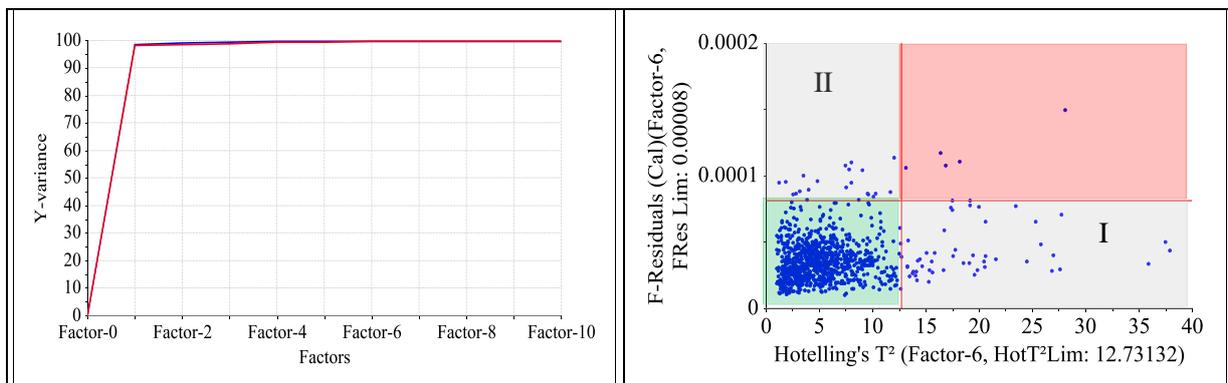


Abbildung 23: Kalibrierungs- und Validierungslinie im Plot der erklärten Varianz (links) und Influence-Plot (rechts) als grafische Qualitätsmaßzahl zur Beurteilung der M-NIR-Methode zur Bestimmung des LODs.

Die Abbildung 23 bestätigt zudem, dass die ausgewählten spektralen Bereiche zu einer verbesserten Korrelation führen, da z. B. die erklärte Varianz der linken Teilgrafik bei Faktor-1 weiter angestiegen ist und zwischen den Kalibrierungs- und Validierungsdatensets kaum ein Unterschied mehr vorliegt. In der rechten Teilgrafik der Abbildung 23 bestätigt der Influence-Plot mit Faktor-6 ebenfalls das richtige Vorgehen bei der Methodenentwicklung, da die schlecht beschriebenen Proben, mit einem hohen Einfluss auf die NIR-Methode größtenteils entfernt werden konnten bzw. einen deutlich geringeren Einfluss auf die NIR-Methode haben (rot markiert). Dies erkennt man daran, dass in dem rechten oberen rot markierten Viertel der Grafik nur noch wenige Datenpunkte mit einem deutlich

geringen Einfluss zu erkennen sind. Der maximale Einfluss konnte von ca. 200 bei der NM-NIR-Methode auf maximal 36 bei der M-NIR-Methode reduziert werden. Zudem konnte die Grenze der Residuen der Y-Rest-Varianz von 0,00027 auf 0,00008 gesenkt werden, wobei es nur noch wenige schlecht beschriebene Proben bei ca. 0,0001 gibt. Neben den wenigen schlecht beschriebenen Proben, die jedoch einen geringen Einfluss auf die NIR-Methode haben (grau markiert – II), enthält die M-NIR-Methode immer noch Proben mit einem teilweise hohen Einfluss, die jedoch gut beschrieben werden (grau markiert – I). Diese Proben konnten im Rahmen der Überarbeitung der Korrelations-Loadings und Regressionskoeffizienten nicht aus der Methode entfernt werden, da deren Einfluss gut beschrieben wird und diese für eine robuste Methode notwendig sind.

Obwohl der RMSE-Faktoren-Plot deutlich zeigt, dass mindestens 6 Faktoren notwendig sind, sich jedoch der Plot zur erklärten Varianz bereits nach 4 Faktoren nicht mehr verändert, konnte die finale M-NIR-Methode zur Bestimmung des LODs von NapSo-Granulaten letztlich mit 6 Faktoren erstellt werden. Die Begründung liegt in der Komplexität der Methode, die einen sehr großen Kalibrationsbereich des LODs sowie die damit verbunden unterschiedlichen Hydrat- und Kristallstrukturen berücksichtigt. Zusätzlich konnten unterschiedliche Produkttemperaturen und Partikelgrößen erfasst werden, die teilweise auch kombinierte Einflussfaktoren darstellen. Zur Bestätigung dient die nachfolgende Abbildung 24 der Score-Plots, wo bis zum Faktor-6 die wichtigsten Einflüsse farblich dargestellt und erklärt sind. Die Prozessphasen, die in Granulatauf- und abbau unterteilt werden, können auf Faktor-1, -2, -4, -5 und -6 zwischen unter- und überdurchschnittlich unterschieden werden. Interessant ist der Faktor-4, da gerade im Endbereich des Granulatabbaus, sprich im Spezifikationsbereich des Trocknungsprozesses, eine Unterscheidung stattfindet. Diese Unterscheidung kann durch die unterschiedlichen Hydrate begründet werden, da in der Abbildung 14 klare Unterscheidungen zwischen den Hydraten getroffen werden konnten. Zusätzlich sind auf Faktor-4 sowie auf Faktor-2 Unterschiede bei der Produkttemperatur zu erkennen, die ebenfalls zu einem geringen Anteil auch auf Faktor-5 und Faktor-6 erklärt werden. Somit konnte nachgewiesen werden, dass bis zum Faktor-6 wichtige und klare Informationen für das PLS-Modell der NIR-Methode entnommen werden können.

Daraus kann abgeleitet werden, dass mit den notwendigen 6 Faktoren fast 100 % der Varianz erklärt werden und zwischen Kalibrierungsset und Validierungsset kein Unterschied mehr besteht. Durch die Herausnahme von bestimmten Wellenzahlbereichen sowie von nicht signifikanten Korrelations-Loadings, konnten schlecht beschriebene Proben mit einem hohen Einfluss entfernt und die Grenze für diese Eigenschaft gesenkt werden. Dies führte zu einer Verbesserung der NIR-Methode.

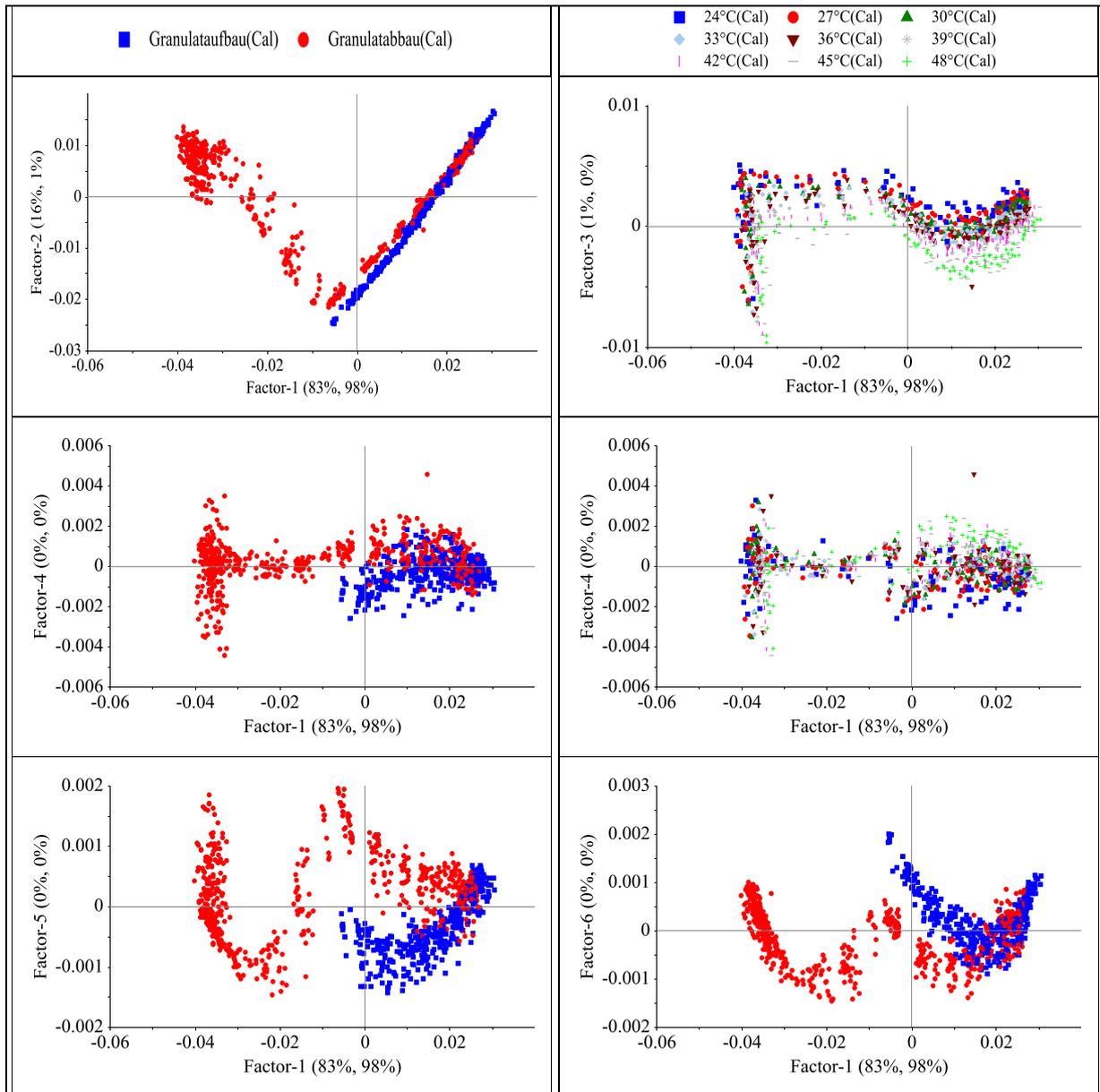


Abbildung 24: Score-Plots der M-NIR-Methode, mit farblich dargestellten Einflussfaktoren bis zum Faktor-6 (blau – Granulataufbau; rot – Granulatabbau; Temperaturbereich von blau – 24 °C bis grün – 48 °C).

Die Güte der Vorhersagen im spezifizierten Bereich am Ende der Granulation lässt sich jedoch erneut nur an der zeitlich unabhängigen Testcharge durch die Auswertung der Vorhersagen der Einzelwerte beurteilen. Dazu werden erneut die Differenzen und relativen Genauigkeiten aus den Vorhersagen und den Referenzwerten in Abhängigkeit der Produkttemperatur gebildet und bewertet.

In der Abbildung 25 sind für eine bessere Vergleichbarkeit die Vorhersagen der NM-NIR-Methode, der M-NIR-Methode sowie die dazugehörigen Referenzwerte dargestellt. Es kann bestätigt werden, dass die Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit der verbesserten und überarbeiteten M-NIR-Methode gegeben ist. Die Granulate der hier gezeigten zeitlich unabhängigen Testcharge konnten unmittelbar während der Granulation bei Produkttemperaturen von 24 – 48 °C gemessen werden.

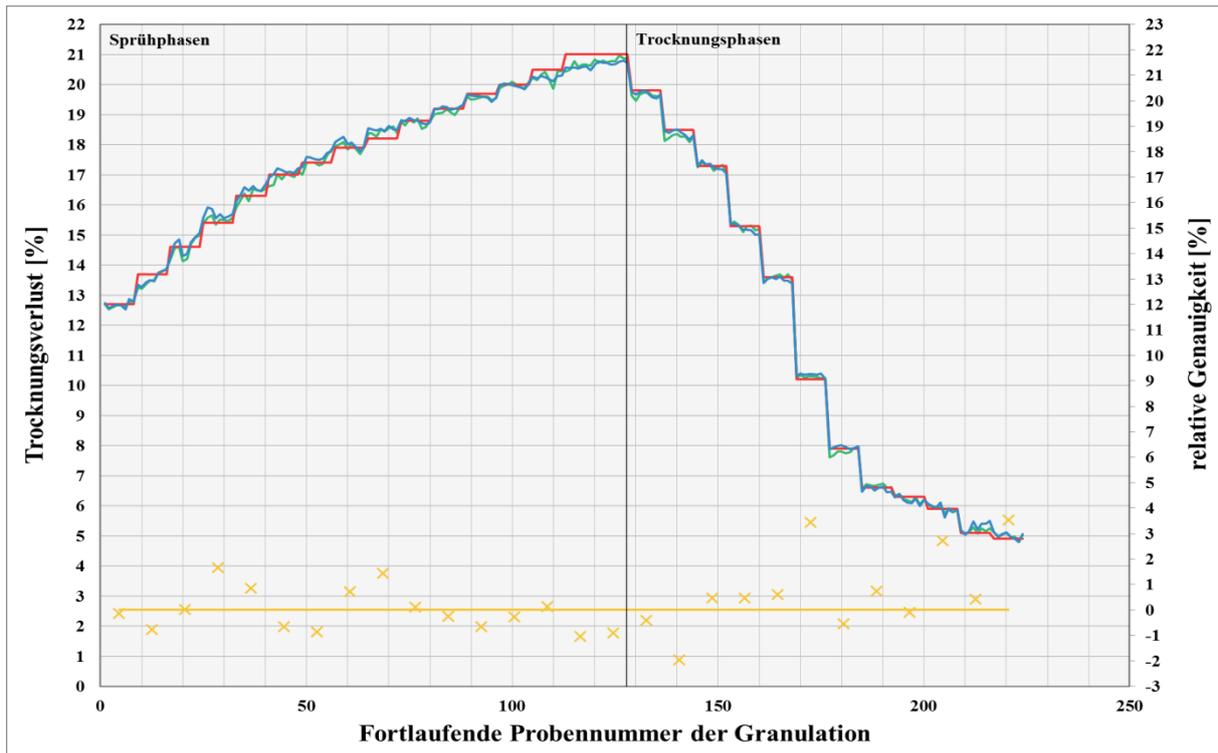


Abbildung 25: Anwendung der M-NIR-Methode für die Vorhersagen und relativen Genauigkeiten des LODs einer zeitlich unabhängigen Charge NapSo-Granulat bei verschiedenen Temperaturen (24 – 48 °C) im Vergleich zu den Referenzwerten sowie im direkten Vergleich zu den Vorhersagen der NM-NIR-Methode.

Die rote Linie zeigt mit jeder Probennummer den konstanten Referenzwert an, unabhängig von der Produkttemperatur der Granulate, da der Einfluss der Produkttemperatur bei der Referenzmethode nicht gegeben ist. Im Vergleich dazu dient die blaue Linie, mit den Vorhersagen des LODs bei verschiedenen Produkttemperaturen, die mit der NM-NIR-Methode bestimmt wurden. Die grüne Linie gibt die aktuellen Vorhersagen der M-NIR-Methode wieder. Diese Darstellung verdeutlicht die Verbesserung der NIR-Methode und bestätigt erneut die größeren Ungenauigkeiten in den Sprühphasen. In den Trocknungsphasen konnten die Vorhersagen deutlich verbessert werden, was auch zu einer Verbesserung der Vorhersage im Endpunktbereich von 4,5 – 6,4 % führte. Trotz der augenscheinlichen Verbesserungen der Vorhersagen im Spezifikationsbereich von 4,5 – 6,4 %, zeigen die Berechnungen zur relativen Genauigkeit hier immer noch die größten Werte, obwohl auch diese von ca. 4,1 % auf ca. 3,5 % gesunken sind. Es ist jedoch deutlich zu erkennen, dass die Vorhersagen der M-NIR-Methode präziser sind und fast alle Werte innerhalb einer relativen Genauigkeit von $\pm 2\%$ liegen.

Ergänzend zu den bisherigen Auswertungen und Bewertungen hinsichtlich der Vorhersagen einer zeitlich unabhängigen Testcharge sind in der Tabelle 17 die Vorhersagen von drei weiteren unabhängigen Testchargen NapSo-Granulat zusammengefasst, die ebenfalls mit der M-NIR-Methode bestimmt wurden. Die für die Bestimmung des LODs entwickelte NIR-Methode zeigt eine

durchschnittliche Differenz von $>0,14\%$ im Bereich von $4,5 - 6,4\%$ sowie bei verschiedenen Produkttemperaturen der Granulate. Die Güte der Vorhersage im Spezifikationsbereich ist auf den kompletten Bereich der Wirbelschichttrocknung übertragbar und unterscheidet sich nur durch eine Verschlechterung der Vorhersagegenauigkeit in den Prozessphasen der Wirbelschichtgranulation. Das Ergebnis der Mittelwerte von den drei Testchargen ist im Vergleich zu den mittleren Vorhersagefehlern der NIR-Methode besser. Der Mittelwert der Vorhersagen der drei Testchargen ergibt eine durchschnittliche Differenz bzw. Abweichung von $0,21\%$ zu den Referenzwerten und liegt somit um ca. $0,07\%$ niedriger im Vergleich zum RMSEV-Wert der M-NIR-Methode.

Unabhängige Test-Chargen	Gesamter Prozess Δ LOD [%]	Wirbelschicht-granulation Δ LOD [%]	Wirbelschicht-trocknung Δ LOD [%]	Spezifikationsbereich ($4,5 - 6,4\%$) Δ LOD [%]
1	0,15	0,17	0,11	0,10
2	0,29	0,57	0,22	0,21
3	0,18	0,22	0,17	0,11
MW 1 – 3	0,21	0,32	0,17	0,14

Tabelle 17: Mittelwerte der Differenzen (Δ) zwischen den Vorhersagen des LODs sowie den Referenzwerten der unabhängigen Granulationschargen in den verschiedenen Prozessphasen.

Die erneute Berechnung des relativen Fehlers des RMSEV-Werts bestätigt ebenfalls eine Verbesserung. Der Bereich der Kalibration von 17% bleibt als Bezugsgröße unverändert, wodurch eine relative Verbesserung um $0,9\%$, von $2,5\%$ auf $1,6\%$ eintritt.

NIR-Methode	NIR-Methode vor der Anpassung (rel. Fehler)	NIR-Methode nach der Anpassung (rel. Fehler)
RMSEV [%]	0,42	0,27
LOD [%]	2,5	1,6

Tabelle 18: Gegenüberstellung der relativen Fehler, vor und nach der Überarbeitung der NIR-Methode, unter Berücksichtigung des Bereichs der Kalibration als Bezugsgröße.

Wie bereits bei der NM-NIR-Methode dargestellt, werden auch bei der M-NIR-Methode die Mittelwerte und Konfidenzintervalle der unterschiedlichen Temperaturmessungen sowie die Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Ergebnisse der thermogravimetrischen Referenzmethode bewertet. Auch in diesem Fall ist zu erkennen, dass sich die Mittelwerte der Abbildung 26 zwischen den Vorhersagen und der Referenz teilweise unterscheiden, jedoch durch die Überarbeitung der NIR-Methode die Ergebnisse auch präziser geworden sind. Die Messunsicherheit, dargestellt durch den Vertrauensbereich, bleibt bei der thermogravimetrischen Referenzmethode unverändert und zeigt weiterhin große Messunsicherheiten in den Sprühphasen und allgemein bei höheren LODs. Im Vergleich dazu hat sich das Konfidenzintervall bei der M-NIR-Methode nochmals verbessert, da augenscheinlich keine Messunsicherheiten erkennbar sind. Die in der Abbildung 26 gezeigten Unterschiede der Mittelwerte treten unter Berücksichtigung des p-Werts nur noch in den Sprühphasen und zu Beginn von TROCKNEN I auf, die jedoch ausschließlich zur Information dienen. Die

Messunsicherheit und die Mittelwerte sind bei LODs < 10 % sowie im Spezifikationsbereich immer vergleichbar. Obwohl durch die Überarbeitung der NIR-Methode die Anzahl der nicht vergleichbaren Mittelwerte unverändert geblieben ist, liegen jedoch die restlichen p-Werte, gerade auch im Spezifikationsbereich, deutlich höher und bestätigen somit weniger grenzgängige Vergleiche der Mittelwerte.

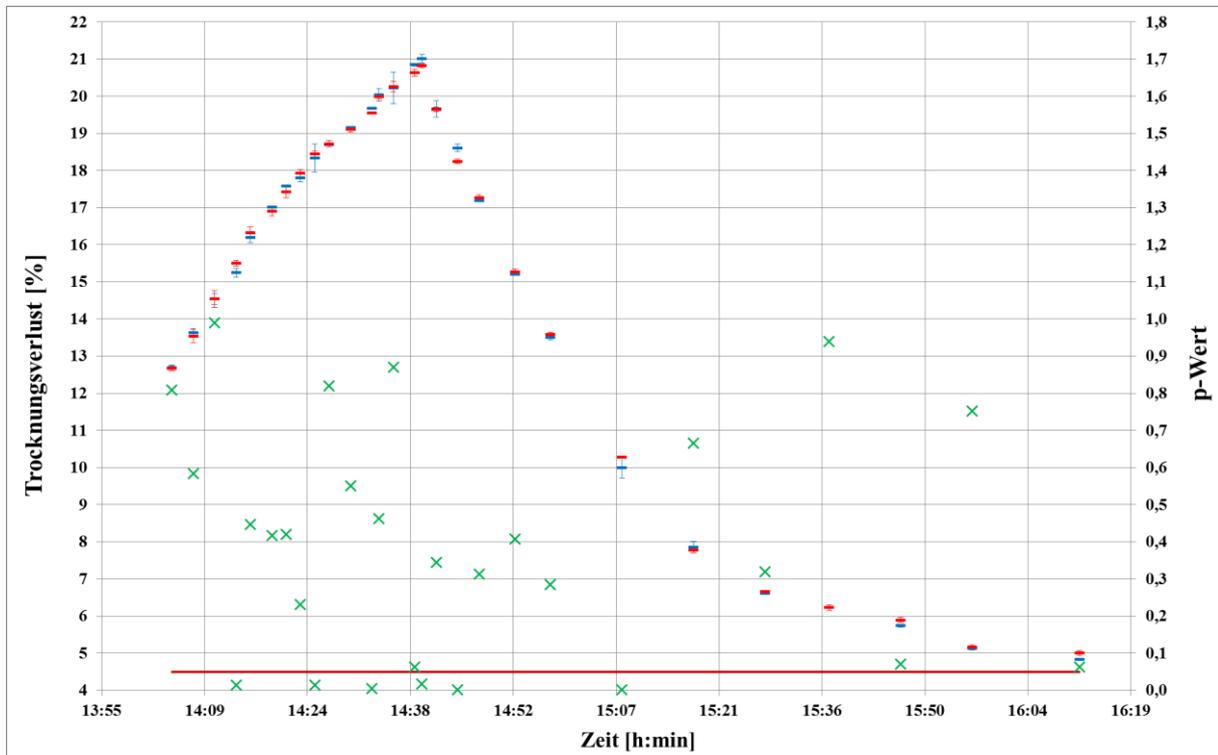


Abbildung 26: Mittelwerte und Konfidenzintervalle ($P = 0,95$) der **M-NIR-Vorhersagen** geplotet gegen die **thermogravimetrischen Referenzwerte** auf der Primärachse, ergänzt mit den **p-Werten** auf der Sekundärachse.

Trotz dessen, dass immer noch einige Mittelwerte der NIR-Methode nicht mit den Referenzwerten vergleichbar sind, jedoch im informativen Bereich der Granulation liegen, konnte mit den in der Abbildung 25 dargestellten Ergebnissen nachgewiesen werden, dass die Vorhersagen präziser geworden sind.

Wie bereits unter 2.2.6.4 erwähnt wurde, sind zahlreiche Ansätze zur Vorgehensweise von NIR-Methodenentwicklung in der Literatur beschrieben und verfügbar [19, 22, 24, 54, 71, 73, 79, 80]. Dies zeigt jedoch auch, dass es kein ideales Verfahren gibt, da jede NIR-Methode mit den zu untersuchenden Produkten, mit den zu bestimmenden Parametern, mit den zu betrachteten Prozessen und Anlagen sowie mit den zu verwendeten NIR-Messzubehör so einzigartig ist, dass kein Entwicklungsverfahren zu 100 % erneut auf eine andere Methode angewendet werden kann. Es besteht eher die Möglichkeit themenübergreifende Zusammenhänge der zu vergleichenden Methoden zu finden, wie auch diese Arbeit teilweise mit den Erkenntnissen aus der Literatur entwickelt wurde. So kann beispielsweise das in dieser Arbeit entwickelte Verfahren, angefangen von der umfangreichen

Bewertung der methodischen Vorversuche, bis zu den beschriebenen Schritten der eigentlichen Methodenentwicklung teilweise oder sogar komplett auf andere NIR-Methodenentwicklungen angewandt werden. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass keine definierten Wellenzahlbereiche oder Einflussfaktoren übernommen werden können. Viel wichtiger ist die Kombination der einzelnen Entwicklungsschritte, um so die wichtigen Informationen herauszufiltern und diese von den nicht wichtigen Informationen abzutrennen. Ein wichtiger Punkt, der in dieser Arbeit besonders hervorzuheben ist, sind die Bewertungen der Qualitätsmaßzahlen, da ein RMSE oder ein R^2 nicht ausreichend sind die tatsächliche Präzision der Methode definieren zu können. Viele Softwareanwendungen, z. B. Opus, nutzen empirische Prozesse, die darauf geeicht sind, verschiedene Wellenzahlbereiche mit verschiedenen Datenvorbehandlungen zu kombinieren und anhand des niedrigsten RMSE eine Empfehlung abzuleiten.

In Anlehnung an die verwendete Testset-Validierung, ist die eigentliche Methodvalidierung von zeitlich unabhängigen Chargen neben den zahlreichen Bewertungskriterien der Qualitätsmaßzahlen noch immer das beste und genaueste Verfahren zur Überprüfung der Präzision und Robustheit der NIR-Methode. Für die NIR-Methode zur Bestimmung des LODs wird dies im nachfolgenden Abschnitt 3.2.4 zur Methodvalidierung durch einen umfangreichen Vergleich bestätigt.

3.2.4. Methodvalidierung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs

Eine Methodvalidierung liefert einen dokumentierten Nachweis und ein hohes Maß an Sicherheit, dass ein analytisches Verfahren konsequent seine vorgegebenen Spezifikationen und Qualitätsmerkmale erfüllt. Im Rahmen einer Validierung wird die Eignung des analytischen Verfahrens, mit den Vorgaben von ICH, FDA, GMP und ISO 17025 zur Validierung analytischer Methoden, für den angestrebten Zweck geprüft.

Ein vergleichbares Vorgehen wurde nachfolgend zur Überprüfung der Genauigkeit der NIR-Methode angewandt. Die Beweisführung zur Methodengenauigkeit beinhaltete die Überprüfung der Wiederhol- und Vergleichspräzision, der Linearität, der Robustheit sowie des direkten Methodenvergleichs mit der validierten thermogravimetrischen Methode. Bei der Überprüfung der Wiederholpräzision wurden drei Proben, vom oberen, unteren und mittleren Bereich der 4,5 – 6,4 % Spezifikationsgrenze sechs Mal vermessen. Durch das Vermessen der Proben mit unterschiedlichen Wassergehalten konnte zusätzlich die Linearität der Methode durch einen direkten Vergleich mit den Referenzwerten überprüft werden. Weiterhin wurde in diesem Zusammenhang die Robustheit durch den Temperatureinfluss berücksichtigt, indem die zu untersuchenden Proben für die Wiederholpräzision und Linearität aus dem Granulator während der Granulation entnommen und direkt vermessen wurden. Nach der Abkühlung der Proben auf RT, wurden die Proben nach dem Schema der Wiederholpräzision und Linearität erneut vermessen, ohne diese erneut abzufüllen. Die statistische Auswertung der Wiederholpräzision erfolgt durch die Berechnung des Mittelwerts, der

Standardabweichung, des Variationskoeffizienten, der Messunsicherheit sowie des Vertrauensbereichs ($P = 0,95$). Zusätzlich kann im Rahmen einer ANOVA, der einfaktoriellen Varianzanalyse, die relative Standardabweichung (RSD) der Wiederholpräzision zweier zu vergleichender Datensets berechnet werden. Der Variationskoeffizient muss einen festgelegten Richtwert von $\leq 1,5\%$ und einen Sollwert von $\leq 2,0\%$ einhalten – selbst festgelegte Akzeptanzkriterien. Diese Akzeptanzkriterien wurden auf der Grundlage der möglichen Einflüsse der thermogravimetrischen Methode festgelegt und in den bisherigen Methodvalidierungen der Referenzwertmethode zur Bestimmung des LODs bei der Bayer Bitterfeld GmbH sicher eingehalten. Zu begründen ist dies mit der Robustheit der Methode, da bei der wiederholenden Messung einer Grundgesamtheit wenige Einflussfaktoren innerhalb der Messung eines Laboranten bekannt sind. Die Linearität wird zusätzlich durch die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten und der Steigung b (R^2) bewertet. Bei der Überprüfung der Robustheit durch den Temperatureinfluss muss der Variationskoeffizient ebenfalls $\leq 2,0\%$ betragen. Im Rahmen der Vergleichspräzision wurde der Temperatureinfluss, der Einfluss des Laboranten auf das Messergebnis sowie der direkte Vergleich zur bisher verwendeten und validierten thermogravimetrischen Methode bewertet. Die in der Tabelle-A 1 und Tabelle-A 2 dargestellten Ergebnisse bestätigen das Einhalten der Akzeptanzkriterien, wodurch die NIR-Methode als ausreichend präzise, linear und robust eingestuft werden kann. Die Ergebnisse werden nachfolgend im Detail beschrieben.

Die in den Tabellen bewertete Wiederholpräzision beschreibt z. B. die zufällige Streuung von Analyseergebnissen, die durch Prüfer A in einem Laboratorium bei wiederholter Anwendung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs mit ein und demselben MPA NIR-Gerät an einer Probe, die zu einer Grundgesamtheit gehört, unter konstanten Arbeitsbedingungen ermittelt wird. Die Wiederholpräzision wurde bei Proben verschiedener LODs durchgeführt, die in etwa im Spezifikationsbereich von 4,5 – 6,4 % lagen.

Im Rahmen der Wiederholpräzision der Tabelle-A 1 wurden die Akzeptanzkriterien der thermogravimetrischen Referenzmethode sicher eingehalten. Die Variationskoeffizienten sind untereinander sowie mit dem Richtwert vergleichbar und liegen unter dem Richtwert von 2,0 %. Die Messunsicherheit und der Vertrauensbereich bestätigen ausreichend präzise Vorhersagen der NIR-Methode und ergeben somit eine RSD von 1,2 – 1,6 %.

Die Vergleichspräzision zwischen der NIR-Methode und der bisher verwendeten validierten thermogravimetrischen Methode erfordert zunächst die Bestimmung und Bewertung der Wiederholpräzision der Referenzmethode. Die Ergebnisse zur Wiederholpräzision der Referenzwerte bestätigen in der Tabelle-A 2, dass ebenfalls alle Akzeptanzkriterien eingehalten wurden und die Referenzmethode nochmals präzisere Ergebnisse im Vergleich zur NIR-Methode liefert. Die Standardabweichung, der Variationskoeffizient und auch die RSD sind kleiner als bei der NIR-Methode. Die Messunsicherheit und der Vertrauensbereich bestätigen eine ausreichend präzise Methodik. Mit den Referenzwerten konnte nun ebenfalls die Linearität der NIR-Vorhersagen der

Tabelle-A 1 bestätigt werden. Der Korrelationskoeffizient und die Steigung liegen nah bei 1,0 und bestätigen somit die Proportionalität der Vorhersagen zu den Referenzwerten.

Für die Vergleichspräzision der NIR-Methode mit der bisher verwendeten validierten thermogravimetrischen Methode wurden die Varianzen und Mittelwerte sowie die Wiederhol- und Vergleichspräzision der drei Messreihen im Spezifikationsbereich mithilfe einer ANOVA bestimmt. Hiermit soll gezeigt werden, dass das analytische Verfahren unabhängig von der Variation der äußeren Umstände bei gleichem Probenmaterial zu übereinstimmenden Ergebnissen führt. Die Wiederholpräzisionen liegen alle zwischen 0,8 – 1,7 % RSD und bestätigen, dass alle 12 Einzelwerte, betrachtet als eine Grundgesamtheit, nur um max. 1,7 % RSD schwanken und beide Methoden als ausreichend präzise eingestuft werden können. Die RSDs der Vergleichspräzisionen liegen teilweise geringfügig oberhalb oder sind mit den Wiederholpräzisionen vergleichbar. Dies bestätigt eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Datensets. Für die Abschätzung von Akzeptanzkriterien der Wiederholpräzision und der Vergleichspräzision können die HORWITZ Funktion und die wissenschaftliche Literatur herangezogen werden [93].

Die HORWITZ Funktion stellt die Präzision als eine exponentielle Funktion der Konzentration C dar und ermöglicht nur eine grobe Schätzung von Durchschnittswerten [93]. In der Regel ist diese Funktion unabhängig von Analyt, Matrix und Analysenmethode und kann nach den Vorgaben des Codex Alimentarius – Horwitz %RSD – und nach den Vorgaben des AOAC Peer Verified Methods Programms - AOAC PVM %RSD – unterschieden werden. Bei einer Analytkonzentration von 1 – 10 % kann der Horwitz %RSD bei 2,8 – 4 liegen. Der AOAC PVM %RSD liegt bei den gleichen Konzentrationen zwischen 2,7 – 2,8. Da bei der NIR-Methode die Konzentration des Wassers zwischen 5 – 7 % liegt, sind die %RSD von vier als Richtwert anzunehmen. Alle RSD-Werte liegen deutlich unter der Vorgabe der Horwitz Funktion von vier und erfüllen somit die Akzeptanzkriterien. Weitere Literaturangaben beschreiben einen RSD-Wert von 0,55 % für die Wiederholpräzision und 0,61 % für die Vergleichspräzision, die mit dieser NIR-Methode nicht erfüllt werden können [94].

Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass die unter 2.2.7 dargestellten Berechnungen der ANOVA ebenfalls einen F-Test beinhalten. Die Prüfgröße F sollte auch hier im Vergleich zum kritischen F-Wert kleiner sein. Der Unterschied zu dem klassischen Zwei-Stichproben F-Test ist der Vergleich der Varianzen unter Berücksichtigung der Mittelwerte der zu vergleichenden Datensets. Da diese Ergebnisse häufig nicht mit den Ergebnissen des F- und t-Tests übereinstimmen, wurden ergänzend zur ANOVA, die Zwei-Stichproben F-Tests für den Vergleich der Varianzen sowie unter Berücksichtigung gleicher oder unterschiedlicher Varianzen die Zwei-Stichproben t-Tests für den Vergleich der Mittelwerte durchgeführt. Anstelle der Prüfgrößen für den F- und t-Test wurden die p-Werte als Wahrscheinlichkeitsgröße beider Methoden verwendet.

Mithilfe dieser Tests ist zu beweisen, dass der direkte Methodenvergleich, die unterschiedlichen Produkttemperaturen der Granulate und die Messung von unterschiedlichen Laboranten zu

vergleichbaren Ergebnissen führen – H₀. Anderenfalls kann nachgewiesen werden, dass sich die Ergebnisse zwischen den Methoden und Probenhandhabungen unterscheiden – H₁.

Das Akzeptanzkriterium von $\geq 0,05$, als festgelegtes Signifikanzniveau α , dient der Beweisführung. Sind die p-Werte und somit die Wahrscheinlichkeiten gering und liegen unterhalb der zulässigen Fehlergrenze von 0,05, ist die Nullhypothese abzuweisen und eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist nicht gegeben. Liegen die Wahrscheinlichkeiten jedoch oberhalb der zulässigen Fehlergrenze von 0,05, ist die Nullhypothese beizubehalten und der Nachweis der Vergleichbarkeit ist gegeben. Neben der tabellarischen Auflistung der p-Werte, soll die Abbildung-A 11 die Vergleichbarkeit der Mittelwerte unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle verdeutlichen.

Die zulässige Fehlergrenze beim Vergleich der Varianzen wurde nur bei dem LOD $> 6\%$ unterschritten, wieso die Nullhypothese bei den Werten $\leq 6\%$ beibehalten werden kann. Bei der Überprüfung der Vergleichbarkeit der Mittelwerte ist die Nullhypothese bei $> 6\%$ und ca. 6% beizubehalten, da die Fehlergrenze überschritten wird. Nur bei dem LOD $< 6\%$ wurde die Fehlergrenze unterschritten, weshalb die Nullhypothese abzuweisen ist. Obwohl die Mittelwerte bei einem LOD $< 6\%$ nicht vergleichbar sind, beträgt die Differenz der Mittelwerte nur $0,1\%$, was als maximale Messunsicherheit für die M-NIR-Methode bereits nachgewiesen wurde und absolut vertretbar ist.

Dieses Ergebnis bestätigt, dass die bisherige validierte thermogravimetrische Referenzmethode im Vergleich zur entwickelten NIR-Methode präziser ist. Die Mittelwerte im relevanten Spezifikationsbereich sind trotz teilweiser Unterschiede in der Varianz zum Teil vergleichbar. Die Messunsicherheit der NIR-Methode liegt mit maximal $\pm 0,1\%$ und die RSD mit ca. $1,2 - 1,6\%$ im akzeptablen Bereich, da die Spezifikation eine Grenze von $4,5 - 6,4\%$ vorschreibt.

Die in der Tabelle-A 3 angegebenen Standardabweichungen, Variationskoeffizienten und Messunsicherheiten zur Bewertung der Wiederholpräzision bei RT liegen unterhalb der Ergebnisse des warmen Probenmaterials, gemessen vom gleichen Laboranten A (Tabelle-A 1). Bei der Überprüfung der Linearität mit den Referenzwerten der thermogravimetrischen Methode liegt der Korrelationskoeffizient und R^2 unterhalb der Korrelationskoeffizienten des warmen Materials. Dies bedeutet, dass die Linearität und die Mittelwerte der Vorhersagen der kalten Proben im Vergleich zu den Mittelwerten der Vorhersagen der warmen Proben, trotz des geringeren Variationskoeffizienten und einer geringeren Messunsicherheit schlechter sind.

Die Wiederholpräzisionen sind im Vergleich zu den warmen Proben geringfügig größer, was auf eine größere Streuung bei wiederholenden Messungen einer Grundgesamtheit hindeutet. Bei der Vergleichspräzision steigen die RSDs mit abnehmenden LOD bis auf knapp 4% an. Dies bedeutet, dass der maximale Unterschied zwischen der Vorhersage einer warmen und kalten Probe bei ca. $\pm 0,2\%$ liegt. Betrachtet man auch hier den Vergleich der Varianzen im Rahmen des Zwei-

Stichproben F-Tests, liegen die Wahrscheinlichkeiten alle weit über der zulässigen Fehlergrenze, wieso die Nullhypothese beizubehalten wäre. Somit sind die Varianzen der unterschiedlichen LODs zwischen warmer und kalter Probe vergleichbar. Die Wahrscheinlichkeiten des Zwei-Stichproben t-Tests lagen weit unter der zulässigen Fehlergrenze von 5 %, weshalb die Nullhypothese bei allen LODs abzuweisen wäre. Dies bedeutet, dass kein Mittelwert der warmen und kalten Proben vergleichbar ist und ein Temperatureinfluss besteht. Zur besseren Veranschaulichung dient auch hier die Darstellung der Mittelwerte mit ihren Konfidenzintervallen in der Abbildung-A 12.

Betrachtet man auch hier den Zweck der Anwendung der NIR-Methode, soll diese hauptsächlich zur Echtzeitmessung im Spezifikationsbereich genutzt werden. Hierfür werden Granulate unmittelbar nach der Entnahme aus dem Granulator im warmen Zustand vermessen. Das Vermessen der auf RT abgekühlten Granulate in Echtzeit kann somit ausgeschlossen werden, da das Abkühlen eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt und ein zeitnahes Handeln nicht ermöglicht. Wenn es dazu kommen sollte, dass das Abkühlen der Probe aufgrund produktionsbedingter Verzögerungen eintritt, dann liegen die Mittelwerte bei einem $\text{LOD} \geq 6\%$ nur um max. 0,1 % auseinander. Da mithilfe dieser NIR-Methode zukünftig gezielt ein $\text{LOD} \geq 6\%$ im Granulat erreicht werden soll, ist der größere Fehler bei $\text{LODs} < 6\%$ zu vernachlässigen. Aus diesem Grund ist die zunehmende Messunsicherheit durch eine abfallende Produkttemperatur von untergeordneter Bedeutung, da zusätzlich, jedoch nicht in Echtzeit, nachgeschaltete Analysen der erkalteten Proben mit der bisherigen validierten thermogravimetrischen Methode durchgeführt werden können.

Zusätzlich zu der Wiederholpräzision innerhalb der verschiedenen LODs der Gruppen sowie der Vergleichspräzision zwischen den Gruppen des Methoden- und Temperaturvergleichs, wurde in der Tabelle-A 4 die Wiederhol- und Vergleichspräzision der NIR-Methode durch einen zweiten Laboranten B überprüft. Trotz des nachgewiesenen Temperatureinflusses der NIR-Methode und der Notwendigkeit am Ende des Granulationsprozesses zur Echtzeitüberwachung warme Proben analysieren zu müssen, erfolgt die Vergleichspräzision zwischen Laborant A und B mit den warmen Proben, die unmittelbar nach der Entnahme aus dem Granulator vermessen wurden.

Die Wiederholpräzisionen der Messungen des Laboranten B mit warmen Granulaten zeigten vergleichbare Ergebnisse bei den Mittelwerten, bei den Standardabweichungen, bei den Variationskoeffizienten sowie bei der Messunsicherheit und beim Vertrauensbereich. Ein Korrelationskoeffizient und eine Steigung von fast 1 bestätigen die Linearität zwischen den Mittelwerten des Laboranten A und B.

Die RSD der Vergleichspräzision zwischen den Laboranten A und B sind mit den Vergleichspräzisionen zwischen der NIR- und Referenzwertmethode vergleichbar, weshalb zwischen den Ergebnissen der Laboranten kein Unterschied erkennbar ist. Die Wahrscheinlichkeiten des Zwei-Stichproben F-Tests liegen weit über der zulässigen Fehlergrenze von 5 %, wieso die Nullhypothese

beizubehalten wäre. Zusätzlich zur Vergleichbarkeit der Varianzen zwischen den Laboranten liegen die Wahrscheinlichkeiten beim Vergleich der Mittelwerte bei $\leq 6\%$ ebenfalls über der zulässigen Fehlergrenze, wieso auch hier die Nullhypothese beizubehalten wäre. Nur die Mittelwerte bei $> 6\%$ zeigen hinsichtlich des t-Test keine Vergleichbarkeit. Somit kann bestätigt werden, dass unabhängig vom LOD die Varianzen und Mittelwerte zwischen den Laboranten vergleichbar sind. Aus diesem Grund ist die Auswahl des Laboranten von untergeordneter Bedeutung, sofern die Vorgaben des Füllstandes im NIR-Vial sowie die Anzahl der Verdichtungen vor der Messung eingehalten werden. Der Vollständigkeit halber wird mit der Abbildung-A 13 die Vergleichbarkeit der Mittelwerte, dargestellt mit den Konfidenzintervallen, visualisiert und bestätigt.

Im Rahmen der Gesamtbewertung der hier durchgeführten Validierung konnte nachgewiesen werden, dass die bisherige validierte Referenzmethode präzisere Ergebnisse in der Wiederhol- und Vergleichspräzision lieferte. Der Einfluss des Laboranten und der damit verbundene Einfluss durch unterschiedliches Probenhandling wurden bei der thermogravimetrischen Methode nicht untersucht, da möglicherweise das Abschaltkriterium, die Genauigkeit der Waage, die Probenpräsentation und das Messintervall des Moisture Analyzers Einflussfaktoren sein können. Das Gerät befindet sich in einem qualifizierten Status und die Waage muss ebenfalls nach den Vorgaben der internen Arbeitsanweisung der Bayer Bitterfeld GmbH regelmäßig überprüft werden. Ein denkbarer Fehler der hier zu geringfügigen Schwankungen zwischen den Laboranten und Laboratorien führen kann, ist die unsachgemäße Handhabung des Geräts, durch eine falsche Positionierung des Proben Tellers, eine nicht einheitliche Probenpräsentation, durch teilweise aufgeschüttete oder gleichmäßig verteilte Granulatproben. Ein weiterer Einflussfaktor ist das Messintervall, da das Gerät und der Proben Teller nach einer Messung noch eine hohe Temperatur nah bei 120 °C haben. Wird die Probe während der Einwaage auf einen sehr warmen Proben Teller gegeben, kann dies im Vergleich zu einem Proben Teller bei RT zu abweichenden, niedrigeren Ergebnissen führen. Zu beachten wäre dies bei einer Doppelbestimmung, da der Proben Teller der ersten Messung zunächst noch kalt und bei der zweiten Messung im direkten Anschluss warm wäre. In diesem Falle wäre darauf zu achten, dass entweder der Proben Teller gegen einen neuen, kalten ausgetauscht oder der benutzte Proben Teller vor einer erneuten Messung zunächst auf RT abgekühlt wird.

3.3. NIR-Methode zur Bestimmung der Partikelgrößen

3.3.1. Bewertung der methodischen Vorversuche

Für die NIR-Methode zur Bestimmung der Partikelgrößen konnten im Rahmen des Granulationsdesigns, ergänzend zu den bisherigen Granulationsansätzen aus 2.2.2.3.2.1 der Tabelle 14, drei weitere Granulate hinsichtlich der CQAs hergestellt werden (2.2.2.3.3.1). Beide NIR-Methoden, sowohl für den LOD als auch für die Partikelgrößen, berücksichtigen mögliche Einflussfaktoren, die für die jeweils andere Methode die Zielgröße darstellt. So wurde die

Zuluftfeuchtigkeit sowie die Prozesszeit als CPP definiert, die wiederum die CQAs Wassergehalt und Partikelgröße beeinflussen können. Die Informationen der CQAs beeinflussen beide NIR-Methoden, sodass mit den bereits durchgeführten Granulationsansätzen, neben den unterschiedlichen Wassergehalten auch unterschiedliche Partikelgrößen der Granulate über den kompletten Granulationsprozess berücksichtigt werden konnten

Obwohl kein weiterer CPP definiert werden konnte, ist zur Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit der NIR-Partikelgrößenmethode die Variabilität der Partikelgröße bereits in den Prozessphasen SPRÜHEN I und II sowie beim TROCKNEN I und II zu berücksichtigen. Die Methodenentwicklung zur Bestimmung der Partikelgröße ist im Vergleich zur Wassergehaltsbestimmung weitaus komplizierter, umfangreicher und ungenauer, da sich während eines Wirbelschichtprozesses im Rahmen der Feuchtgranulation der Wassergehalt permanent ändert und somit die spektralen Informationen der Partikelgröße überdecken kann.

Granulationsansatz	1	2	3	4	5	6	7
Rezeptur	2	2 + A	2 + B	2 + C	2 + D	2 + E	2 + F
Wassergehalt nach SPRÜHEN III [%]	21,4	25,1	20,3	23,7	21,5	21,3	21,5
Wassergehalt nach TROCKNEN III [%]	5,6	5,2	4,4	4,3	6,3	4,3	6,4
Prozesszeit [min]	150	157	163	175	102	123	107
Partikelgröße nach TROCKNEN III							
d10 [µm]	27,1	25,3	21,6	28,4	21,3	20,6	18,9
d50 [µm]	127,8	139,1	107,9	138,8	116,3	114,8	104,7
d90 [µm]	278,0	325,4	256,6	318,9	272,3	279,1	244,1

Tabelle 19: Granulationsrezepturen mit variablen CPPs und den resultierenden CQAs; Wassergehalt thermogravimetrisch bestimmt; Partikelgröße mittels Laserbeugung bestimmt.

Somit stehen sieben unterschiedliche Granulationsansätze für die NIR-Methodenentwicklung zur Verfügung, die jeweils zweimal, jedoch zeitlich unabhängig hergestellt wurden. Mit diesen unterschiedlichen Qualitäten werden alle möglichen Einflussfaktoren während der Granulation und somit in der NIR-Methode berücksichtigt, die im derzeitigen Standardgranulationsprozess auftreten können.

Mit den ersten vier NapSo-Granulatchargen konnten bereits im Rahmen der Entwicklung der NIR-Wassergehaltmethode methodische Vorversuche durchgeführt und bewertet werden. Die Datenerhebung für die NIR-Partikelgrößenmethode fand ebenfalls mit dem NIRS MPA in diffuser Reflexion in den zur Verfügung gestellten NIR-Vials statt, weshalb einige Ergebnisse und Einflussfaktoren übertragen werden konnten, die nachfolgend nicht noch mal im Detail erklärt werden. Das Positionieren der Vials über den Probenhalter blieb unverändert, mit einem festen Abstand zwischen Proben-Vial und Lichtquelle. Die optische Dichte der NapSo-Granulate konnte bereits im Rahmen der methodischen Vorversuche nachgewiesen werden (2.2.6.3.1/3.2.1). Die optische Dichte

bei den NapSo-Granulaten ist ab einer Füllhöhe von 1/4 gegeben und es ist kein eindeutiger Unterschied zwischen der Anzahl der Stampfungen der Granulate zu erkennen (Abbildung 8). Viel mehr konnte der Einfluss der unterschiedlichen Stampfungen durch die definierte Befüllung der Vials reduziert werden, da die Befüllungen der Vials bis zur Hälfte die geringsten Unterschiede zwischen der Anzahl der Stampfungen zeigen. Aus diesem Grund konnte die Probenpräsentation für die Partikelgrößenmethode auch mit einem halb vollen NIR-Vial und einer Verdichtung durch ein dreimaliges Aufstampfen der Vials auf einer festen Oberfläche angewendet werden. Durch die standardisierte Befüllung je Vial können mögliche Unterschiede zwischen den Stampfungen der späteren Benutzer minimiert werden, da die Bestimmung der Partikelgrößen durch die unterschiedlichen Streueffekte der optisch dichten Probe schnell beeinflusst werden kann.

Die Berücksichtigung der Temperierung der Granulate spielt bei der Partikelgrößenmethode eine untergeordnete Rolle, da bisher keine Zusammenhänge hinsichtlich des Temperatureinflusses auf die Partikelgrößen bekannt sind. Trotz dessen, dass die spektralen Informationen des Wassers einem Temperatureinfluss unterliegen, werden bei der Partikelgrößenmethode unterschiedliche Produkttemperaturen nicht berücksichtigt. Begründet ist dies in der späteren Herausnahme der Wellenzahlbereiche, die für die Darstellung des Wassers charakteristisch sind. Diese stark überdeckenden und störenden Wellenzahlbereiche des Wassers stellen durch die Herausnahme keine Möglichkeit der spektralen Temperaturbeeinflussung dar. Der eventuell nicht eindeutig sichtbare Temperatureinfluss in den weniger charakteristischen Wellenzahlbereichen (2. Obertonschwingung bei ca. 10300 cm^{-1}) des Wassers konnte durch die Anwendung der Datenvorverarbeitung der KM-Umwandlung weitestgehend reduziert bzw. entfernt werden. Wie bereits unter 2.2.6.4.2.4 beschrieben wurde, berücksichtigt die KM-Umwandlung die Streueffekte der unterschiedlichen Partikelgrößen und trennt diese teilweise von den chemischen Informationen ab. Ergänzend ist zu erwähnen, dass für die Messung in diffuser Reflexion der Messmodus verwendet wurde, der die integrierte Streukorrektur als Datenvorbehandlung nicht enthielt. Um weitere Basislinienverschiebungen möglichst nicht zu reduzieren oder zu entfernen, sind Normierungen, Streukorrekturen und Ableitungen im Rahmen der Methodenentwicklung zur Bestimmung von Partikelgrößen nicht anzuwenden.

Trotz teilweiser Übereinstimmung der NIR-Methoden hinsichtlich der Datengrundlage bei den NapSo-Granulatchargen sowie bei der Probenpräsentation unterscheiden sich die Methoden bei der Temperaturbeeinflussung, bei der Datenvorverarbeitung sowie bei der Referenzanalytik.

Wie bereits bei der NIR-Methode zur Bestimmung des Wassergehalts erwähnt wurde, ist ebenfalls bevorzugt die derzeit bestimmte Zielgröße als Referenzwert zu verwenden. In diesem Fall ist das die Siebturmanalytik mit Rüttelsieb, die sich jedoch von den typischen NIR-Referenzwerten der Laserbeugungsspektroskopie unterscheidet (2.2.3.3). Die damit verbundenen und am häufigsten verwendeten referenzanalytischen Messwerte für NIR-Methoden sind letztlich von der

Datenvorverarbeitung der NIR-Spektren, der Berücksichtigung der spektralen Informationen, vom eigentlichen Vorgehen der Methodenentwicklung und somit von der Güte der Korrelation abhängig [24, 27, 54, 70-74]. Aus diesem Grund werden diese zwei unterschiedlichen Messmethoden zur Bestimmung von Referenzwerten betrachtet und verglichen. Zum einen die Siebturmanalyse mittels Rüttelsieb als derzeitig verwendete Referenzanalytik und die zur NIR-Methodenentwicklung bevorzugt eingesetzte Laserbeugung mit dem Mastersizer 2000, jeweils unter Berücksichtigung verschiedener Messwerte bei der Auswertung.

Die Messprinzipien sind unterschiedlich, da bei der Laserbeugung ein Unterdruck anliegt und beim Siebturm die Schwerkraft das Korn durch die Maschen der Siebe treibt. Aus diesem Grund ist es denkbar, dass bei der Laserbeugungsmethode, je nach Zugfestigkeit und Partikelgrößenverteilung der Granulate, falsche Ergebnisse beim Grobanteil $> 630 \mu\text{m}$ sowie beim Feinanteil $< 63 \mu\text{m}$ möglich und durchaus denkbar sind. Diese Vermutung konnte durch die nachfolgende Abbildung-A 14 mit der Partikelgrößenverteilung eines NapSo-Granulats bestätigt werden. Es ist zu erkennen, dass das Ergebnis mittels Laserbeugung im Vergleich zur Siebturmanalyse weniger Grobanteil und mehr Feinanteil enthält, obwohl die NIR-Daten die gesamte und vor allem die wahre Verteilung des NapSo-Granulats erfasst. Die NIRS ist eine indirekte Methode und bestimmt die Partikelgrößen nie einzeln, sondern die gesamte Verteilung der Partikelgrößen und berücksichtigt somit auch Partikel $> 2 \text{ mm}$.

Somit ist abzuwägen, ob die fehlerbehafteten Referenzwerte der Laserbeugung oder die wahren Referenzwerte vom Siebturm für die NIR-Regression geeigneter sind. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass, obwohl die Referenzwerte der Laserbeugung fehlerhaft sein können, die komplette Probe per NIRS sowie anschließend per Laserbeugung analysiert und erfasst wird, weshalb der Fehler bei der Korrelation dennoch geringer sein kann. Im Gegensatz dazu ist bei der Siebturmmethode eine weitaus größere Probenmenge notwendig, die mit der NIRS nur zu einem Bruchteil erfasst und berücksichtigt werden kann.

Die Auswahl und Bewertung der Referenzwerte für die Methodenentwicklung erfolgt im nachfolgenden Kapitel 3.3.2.

3.3.2. Einflussfaktoren auf die NIR-Methodenentwicklung

Auch bei der NIR-Methode zur Bestimmung der Partikelgröße sind zunächst Machbarkeitsprüfungen notwendig. Hierzu wurden NapSo-Granulate verwendet, die alle einen spezifizierten LOD von 4,5 – 6,4 %, jedoch unterschiedliche Partikelgrößen- bzw. Partikelgrößenverteilungen zeigten. Die Granulate wurden zunächst mit dem entsprechenden Wassergehalt spektroskopisch vermessen und anschließend thermogravimetrisch bis zur Massekonstanz getrocknet. Die getrockneten Granulate wurden anschließend erneut spektroskopisch analysiert, sodass ein direkter Zusammenhang des Wassergehalts mit den unterschiedlichen Partikelgrößen in den entsprechenden Wellenzahlbereichen

dargestellt werden konnte. Dieser Zusammenhang ist in der Abbildung 27 anhand der KM-umgewandelten NIR-Spektren dargestellt.

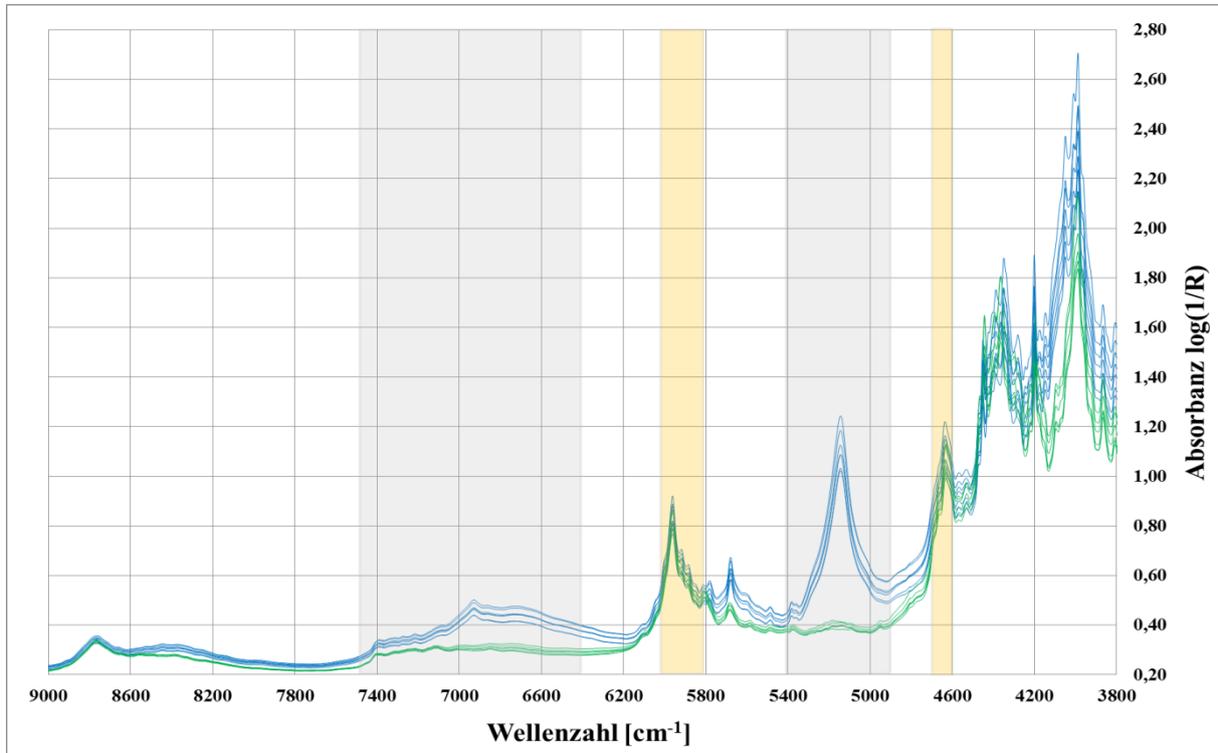


Abbildung 27: KM-vorbehandelte NIR-Spektren von Granulaten mit einem LOD von 4,5 – 6,4 % sowie ohne Wasser im Bereich von 3800 – 9000 cm^{-1} .

Es kann zunächst bestätigt werden, dass die getrockneten Granulate kein Wasser mehr enthalten, da die getrockneten Granulate (grüne Spektren) in den typischen Wasserbereichen der NIR-Spektren nur geringfügige Basislinienverschiebungen zeigen. Im Vergleich dazu zeigen die gleichen Granulate trotz des geringen LODs von 4,5 – 6,4 % (blaue Spektren) teilweise erhebliche Basislinienverschiebungen in den grau markierten Bereichen und bestätigen die richtige Auswahl der typischen spektralen Wasserbereiche. Es bilden sich neue NIR-Banden, die sich je nach Wassergehalt in ihrer Absorbanz geringfügig unterscheiden. Hiermit kann bestätigt werden, dass in den charakteristischen Wasserbereichen (grau markiert) von 4900 – 5400 cm^{-1} und von 6400 – 7500 cm^{-1} sowie teilweise über diese Bereiche hinaus die spektralen Informationen des Wassers im NIR-Spektrum dargestellt werden. In diesen Bereichen sind eindeutige Unterschiede zwischen den getrockneten Granulaten und den Granulaten mit Wasser zu erkennen. Teilweise treten diese Unterschiede auch in den angrenzenden Bereichen der typischen Wasserbereiche auf, die vermutlich mit den bereits nachgewiesenen und verschobenen bzw. erweiterten Spektralbereichen des Wassers aus 3.2.2 zusammenhängen.

Mit der Datenvorverarbeitung der KM-Umwandlung können die Informationen in den typischen und charakteristischen Wasserbereichen nicht vollständig entfernen werden, aber die Informationen des

Wassers können auf diese Bereiche eingeschränkt werden. Zwischen den grau markierten charakteristischen Wasserbereichen treten bei den Granulaten mit unterschiedlichen Wassergehalten wenige bis keine Basislinienverschiebungen auf, vielmehr zeigen die spektralen Daten der unterschiedlichen Wassergehalte einen identischen Verlauf zu den getrockneten Granulaten und sind teilweise deckungsgleich in Form und Absorbanz. Kommt es trotz der Deckungsgleichheit zu geringen Basislinienverschiebungen, so kann dies ein wichtiger Hinweis für die spektralen Informationen der Partikelgröße sein. In den folgenden Bereichen ist eine Deckungsgleichheit zu erkennen, die mögliche Informationen der Partikelgrößen darstellen können: $< 4717 \text{ cm}^{-1}$, $5812 - 6028 \text{ cm}^{-1}$ und $> 8585 \text{ cm}^{-1}$. Zusätzlich konnte bereits unter 3.2.1 in den Wellenzahlbereichen von $4740 - 5000 \text{ cm}^{-1}$ und von $6100 - 6900 \text{ cm}^{-1}$ die größten Einflüsse durch Streulichteffekte nachgewiesen werden (Abbildung 7), die jedoch in den gleichen Bereichen wie die Wasserbanden liegen. Für die NIR-Methode zur Bestimmung der Partikelgröße ist es jedoch wichtig und von Bedeutung, die typischen und charakteristischen Wasserbereiche abzutrennen und nicht in der NIR-Methode zu erfassen, da es sonst zu zufälligen Korrelationen kommen kann. Obwohl wertvolle spektrale Informationen der Partikelgrößen in diesen Bereichen enthalten sind, werden diese während der Wirbelschichtgranulation durch den sich ständig ändernden Wassergehalt beeinflusst und überdeckt. Aus diesem Grund werden für die Partikelgrößenuntersuchungen häufig getrocknete Materialien oder Materialien mit einem konstanten Wassergehalt verwendet [24]. Zusätzlich wurde der Bereich $< 4600 \text{ cm}^{-1}$ mit dem spektralen Rauschen, sowie der Bereich $> 9200 \text{ cm}^{-1}$ mit wenigen spektralen Informationen nicht in der Methodenentwicklung berücksichtigt, weshalb die Wasserbereiche des 2. und 3. Obertons nicht näher betrachtet wurden.

Deshalb müssen die Wellenzahlbereiche definiert werden, die ausschließlich spektrale Informationen der Partikelgrößen enthalten und in einem maximalen Abstand zu den typischen spektralen Hauptmerkmalen des Wassers liegen. Die ausgewählten Bereiche sollten zusätzlich die Erkenntnisse aus der Abbildung 7 und Abbildung 27 berücksichtigen, aus denen sich für die NIR-Partikelgrößenbestimmung folgende ideale Bereiche ergaben: $4582 - 4717 \text{ cm}^{-1}$ und $5812 - 6028 \text{ cm}^{-1}$ – orange markierte Bereiche der Abbildung 27. Unter Berücksichtigung der definierten Wellenzahlbereiche und einer möglichen Überschneidung beider Bereiche wird hier ein Ansatz dargestellt und verfolgt, der die Möglichkeit der Partikelgrößenbestimmung bei sich ständig ändernden Wassergehalten bestätigen kann.

Vor der Definition der Wellenzahlbereiche sowie deren Regression mit den Referenzwerten der Partikelgröße musste überprüft werden, ob die Spektren der 14 Chargen spektral vergleichbar sind. Dafür wurden im Rahmen der PCA alle Chargen gefittet und mit dem Score-Plot visualisiert. Es wurden die KM-vorverarbeiteten Spektren, im genannten Wellenzahlbereich von $4582 - 4717 \text{ cm}^{-1}$ und $5812 - 6028 \text{ cm}^{-1}$ verwendet. Der in Abbildung 28 dargestellte Score-Plot der PCA bestätigt, dass alle eingesetzten Chargen unter Berücksichtigung der definierten Wellenzahlbereiche der mit KM-

vorverarbeiteten Spektren auf PC-1 und PC-2 ähnlich gewichtete Scores zeigen und somit untereinander vergleichbar sind. Die Vergleichbarkeit der spektralen Datensets ist auf weiteren PCs gegeben, jedoch beschränkt sich die Darstellung auf diese PCs.

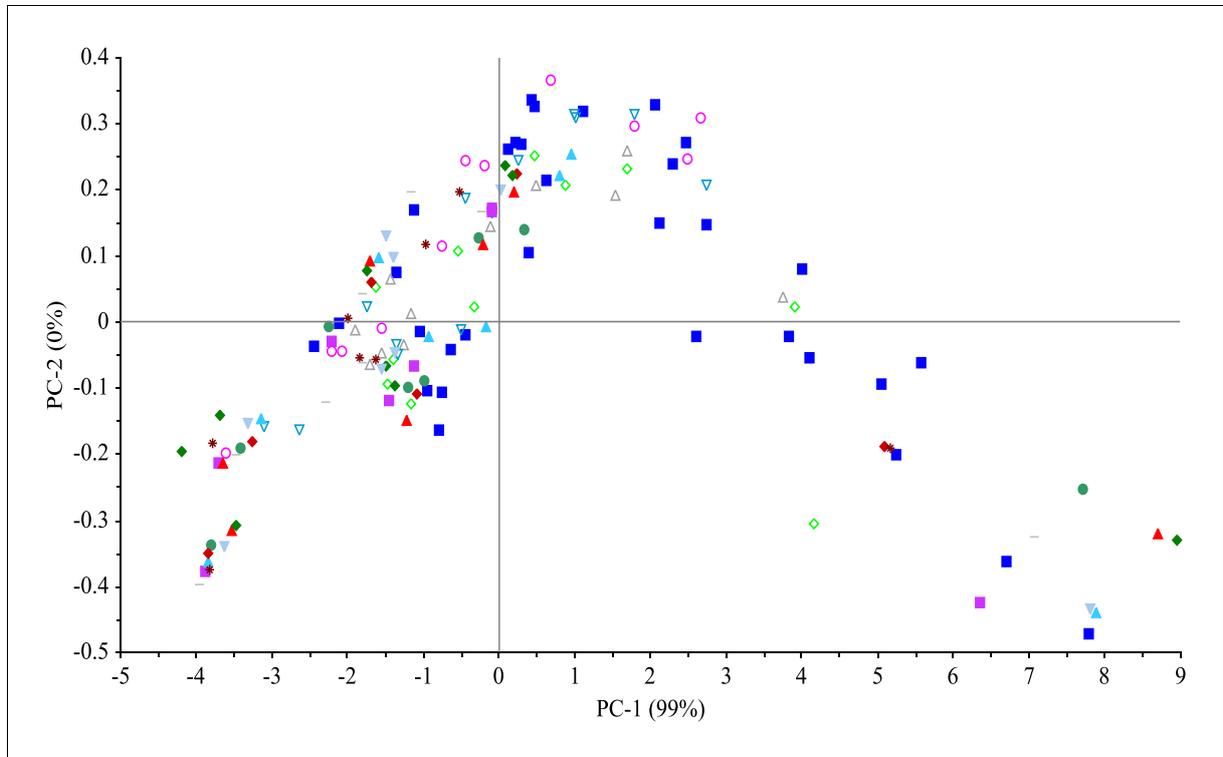


Abbildung 28: PCA der KM-vorverarbeiteten spektralen Daten zur Entwicklung der NIR-Partikelgrößenmethode im Wellenzahlbereich von $4582 - 4717 \text{ cm}^{-1}$ und $5812 - 6028 \text{ cm}^{-1}$, dargestellt im Score-Plot.

Um in diesem Zusammenhang die definierten Wellenzahlbereiche der spektralen Daten besser bewerten zu können, mussten zunächst die ebenso wichtigen Referenzwerte definiert werden. Hierfür wurden NIR-Spektren von Granulaten einer kompletten Granulation in diffuser Reflexion und unter Berücksichtigung des notwendigen Probenhandlings aufgezeichnet. Anschließend wurde die gesamte Probenmenge mithilfe der Laserbeugung auf ihre Partikelgrößenverteilung untersucht und mit den folgenden Messwerten (volumetrisch) ausgewertet: (1) Partikeldurchmesser: d_{10} , d_{50} , d_{90} [μm], (2) Siebgröße: $63 - 100 \mu\text{m}$ [%] und (3) kumulative Siebgrößen: $> 63 \mu\text{m}$ [%], $> 100 \mu\text{m}$ [%]. Für die anschließende PLS-Regression wurden ausschließlich die bereits definierten Wellenzahlbereiche von $4582 - 4717 \text{ cm}^{-1}$ und $5812 - 6028 \text{ cm}^{-1}$ der mit KM-vorverarbeiteten Spektren verwendet, die nicht die typischen Spektralbereiche des Wassers berücksichtigen, jedoch Informationen der Partikelgrößen beinhalten (Abbildung 27 – orange markierte Bereiche). Die einfachen PLS-Regressionen wurden von einer Granulationscharge mithilfe der Kreuzvalidierung und dem NIPALS-Algorithmus erstellt. Die Bewertung der Regressionsmethoden erfolgte mithilfe der RMSE-Werte als absoluten Fehler sowie der Berechnung des relativen Fehlers, unter der Zuhilfenahme einer Bezugsgröße. Die Bezugsgröße ist hier der komplette Kalibrationsbereich, der sich je nach Messwert unterscheidet. Zusätzlich wurden

der R^2 und die Anzahl der verwendeten Faktoren für die Bewertung der korrelierten Referenzwerte verwendet.

Die Abbildung 29 veranschaulicht die besten Regressionsmethoden von den Messwerten der kumulativen Siebe $> 63 \mu\text{m}$ und $> 100 \mu\text{m}$. Die anderen Regressionsmethoden der Partikeldurchmesser sowie der einfachen Siebgröße sind der Vollständigkeit halber im Anhang der Tabelle-A 5 dargestellt.

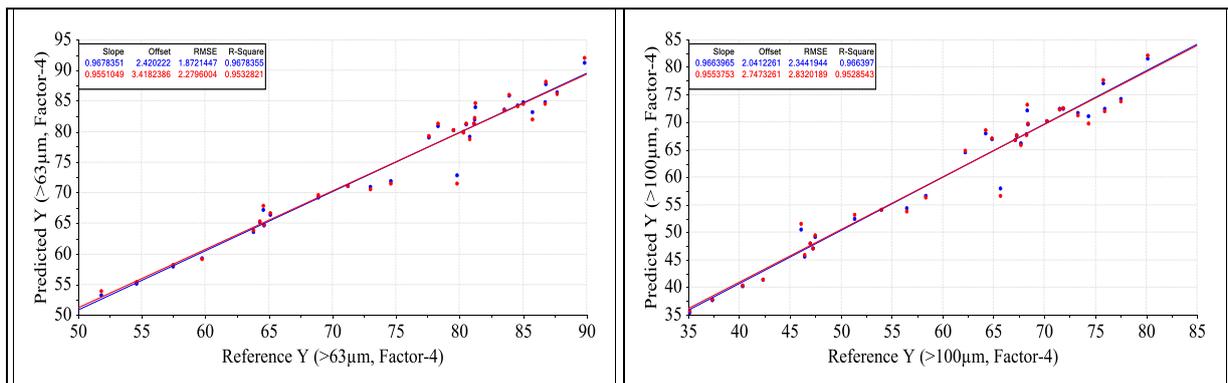


Abbildung 29: PLS-Regressionen der kumulativen Siebgrößen $> 63 \mu\text{m}$ (links) und $> 100 \mu\text{m}$ (rechts) als beste Referenzwerte für die NIR-Methodenentwicklung zur Bestimmung der Partikelgröße, mit den definierten Wellenzahlbereichen von $4582 - 4717 \text{ cm}^{-1}$ und $5812 - 6028 \text{ cm}^{-1}$ der KM-vorverarbeiteten Spektren.

Obwohl der absolute Fehler des $63 \mu\text{m}$ -PLS-Modells mit dem absoluten Fehler der kumulativen Siebgröße von $> 63 \mu\text{m}$ vergleichbar ist, ist der relative Fehler unter Berücksichtigung der Bezugsgröße der $63\text{-}100 \mu\text{m}$ -Methode vier Mal so groß. Aus diesem Grund fällt die Betrachtung der einfachen Siebgrößen als Messwert der Laserbeugung weg. Die kumulativen Siebgrößen besitzen im Vergleich zu den d-Werten die niedrigsten RMSEV-Werte und liegen mit ihrem abs. Fehler nur geringfügig oberhalb des rel. Fehlers von d_{10} . Da jedoch die anderen d-Werte deutlich erhöhte abs. und relative Fehler im Vergleich zu den kumulativen Siebgrößen besitzen und mit dem d_{10} -Wert allein keine umfassende Aussage zur Partikelgrößenverteilung getroffen werden kann, sind die Ergebnisse der kumulativen Siebgrößen für die NIR-Methodenentwicklung sehr gut geeignet. Unabhängig davon benötigen die kumulativen Siebgrößen im Vergleich zu den d-Werten weniger PCs und zeigen einen konstant hohen Wert für R^2 .

Für eine vollständige Bewertung der RMSEV-Werte muss jedoch der komplette Kalibrationsbereich als Bezugsgröße berücksichtigt werden. Daraus ergibt sich der relative Fehler, der das Ergebnis und die Güte der PLS-Modelle teilweise verschlechtert und verbessert. Auch wenn der relative Fehler der beiden kumulativen Siebgrößen geringfügig oberhalb der des d_{10} -Werts liegt, jedoch deutlich unterhalb des d_{50} -Werts, kommen die PLS-Regressionen dieser Siebgrößen mit einem Faktor weniger aus und zeigen neben eines konstant guten R^2 auch die niedrigsten RMSEV-Werte. Somit sind die kumulativen Siebgrößen zur nachfolgenden Methodenentwicklung zu verwenden.

Diese Erkenntnis bestätigt erneut, dass trotz der zahlreichen Empfehlungen und Hinweise aus der Literatur, die d-Werte der Laserbeugungsspektroskopie für die Korrelation und Regression von NIR-Partikelgrößenmethoden am geeignetsten sind. Eine allgemeingültige Anwendung auf weitere NIR-Methodenentwicklung kann damit jedoch nicht abgeleitet werden. Vielmehr kann bestätigt werden, dass durch die Auswahl der richtigen Referenzwerte bzw. Messwerte einer Referenzmethode die Machbarkeit einer Methodenentwicklung ermöglicht wird. So konnte beispielsweise bestätigt werden, dass die kumulativen Siebgrößen, als Messwert der Laserbeugungsspektroskopie, die Anwendbarkeit der Methode während der Granulation ermöglicht. Zusätzlich konnten die spektralen Wassereinflüsse, durch die gezielte Anwendung der KM-Umwandlung als Datenvorverarbeitungen, entfernt werden, die somit die Korrelation der Partikelgrößeninformationen nicht beeinflussen.

Abschließend müssen für die NIR-Methodenentwicklung alle verwendeten Messwerte der Partikelgrößen auf ihre Gleichverteilung und Normalverteilung überprüft werden. Für die Bewertung der Gleichverteilung dienen die Histogramm-Plots, die in der Abbildung-A 15 dargestellt sind. Es ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten der unterteilten Referenzwerte der 14 Chargen der $> 63 \mu\text{m}$ Partikelgröße nicht ganz gleich verteilt sind und häufiger Referenzwerte mit größeren Werten auftreten. Bei den Referenzwerten mit Partikelgrößen $> 100 \mu\text{m}$ kann jedoch fast von einer Gleichverteilung ausgegangen werden. Bei der Betrachtung und Bewertung der approximierten Kurve zur Lage der Balken veranschaulicht die Normalverteilungskurve beider Plots, dass eine Normalverteilung gegeben ist.

Um das Ergebnis der Gleich- und Normalverteilung zu bestätigen, wurden zusätzlich Box-Plots beider Partikelgrößen erstellt und bewertet. Die Box-Plots in der Abbildung-A 16 bestätigen die bisherigen Ergebnisse und zeigen eine teilweise unsymmetrische Verteilung der Referenzwerte, da der Median der $> 63 \mu\text{m}$ Partikelgröße nicht in der Mitte der Gesamtheit aller Werte liegt, sondern zu den größeren Partikelgrößen verschoben ist und somit eine unsymmetrische Verteilung darstellt. Der Median der Partikelgröße $> 100 \mu\text{m}$ liegt dagegen fast mittig in der Gesamtheit aller Referenzwerte und ist annähernd symmetrisch verteilt. Aus diesem Grund kann bestätigt werden, dass die Werte für die NIR-Methodenentwicklung mit den Partikelgrößen $> 100 \mu\text{m}$ für die PLS-Regression ohne weitere Anpassungen verwendet werden können. Bei den $> 63 \mu\text{m}$ Partikelgrößen wird empfohlen, Proben zwischen $70 - 85 \mu\text{m}$ zu entfernen oder weitere Proben mit kleineren Partikelgrößen hinzuzunehmen, um annähernd eine symmetrische Verteilung und eine Gleichverteilung der Referenzwerte für die PLS-Regression zu erhalten. Eine Herausnahme weiterer Proben ist in diesem Fall jedoch nicht zu empfehlen, da so das Datenset für die Methodenentwicklung kleiner wird und für eine Testset-Validierung nicht mehr anzuwenden wäre. Das Aufstocken des Datensets mit den notwendigen Referenzwerten war zunächst auch nicht möglich, da keine weiteren Daten zur Verfügung standen. Aus diesem Grund erfolgt zunächst die Methodenentwicklung auf der Grundlage des vorliegenden

Datensets, inklusive der Referenzwerte. Sollten sich die NIR-Methoden in ihrer Güte und Qualitäten erheblich unterscheiden, müssen die hier abgeleiteten Empfehlungen noch umgesetzt werden.

Da sich im Rahmen der Methodenentwicklung zur Bestimmung des LODs die methodischen Vorversuche und die damit verbundenen Einflussfaktoren bewährt haben, konnten zahlreiche Erkenntnisse erneut angewendet und übertragen werden. Die Vorgehensweise bestätigt auch in diesem Fall, bei der Entwicklung der NIR-Partikelgrößenmethoden, dass das Verfahren auf weitere unabhängige Methodenentwicklungen übertragen werden kann. Es zeigt jedoch auch, dass unter Berücksichtigung der Anwendbarkeit der Methode, andere Wellenzahlbereiche und Referenzwerte definiert werden müssen, die für diese Methode individuell sind und ein empirisches Vorgehen durch Softwareanwendungen nicht ausschließend. Die schrittweise Methodenentwicklung bestätigt, dass die wissenschaftliche Herangehensweise, unter Einbeziehung der Stoff- und Prozesskenntnisse, zu präziseren und robusteren NIR-Methoden führt.

3.3.3. Aufbau des Regressionsmodells

Für die NIR-Methode zur Bestimmung der Partikelgröße wurden ebenfalls zwei unabhängige Datensets verwendet, die für die Entwicklung einer robusten und routinefähigen NIR-Methode notwendig waren: ein Kalibrierungsset mit 79 Spektren von sieben unabhängigen Chargen NapSo-Granulat sowie ein Testset mit 51 Spektren, ebenfalls von sieben weiteren zeitlich unabhängigen Chargen NapSo-Granulat. Auf der Grundlage dieser beiden Datensets konnte die NIR-Methodenentwicklung mit der internen Testset-Validierung unter der Anwendung der PLS-Regression mit dem NIPALS-Algorithmus durchgeführt werden. Die Spektren mit dem kompletten Wellenzahlbereich von ca. 3600 – 12000 cm^{-1} wurden im Vorfeld nach KM vorverarbeitet. Die unter 3.3.2 definierten Referenzwerte sind die Partikelgrößen [%] der kumulativen Siebgrößen $> 63 \mu\text{m}$ und $> 100 \mu\text{m}$ der Laserbeugung.

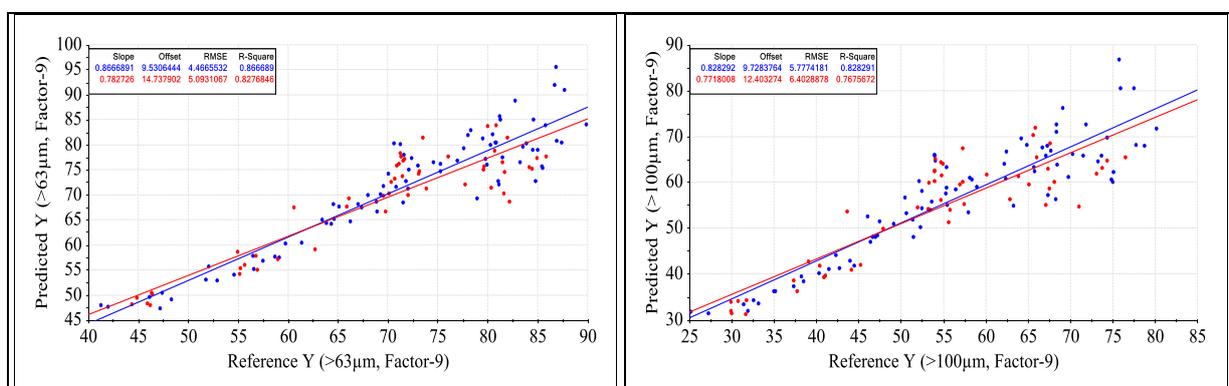


Abbildung 30: Kalibrierungs- und Validierungslinien der PLS-Modelle, zur Bestimmung der $> 63 \mu\text{m}$ (links) und $> 100 \mu\text{m}$ (rechts) Partikelgrößen [%], mit KM-vorverarbeiteten NIR-Spektren im kompletten Wellenzahlbereich von ca. 3600 – 12000 cm^{-1} .

Die Abbildung 30 zeigt die ersten NIR-Methoden mit den vorbehandelten spektralen NIR-Daten für die Partikelgröße $> 63 \mu\text{m}$ und $> 100 \mu\text{m}$. Die RMSE-Werte der $> 63 \mu\text{m}$ -Methode liegen für das Kalibrierungsset bei einem mittleren Vorhersagefehler von 4,47 % und für das Test- bzw. Validierungsset bei einem mittleren Vorhersagefehler von 5,09 %. Bei der $> 100 \mu\text{m}$ -Methode sind die mittleren Vorhersagefehler etwas erhöht und liegen für das Kalibrierungsset bei 5,78 % und für das Validierungsset bei 6,40 %. Unabhängig von den Datensets ist der R^2 bei beiden Partikelgrößen $< 90 \%$ und liegt somit unterhalb des geforderten Richtwerts für Feststoffanalysen [89].

Das Offset beider Methoden verläuft nicht durch den Schnittpunkt der X-Achse bei null. Dies hängt mit der starken Streuung in den oberen Werten der Partikelgrößen zusammen, die mit zunehmender Partikelgröße ansteigt. Bei der Bewertung der verwendeten Faktorenzahl, liegen 9 Faktoren relativ nah bei der gesetzten Höchstgrenze von 10. Es wird vermutet, dass eventuell ein Overfitting vorliegt und spektrales unspezifisches Rauschen in der Methode korreliert wird. Da jedoch die RMSE-Werte beider Datensets der Methoden relativ dicht zusammen liegen, kann ein Overfitting ausgeschlossen werden. Die benötigte Anzahl an 9 Faktoren beinhalten zum Teil komprimierte Informationen der Partikelgrößen sowie weitere physikalische Eigenschaften. Jedoch werden auch Wellenzahlbereiche berücksichtigt, die unspezifisches Rauschen sowie Bereiche mit wenigen, nicht linearen Informationen enthalten und somit die benötigte Anzahl von 9 Faktoren unnötig erhöht und die Methode auf zufällige Korrelationen beruht.



Abbildung 31: Kalibrierungs- und Validierungslinien im RMSE-Faktoren-Plot zur Faktorisierung der NM-NIR-Methode zur Bestimmung von Partikelgrößen.

Mithilfe des RMSE-Faktoren-Plots der Abbildung 31 kann bestätigt werden, dass bis auf Faktor-9 ein stetiger Abfall der RMSE-Werte zu erkennen ist und die Validierungs- und Kalibrierungslinie hier am besten übereinstimmen, sodass die Faktorenzahl der NM-NIR-Methode nicht niedriger liegen kann. Erst ab Faktor-10 steigt der RMSE-Wert der Validierungslinie wieder an.

Die bisherigen Ergebnisse können zusätzlich durch die Darstellung der erklärten Varianzen der unbearbeiteten Methoden in der linken Teilgrafik der Abbildung 32 bestätigt werden. Mit Faktor-1 konnten bereits ca. 42 % und mit Faktor-9 bereits eine Gesamtvarianz von ca. 80 % in den Daten beschrieben werden. Dies bestätigt, dass auf Faktor-1 die gut zu erkennenden spektralen Informationen des Wassers berücksichtigt werden sowie einen nicht in der Methode erfassten und berücksichtigten Rest der spektralen Information auf Faktor-9. Weiterhin sind zwischen den erklärten Varianzen der Datensets der NM-Methode teilweise erhebliche Differenzen zu erkennen, die vermutlich mit falsch korrelierten Spektralbereichen weiterer chemischer oder physikalischer Eigenschaften zusammenhängen. Um jedoch die komplette Datenvarianz, bzw. die maximale Varianz des Validierungssets in den Methoden berücksichtigen zu können, müssten theoretisch noch mehr Faktoren in den NIR-Methoden erfasst werden, die jedoch die NIR-Methoden gegenüber des unspezifischen Rauschens anfällig machen könnten.

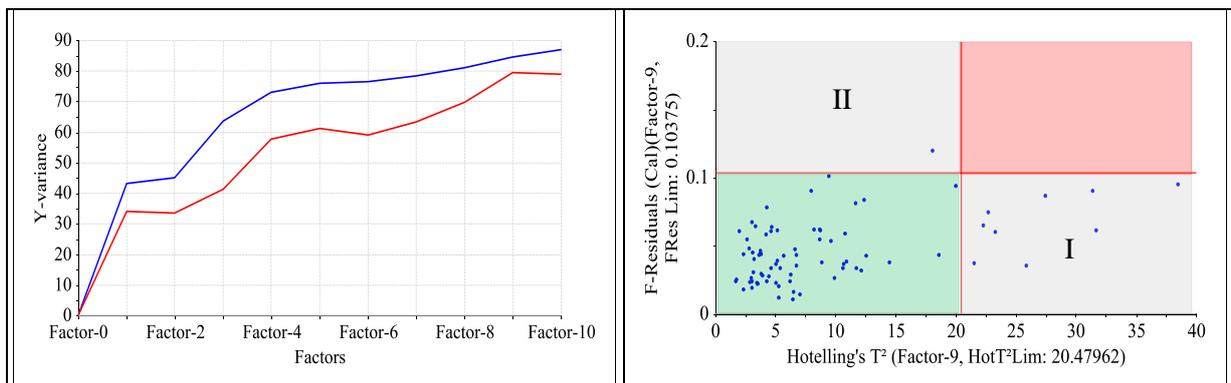


Abbildung 32: Kalibrierungs- und Validierungslinien im Plot der erklärten Varianz (links) und Influence-Plot (rechts) als grafische Qualitätsmaßzahl zur Beurteilung der NM-NIR-Methoden zur Bestimmung der Partikelgrößen.

Der in der rechten Teilgrafik der Abbildung 32 dargestellte Influence-Plot sieht die Hotelling T²-Grenze bei ca. 20,48 vor, indem einige Proben mit einem teilweise erhöhten Einfluss auf die Methode zu bewerten sind (grau markiert – I). Die Grenze der Y-Restvarianz liegt bei 0,10375 und ist relativ hoch angesetzt, weshalb nur eine Probe schlecht beschrieben wird (grau markiert – II). Daraus lässt sich ableiten, dass mit 9 Faktoren nicht die komplette Varianz der Daten erfasst wird. Aus diesem Grund sind die Proben in den grau markierten Bereichen mögliche Ausreißer, die entfernt werden können, da diese Probe zum Teil schlecht beschrieben werden oder einen hohen Einfluss haben. Das Vorliegen der möglichen Ausreißer ist zu überprüfen, da PLS-Modelle einflussreiche Proben besser in

Faktor-1 einbeziehen und somit tendenziell weniger Proben mit einem hohen Einfluss und hohen Restvarianzen vorliegen (grau markiert – I).

Um die Güte der NM-Methoden besser bewerten zu können, werden die absoluten Fehler (RMSE-Werte) der NM-Methoden auf die Bezugsgrößen, den Kalibrationsbereich der NIR-Methoden, projiziert. Daraus ergibt sich für die $> 63 \mu\text{m}$ -NM-NIR-Methode ein relativer Fehler von 9,1 % für den Kalibrationsbereich und ein relativer Fehler von 10,4 % für den Validierungsbereich. Für die $> 100 \mu\text{m}$ -NM-NIR-Methode ergibt sich für den Kalibrationsbereich ein relativer Fehler von 10,5 %, da der absolute Fehler sowie der Kalibrationsbereich von ca. 55 % größer sind. Der relative Fehler des Validierungsbereichs der $> 100 \mu\text{m}$ -NM-NIR-Methode liegt bei 11,6 %. Beide Methoden unterscheiden sich somit um ca. 1,2 % in ihrer Genauigkeit der Validierung.

Für eine weitere abschließende Bewertung der NM-NIR-Methoden, werden vier unabhängige Chargen NapSo-Granulat auf ihre Partikelgröße untersucht und bewertet. Die Vorhersagen der Chargen weichen teilweise noch erheblich von den Referenzwerten ab und unterscheiden sich zwischen den Sprüh- und Trocknungsphasen.

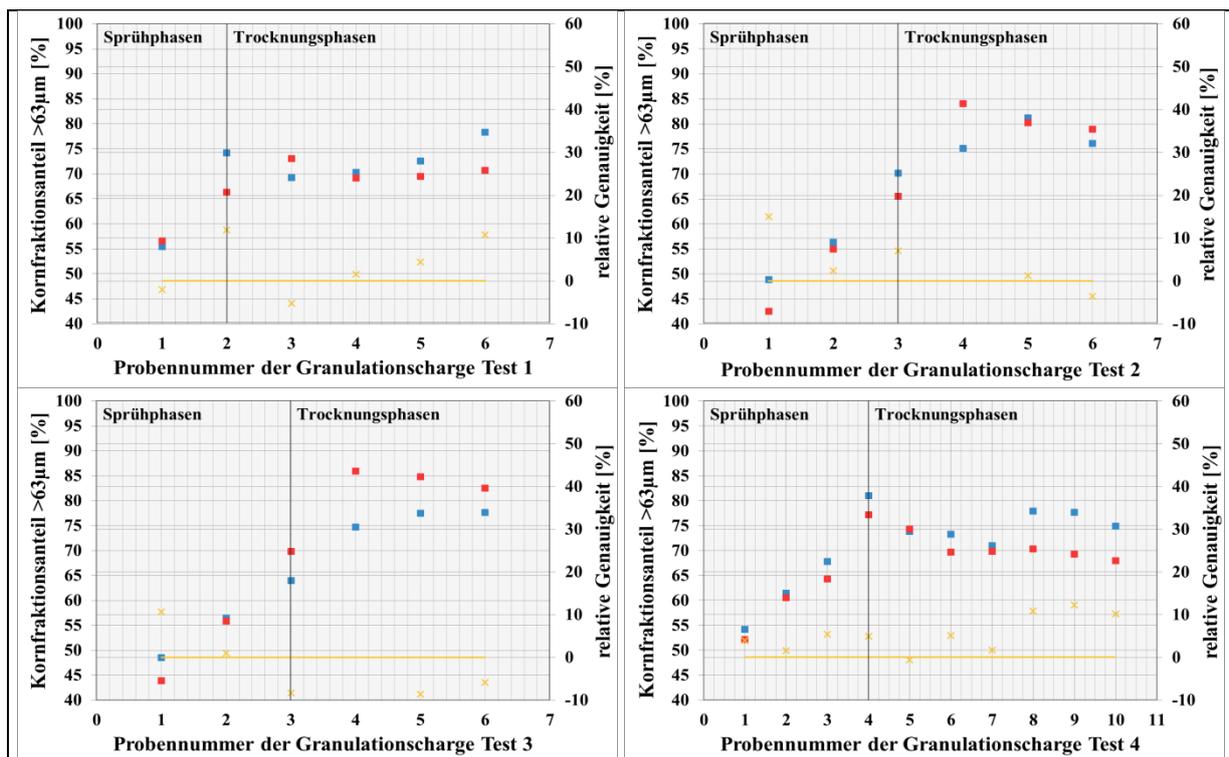


Abbildung 33: Vorhersagen und relative Genauigkeiten der NM-NIR-Methode für die $> 63 \mu\text{m}$ Partikelgröße sowie die Referenzwerte von vier unabhängigen Granulationschargen.

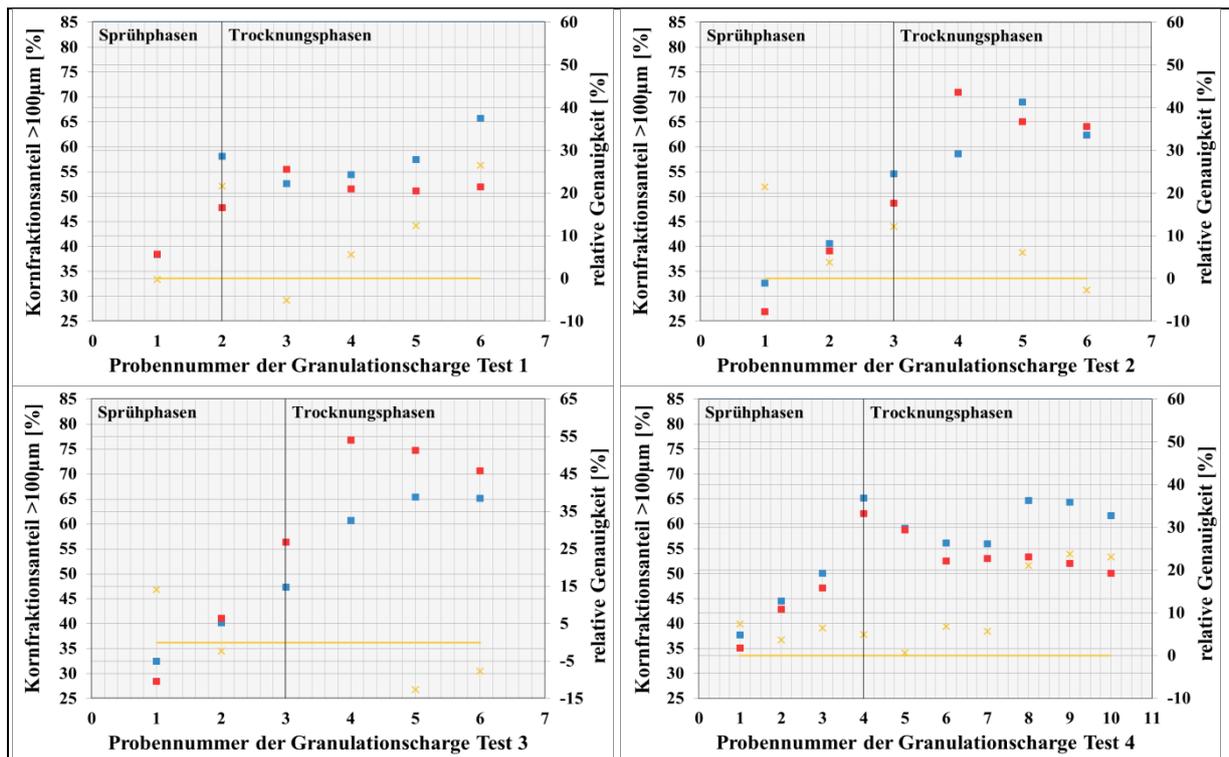


Abbildung 34: Vorhersagen und relative Genauigkeiten der NM-NIR-Methode für die > 100 µm Partikelgröße sowie die Referenzwerte von vier unabhängigen Granulationschargen.

Der in den Grafiken zu erkennende Unterschied wird durch die Darstellung der Mittelwerte der Differenzen aus Vorhersage und Referenzwert der Partikelgröße bestätigt. In der Tabelle 20 und Tabelle 21 sind jeweils die Mittelwerte aus der Differenz der Vorhersage zu den Referenzwerten, untergliedert in die einzelnen Prozessabschnitte, angegeben. Bei der Betrachtung der Vorhersagen des gesamten Prozesses stimmen die Mittelwerte mit den absoluten Fehlern der NM-Methoden überein. Die in den grafischen Darstellungen zu erkennenden Unterschiede in den Vorhersagen der Partikelgrößen zwischen den Sprühphasen (Partikelwachstum) und Trocknungsphasen (Partikelabbau) können mit den Werten in der Tabelle bestätigt werden. In den Sprühphasen sind die Vorhersagen genauer und liegen unterhalb der RMSE-Werte der NM-Methoden. Dagegen sind die Vorhersagen in den Trocknungsphasen eher ungenauer und liegen oberhalb der RMSE-Werte der NM-NIR-Methoden. Um die Genauigkeit der Vorhersagen beider NIR-Methoden besser zu verdeutlichen, sind in jeder Teilgrafik die Streuungen der berechneten relativen Genauigkeiten um null dargestellt. Die relativen Genauigkeiten der > 63 µm-NM-Methode schwanken von -13,1 – 15,0 %, wohingegen die relative Genauigkeit der > 100 µm-NM-Methode im Bereich von -21,0 – 26,5 % liegt. Dieser teilweise sehr große Bereich steigt mit zunehmender Partikelgröße an und bestätigt, dass die > 63 µm-Methode im Vergleich zur > 100 µm-Methode präziser ist.

Unabhängige Test-Chargen	Gesamter Prozess Δ Vorhersage > 63 μm [%]	Wirbelschichtgranulation Δ Vorhersage > 63 μm [%]	Wirbelschichttrocknung Δ Vorhersage > 63 μm [%]
1	4,11	4,52	3,90
2	4,18	4,11	4,25
3	5,73	3,70	7,77
4	3,84	2,57	4,69
MW 1 – 4	4,47	3,73	5,15

Tabelle 20: Mittelwerte der Differenz aus Vorhersage und Referenzwerte der Partikelgrößen von vier unabhängigen Granulationschargen der > 63 μm -NM-NIR-Methode.

Unabhängige Test-Chargen	Gesamter Prozess Δ Vorhersage > 100 μm [%]	Wirbelschichtgranulation Δ Vorhersage > 100 μm [%]	Wirbelschichttrocknung Δ Vorhersage > 100 μm [%]
1	6,04	5,22	6,45
2	5,21	4,38	6,03
3	7,48	4,66	10,30
4	5,23	2,56	7,01
MW 1 – 4	5,99	4,20	7,45

Tabelle 21: Mittelwerte der Differenz aus Vorhersage und Referenzwerte der Partikelgrößen von vier unabhängigen Granulationschargen der > 100 μm -NM-NIR-Methode.

In einem nächsten Schritt sind die Qualitätsmaßzahlen der NM-NIR-Methoden und somit die Vorhersagen der unabhängigen Chargen zu verbessern. Hierfür werden die Erkenntnisse aus den methodischen Vorversuchen verwendet, in denen neben den Datenvorverarbeitungen auch die zu selektierenden Wellenzahlbereiche beschrieben werden. Da die NIR-Methoden während der Granulation verwendet werden sollen, mussten die mit dem Wassergehalt in Zusammenhang stehenden Bereiche der NIR-Spektren entfernt werden. Auch wenn die OH-Banden teilweise mehr oder weniger stark im kompletten Spektrum sichtbar sind, können aufgrund der Datenvorbehandlung die OH-Informationen in den Bereichen außerhalb der typischen Wasserbanden vernachlässigt werden. Zu diesen typischen NIR-Bereichen zählten die Wasserbanden bei 4900 – 5400 cm^{-1} und bei 6400 – 7500 cm^{-1} .

Unter Berücksichtigung der bisherigen Erkenntnisse aus der Abbildung 27 wurden daher die folgenden Bereiche des NIR-Spektrums ausgewählt: 4582 – 4717 cm^{-1} und 5812 – 6028 cm^{-1} , die die typischen Spektralbereiche des Wassers nicht berücksichtigen. Die orange markierten Bereiche zeigen eine Deckungsgleichheit zwischen den beiden spektralen Datensets und schließen somit die Unterscheidung von verschiedenen Wassergehalten aus. Zusätzlich liegen diese ausgewählten Wellenzahlbereiche nicht unmittelbar an den typischen Wasserbereichen (grau), da diese häufig, abweichend von der Literatur, Informationen des Wassers enthalten können. Die Auswahl dieser Frequenzbereiche soll nachfolgend anhand der Regressionskoeffizienten bewertet werden. Zusätzlich konnten durch die definierten Wellenzahlen die Bereiche des spektralen Rauschens bei < 4600 cm^{-1} sowie die Bereiche mit wenigen Informationen bei > 9200 cm^{-1} entfernt werden. Trotz einer etwas

anderen Datenvorbehandlung, konnten diese Eigenschaften aus der Abbildung 7 auch hier angewendet werden.

In der Abbildung 35 sind die im Rahmen der Überarbeitung der NM-NIR-Methoden markierten Datenpunkte als Regressionskoeffizienten dargestellt. Es handelt sich um die Regressionskoeffizienten mit teilweise starken Zusammenhängen in den Wasserbereichen. Dies deutete darauf hin, dass die Änderungen der Absorbanz in den Wasserbereichen fälschlicherweise mit den Referenzwerten der Partikelgröße korreliert sein könnten. Der Zusammenhang besteht darin, dass mit konstanter Änderung des Wassergehalts während der Wirbelschichtgranulation, sich analog auch die Teilchengröße der Granulate verändert. Mit der Zunahme des Wassergehalts nehmen auch die Partikelgrößen zu, die im darauffolgenden Trocknungsprozess dann wieder abgebaut werden. Abhängig vom maximalen Wassergehalt nach SPRÜHEN III, kann jedoch zu Beginn von TROCKNEN I zunächst noch mal ein Partikelgrößenwachstum eintreten, obwohl der Wassergehalt bereits abnimmt. Dies kommt häufig bei sehr feuchten Granulaten vor, da mit dem Anstieg der Zulufttemperatur und des Zuluftvolumens in TROCKNEN I die Agglomeration der Partikel begünstigt wird. Dies wird nachfolgend mit der Überprüfung und Testung der M-NIR-Methoden untersucht.

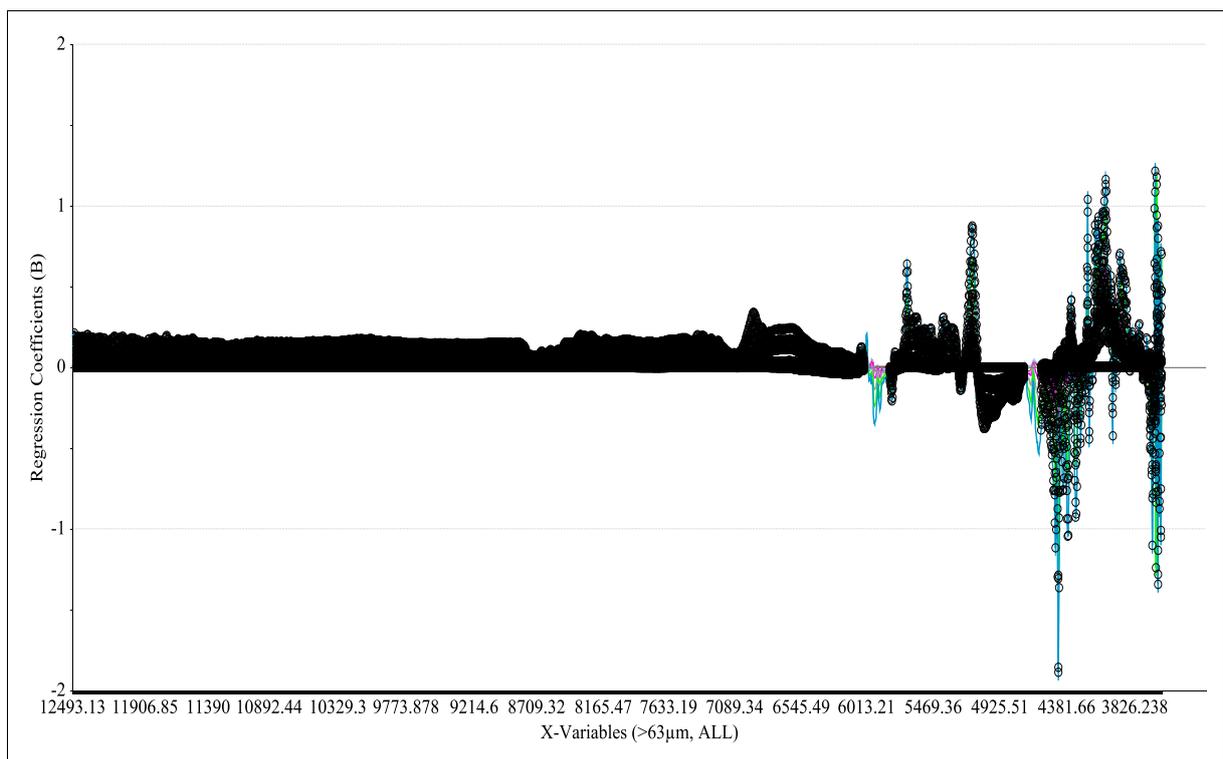


Abbildung 35: Berücksichtigung der Wellenzahlbereiche von $4582 - 4717 \text{ cm}^{-1}$ und $5812 - 6028 \text{ cm}^{-1}$ und die Markierung der für dieses Modell unwichtigen Regressionskoeffizienten der NM-NIR-Methoden zur Bestimmung der $> 63 \text{ }\mu\text{m}$ und $> 100 \text{ }\mu\text{m}$ Partikelgröße.

Obwohl die markierten Wasserbereiche teilweise starke Zusammenhänge und Korrelationen zeigen, sind diese sowohl durch positive als auch negative Regressionskoeffizienten beschrieben. Dies könnte

darauf hindeuten, dass in diesen Bereichen, die größtenteils die Informationen des Wassers darstellen, sowohl spektrale Informationen des Wassers, als auch die spektralen Informationen der Partikelgröße nebeneinander vorliegen und zufällig korreliert werden.

Mit der Berücksichtigung dieser markierten Wasserbereiche könnten die spektralen Wassergehaltsinformationen aufgrund der zufälligen Korrelationen falsch positive Ergebnisse für die Partikelgrößen vorhersagen. Die nicht markierten Bereiche liegen außerhalb der Wasserbereiche und zeigen weniger starke Zusammenhänge, aufgrund der selektierten und geringen Informationen der Partikelgröße. Obwohl die Korrelationen in den Wasserbereichen deutlich mehr Zusammenhänge zu den Referenzwerten der Partikelgrößen beschreiben, werden diese Bereiche nicht in den NIR-Methoden erfasst.

Die Überarbeitung der NIR-Methoden durch die Herausnahme definierter Wellenzahlbereiche des Wassers bestätigt eine verbesserte Korrelation zwischen den spektralen Daten und der Zielgröße $> 63 \mu\text{m}$ und $> 100 \mu\text{m}$ als Referenzwert. Daraus resultieren zwei M-NIR-Methoden zur Vorhersage der $> 63 \mu\text{m}$ und $> 100 \mu\text{m}$ Partikelgröße.

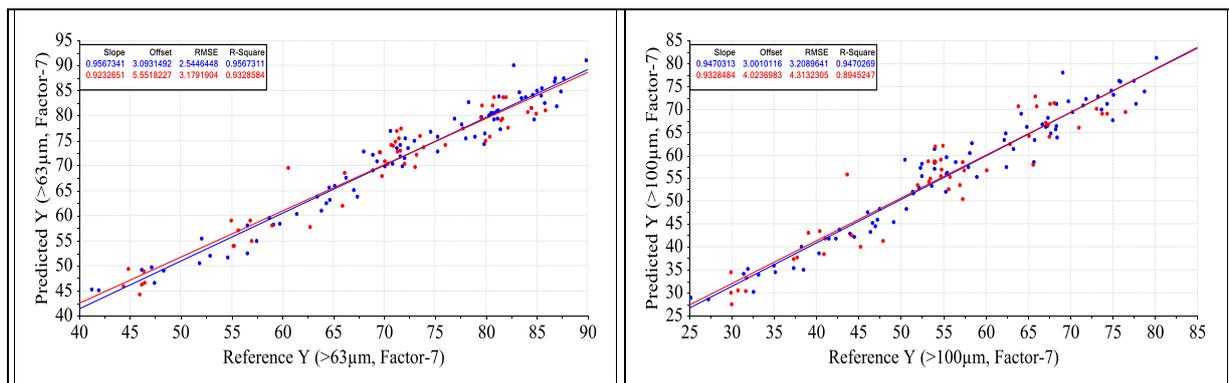


Abbildung 36: Kalibrierungs- und Validierungslinien der M-PLS-Modelle, zur Bestimmung der $> 63 \mu\text{m}$ (links) und $> 100 \mu\text{m}$ (rechts) Partikelgrößen, mit KM-vorverarbeiteten NIR-Spektren.

Der RMSE-Faktoren-Plot bestätigt zudem, dass der RMSE bis zum Faktor-7 kontinuierlich abfällt und erst ab Faktor-8 die Validierungslinie wieder ansteigt. Die Auswahl sowie die Anwendung der M-NIR-Methode zur Bestimmung von Partikelgrößen mit 7 Faktoren konnte somit nachgewiesen werden.

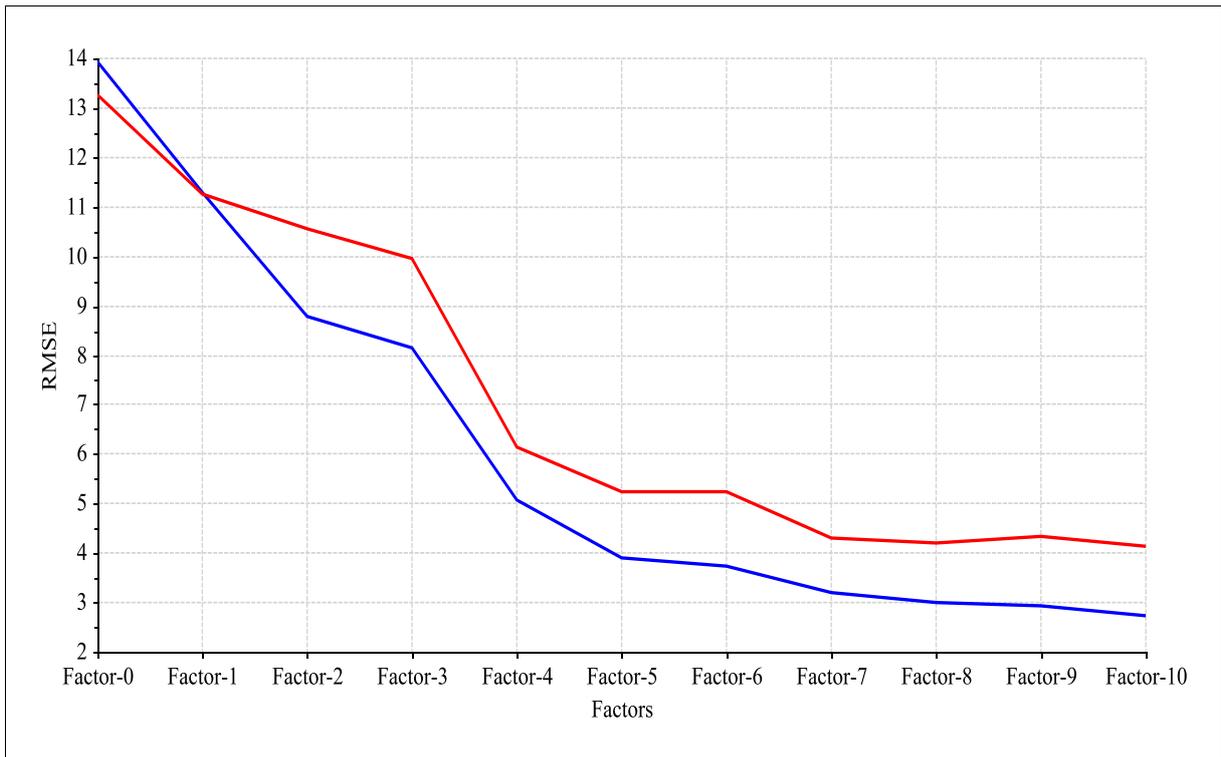


Abbildung 37: Kalibrierungs- und Validierungslinien im RMSE-Faktoren-Plot zur Faktorisierung der NM-NIR-Methode zur Bestimmung von Partikelgrößen.

Die Abbildung 38 bestätigt zudem, dass die ausgewählten spektralen Bereiche zu einer verbesserten Korrelation führen, da die Differenz der erklärten Varianzen zwischen den Kalibrierungs- und Validierungsdatensätzen geringer geworden ist und mit nur 7 Faktoren deutlich mehr Gesamtvarianz der Daten erklärt wird. Nach der Überarbeitung der NIR-Methode beträgt diese bei Faktor-7 ca. 92 % und liegt somit um ca. 12 % höher als bei den NM-NIR-Methoden, bei einer gleichzeitigen Reduzierung der Faktorenzahl. Zusätzlich konnte die Differenz der erklärten Varianzen zwischen den Datensets verringert werden, wobei der Unterschied bei Faktor-7 mit ca. 4 % am geringsten ist. Die Differenz der NM-Methoden liegt bei Faktor-9 bei etwa 6 %.

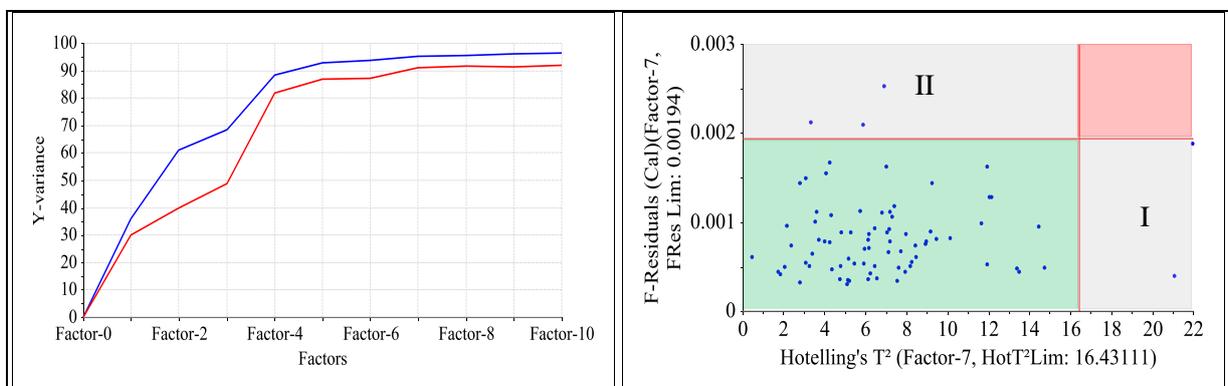


Abbildung 38: Plot der erklärten Varianz (links) und Influence-Plot (rechts) als grafische Qualitätsmaßzahl zur Beurteilung der M-NIR-Methoden zur Bestimmung der Partikelgrößen.

Somit konnte bestätigt werden, dass durch die Herausnahme der spektralen Bereiche des Wassers sowie durch die Auswahl der begründeten Wellenzahlbereiche deutlich mehr richtig korrelierte Informationen der Partikelgrößen erfasst und diese so berücksichtigt werden konnten. In diesem Zusammenhang kann auch die Notwendigkeit von Faktor-7 bestätigt werden, da mit 7 Faktoren die maximale Varianz des Validierungssets erreicht wird und mit steigender Faktorenzahl wieder abnimmt.

Als weitere Qualitätsmaßzahl zur Beurteilung der Methodenanpassung dient die Darstellung der Influence-Plots, der rechten Teilgrafik der Abbildung 38. In diesem Zusammenhang kann bestätigt werden, dass es erneut keine schlecht beschriebenen Proben mit einem hohen Einfluss in der Methode gibt und die Grenze der Y-Restvarianz von 0,10375 auf 0,00194 gesenkt werden konnten (rot und grau markiert – II). Ebenfalls konnte bei gleichzeitiger Reduzierung der Faktorenzahl die Hotelling T^2 -Grenze von 20,48 auf 16,43 gesenkt werden, innerhalb dieser fast alle Daten des Modells liegen. Die somit ausgewählten Spektralbereiche der verbleibenden Proben erklären mehr Gesamtvarianz der Daten und werden weder schlecht beschrieben, noch haben diese einen hohen Einfluss auf die Methoden.

Datensets	NIR-Methode vor der Anpassung [%]	NIR-Methode nach der Anpassung [%]
RMSEC – Kalibrierungsset	4,47	2,54
RMSEV – Validierungsset	5,09	3,18

Tabelle 22: Gegenüberstellung der mittleren Vorhersagefehler der einzelnen Datensets, vor und nach der Überarbeitung der > 63 μm -NIR-Methode.

Mit der Überarbeitung der > 63 μm - und > 100 μm -NIR-Methode konnten bei einer gleichzeitigen Reduzierung der Faktorenzahl von 9 auf 7 der mittlere Vorhersagefehler des Kalibrierungssets und des Validierungssets verbessert werden.

Datensets	NIR-Methode vor der Anpassung [%]	NIR-Methode nach der Anpassung [%]
RMSEC – Kalibrierungsset	5,78	3,21
RMSEV – Validierungsset	6,40	4,31

Tabelle 23: Gegenüberstellung der mittleren Vorhersagefehler der einzelnen Datensets, vor und nach der Überarbeitung der > 100 μm -NIR-Methode.

Die > 100 μm -Methode konnte durch die Verbesserung des mittleren Vorhersagefehlers weiter an die Güte der Vorhersagegenauigkeit der > 63 μm -NIR-Methode anschließen, da sich der mittlere Vorhersagefehler zwischen den beiden Methoden nur noch um max. 1 % unterscheidet.

Die anschließende Berechnung der relativen Fehler, durch das in Bezug setzen mit dem Kalibrierungsbereich, dient dazu, die Verbesserung durch die Überarbeitung der NIR-Methoden nochmals zu bestätigen. Unter Berücksichtigung der Bezugsgrößen resultiert bei den Kalibrationssets

der $> 63 \mu\text{m}$ -M-NIR-Methode ein relativer Fehler von 5,2 % sowie ein relativer Fehler für das Validierungsset von 6,5 %. Der relative Fehler der $> 100 \mu\text{m}$ -M-NIR-Methode liegt beim Kalibrationsset bei 5,8 % und beim Validierungsset bei 7,8 %. Zur Veranschaulichung dient die nachfolgende Tabelle 24, die eine Verbesserung um ca. 3,9 % bei der $> 63 \mu\text{m}$ -Methode und eine Verbesserung des relativen Fehlers von 3,8 % bei der $> 100 \mu\text{m}$ -Methode bestätigen.

NIR-Methode	NIR-Methode vor der Anpassung rel. Fehler	NIR-Methode nach der Anpassung rel. Fehler
$> 63 \mu\text{m}$ (RMSEV) [%]	10,4	6,5
$> 100 \mu\text{m}$ (RMSEV) [%]	11,6	7,8

Tabelle 24: Gegenüberstellung der relativen Fehler, vor und nach der Überarbeitung der NIR-Methoden, durch das in Bezug setzen zu den Validierungsbereichen der NIR-Methoden.

Neben der Bewertung der RMSE-Werte und der daraus resultierenden relativen Fehler, kann die Leistungsfähigkeit der M-NIR-Methoden erneut durch die Vorhersagen der folgenden vier unabhängigen Granulationschargen, die durch die Teilchengrößen klassifiziert sind, bestätigt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit sind zusätzlich die Vorhersagen der NM-NIR-Methoden, ohne Überarbeitung dargestellt.

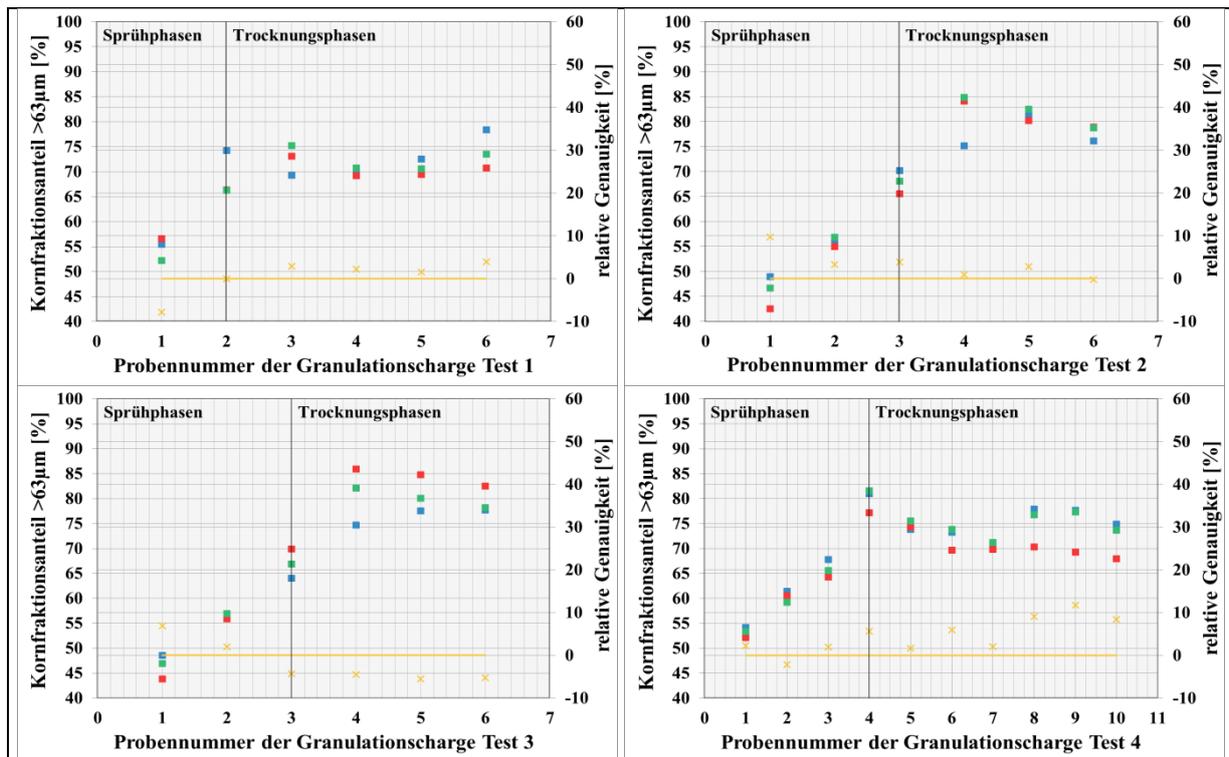


Abbildung 39: Vorhersagen der M-NIR-Methoden und der NM-NIR-Methoden für die Bestimmung der $> 63 \mu\text{m}$ Partikelgröße sowie die Referenzwerte von vier unabhängigen Granulationschargen, vergleichend mit der relativen Genauigkeit der Vorhersagen.

Die Grafiken in der Abbildung 39 mit den Vorhersagen der $> 63 \mu\text{m}$ -Methode und in der Abbildung 40 mit den Vorhersagen der $> 100 \mu\text{m}$ -Methode bestätigen die unterschiedlichen Qualitätsmaßzahlen der Regressionsmethoden. Die Ergebnisse der $> 63 \mu\text{m}$ -Methode sind genauer. Eine Unterscheidung in der Vorhersagegenauigkeit zwischen den Prozessphasen besteht auch weiterhin, trotz der Überarbeitung der NIR-Methoden. Diese Unterschiede können eventuell mit den falsch korrelierten spektralen Bereichen der noch vorhandenen Informationen des Wassers in Verbindung gebracht werden oder durch Fehler in der Referenzanalytik verursacht sein. Im Vergleich zu den NM-NIR-Methoden schwanken die dargestellten Genauigkeiten bei der $> 63 \mu\text{m}$ -M-Methode von $-7,8 - 11,7 \%$ und bei der $> 100 \mu\text{m}$ -M-Methode von $-9,1 - 22,2 \%$. In diesem Fall ist eine Verbesserung zu den NM-Methoden zur Bestimmung der Partikelgrößen zu erkennen, jedoch sind die Verbesserungen nicht so stark ausgebildet, wie es beispielsweise bei der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs der Fall ist.

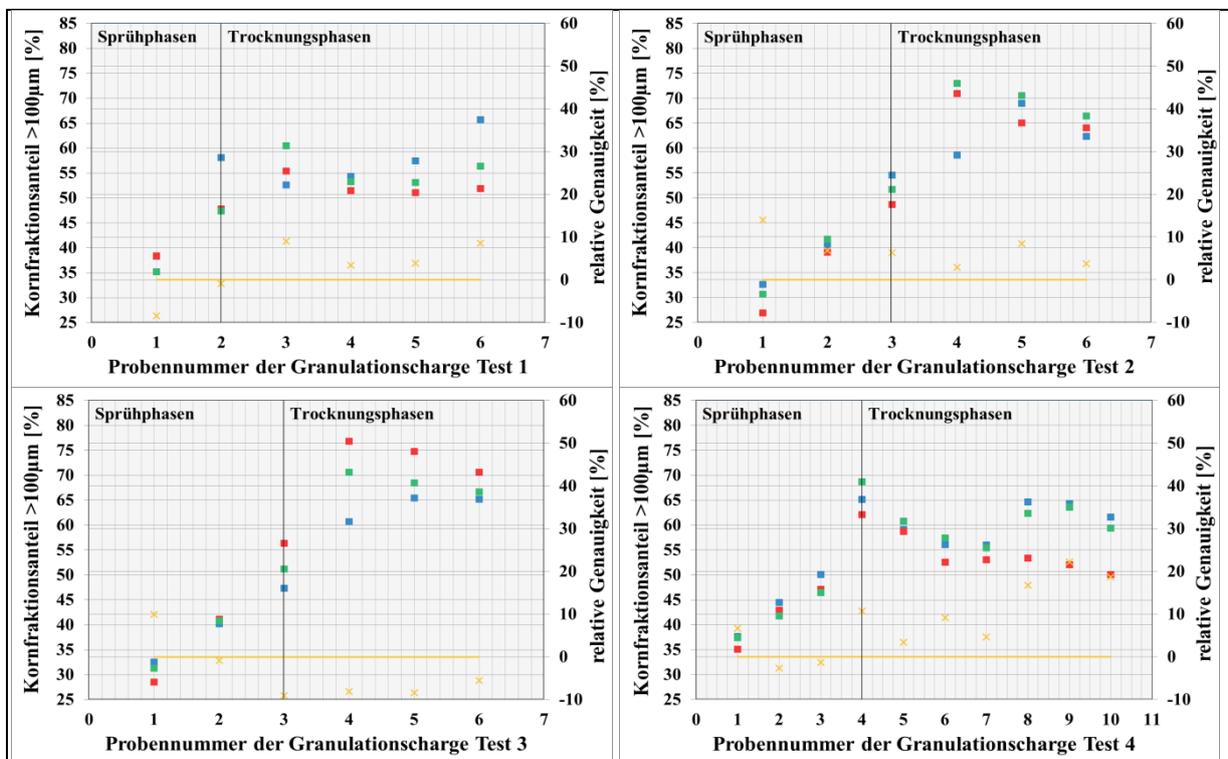


Abbildung 40: Vorhersagen der M-NIR-Methoden und der NM-NIR-Methoden für die Bestimmung der $> 100 \mu\text{m}$ Partikelgröße sowie die Referenzwerte von vier unabhängigen Granulationschargen, vergleichend mit der relativen Genauigkeit der Vorhersagen.

Neben der grafischen Darstellung wird nachfolgend noch mal die Güte der Vorhersage in den einzelnen Prozessphasen untereinander und hinsichtlich der Vorgaben zur Bewertung der M-NIR-Methoden verglichen. In der Tabelle 25 und Tabelle 26 werden erneut von den vier unabhängigen Chargen die Mittelwerte aus den Differenzen der Vorhersage und des Referenzwerts der Partikelgrößen bestimmt und innerhalb der einzelnen Prozessphasen miteinander verglichen.

Unabhängige Test-Chargen	Gesamter Prozess Δ Vorhersage > 63 μm [%]	Wirbelschichtgranulation Δ Vorhersage > 63 μm [%]	Wirbelschichttrocknung Δ Vorhersage > 63 μm [%]
1	1,99	2,21	1,88
2	1,94	2,83	1,06
3	3,34	2,38	4,30
4	3,51	2,02	4,51
MW 1 – 4	2,70	2,36	2,94

Tabelle 25: Mittelwerte der Differenz aus Vorhersage und Referenzwerte der Partikelgrößen von vier unabhängigen Granulationschargen der > 63 μm -M-NIR-Methode.

Wie bereits in der Abbildung 39 und in der Abbildung 40 bestätigt werden konnte, treten Unterschiede zwischen den Vorhersagen innerhalb der Wirbelschichtgranulation und Wirbelschichttrocknung auf. Die Vorhersagen sind bei beiden NIR-Methoden während des Partikelabbaus (Wirbelschichttrocknung), im Vergleich zu den Vorhersagen während des Partikelaufbaus (Wirbelschichtgranulation), ungenauer und schlechter.

Unabhängige Test-Chargen	Gesamter Prozess Δ Vorhersage > 100 μm [%]	Wirbelschichtgranulation Δ Vorhersage > 100 μm [%]	Wirbelschichttrocknung Δ Vorhersage > 100 μm [%]
1	2,82	1,82	3,32
2	3,24	3,16	3,31
3	4,13	2,77	5,49
4	4,99	2,68	6,52
MW 1 – 4	3,79	2,61	4,66

Tabelle 26: Mittelwerte der Differenz aus Vorhersage und Referenzwerte der Partikelgrößen von vier unabhängigen Granulationschargen der > 100 μm -M-NIR-Methode.

Die Mittelwerte der Vorhersagen von allen vier zeitlich unabhängigen Chargen liegen ca. 0,3 % unterhalb der RMSEV-Werte der M-NIR-Methoden und sind mit den Qualitätskennzahlen der mittleren Vorhersagefehler der NIR-Methoden vergleichbar. Dies bestätigt die Genauigkeit und Güte der NIR-Methoden sowie deren Anwendbarkeit in der Routine.

Obwohl die Genauigkeit der Methoden bereits nachgewiesen werden konnte, treten zwischen den einzelnen Prozessphasen Unterschiede hinsichtlich der Güte auf. Die Ursache dafür könnte sein, dass es trotz des einheitlichen Probenhandlings durch das dreimalige Aufstampfen der halb voll befüllten Probe zu einem Fehler zwischen der spektralen Erfassung der Partikelgrößen und der referenzanalytischen Bestimmung der Partikelgröße gekommen sein kann, da für beide Messungen die gleiche Probe verwendet wurde. Eine Segregation der unterschiedlichen Partikelgrößen der Granulate kann durch das Stampfen ausgeschlossen werden, da ein dreimaliges Aufstampfen nichts ausreichend ist eine vollständige Klassierung zu ermöglichen. Es konnte bereits unter 3.2.1 nachgewiesen werden, dass das NapSo-Granulat wenig NIR-Licht hindurchlässt und als unendlich dicht angesehen werden kann. Obwohl die Befüllung der Vials standardisiert ist, kann nie sichergestellt werden, ob die

komplette Probe mit dem NIR-Licht wechselwirkt. Aus diesem Grund wird die Information der Partikelgröße zu immer unterschiedlichen Teilen im Spektrum erfasst, obwohl die komplette Probe referenzanalytisch untersucht wird. Dieser Fehler wird akzeptiert, da eine Harmonisierung der Stampfung und somit die Verdichtung der Probe im Vial aufgrund der genannten Einflussfaktoren nicht möglich ist.

Eine weitere Möglichkeit besteht in den falsch korrelierten spektralen Daten, was jedoch mit den Ergebnissen der Abbildung 39 und Abbildung 40 ausgeschlossen werden kann. Die Testchargen 1 – 3 in der Abbildung 39 und Abbildung 40 zeigen, dass die Partikelgrößen der ersten Probe nach SPRÜHEN III bzw. in TROCKNEN I trotz der Abnahme des Wassergehalts weiter ansteigen. Dies hängt wahrscheinlich mit dem sehr hohen Wassergehalt nach SPRÜHEN III zusammen, der in TROCKNEN I durch den Anstieg der Zulufttemperatur und der Zuluftmenge nochmals zur Agglomeration der Granulate führte. Sowohl die Vorhersagen als auch die Referenzwerte bestätigen den Anstieg der Partikelgröße, sodass die Theorie des Partikelgrößenwachstums in TROCKNEN I bestätigt werden kann. Zusätzlich kann bestätigt werden, dass die Vorhersagen der Partikelgrößen nicht mit den spektralen NIR-Informationen des Wassers der Granulate in Verbindung gebracht werden können, sondern von den spektralen Streueffekten der unterschiedlichen Partikelgrößen stammen. Die Abbildung 41 veranschaulicht die Abnahme des Wassergehalts bei der Probennummer 4 der Testchargen 2 und 3, bei einer gleichzeitigen Zunahme der bereits analysierten und bewerteten Partikelgrößen. Hiermit wird bestätigt, dass die NIR-Methoden unabhängig vom Wassergehalt der Granulate den Verlauf der Partikelgrößen vorhersagen können.

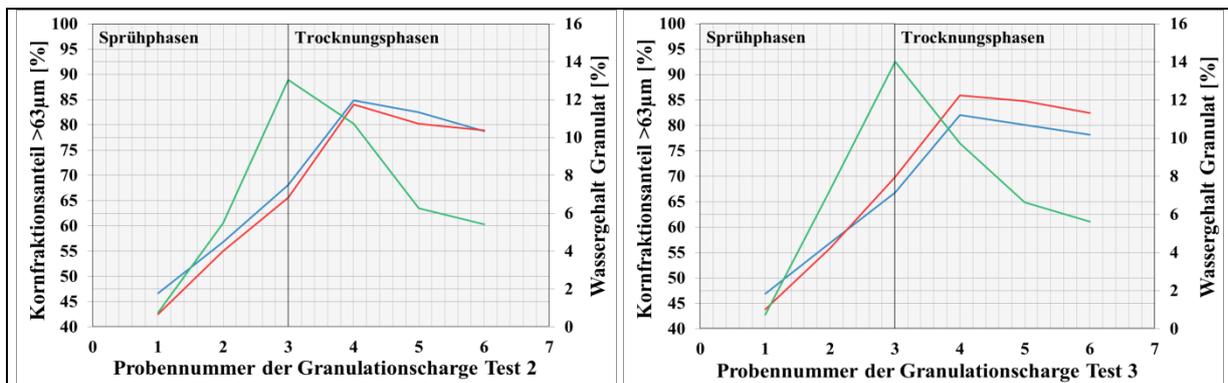


Abbildung 41: Darstellung der Vorhersagen der > 63 µm Partikelgrößen im Vergleich zu den Referenzwerten sowie den Wassergehalten der Granulate.

Eine weitaus realistischere Ursache ist die fehlerhafte Messung der Referenzanalytik. Obwohl die komplette NIR-Probe vermessen wird, ist es nicht möglich, mit der Laserbeugung Partikel > 2 mm zu analysieren und somit im Messwert zu erfassen, da das Schutzsieb der Trockendispergiereinheit Scirocco 2000 Partikel > 2 mm nicht hindurchlässt. Neben der Limitierung bei der Partikelgrößenbestimmung, kann auch die bereits nachgewiesene unterschiedliche Belastung auf die Partikel die Ursache dafür sein. In der Abbildung-A 14 des Kapitels 3.3.1 konnten die Unterschiede

beider Methoden dargestellt werden. Es ist zu erkennen, dass das Ergebnis mittels Laserbeugung im Vergleich zur Siebturmanalyse weniger Grobanteil und mehr Feinanteil aufzeigt, obwohl die NIR-Daten die gesamte und vor allem die wahre Verteilung des NapSo-Granulats erfassen. Die NIRS ist eine indirekte Methode und bestimmt die Partikelgrößen nie einzeln, sondern die gesamte Verteilung der Partikelgrößen und berücksichtigt somit auch Partikel > 2 mm. Auch wenn die Referenzwerte vom Laserbeuger im Vergleich zur Siebturmanalytik fehlerhaft sein können, konnte jedoch die komplette Probe per NIRS berücksichtigt werden, da die Siebturmethode eine deutlich größere Probenmenge verlangt, die nicht mit einem NIR-Vial vermessen werden kann.

Da bereits bei den methodischen Vorversuchen zu dieser Methodenentwicklung ein sehr großer Teil vom Entwicklungsverfahren der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs übernommen und angewandt wurde, kann bestätigt werden, dass das in dieser Arbeit entwickelte Verfahren zur NIR-Methodenerstellung mit Erfolg auf einen anderen Parameter übertragen werden konnte. Änderungen hinsichtlich der Wellenzahlbereiche sowie die Auswahl der geeigneten Messwerte der Referenzmethode wurden vorgenommen und ermöglichen somit die Anwendbarkeit während der Granulation. Bisherige Untersuchungen waren auf die Anwendung bei getrockneten bzw. auf Granulate mit einem konstanten Wassergehalt limitiert, da bekannt ist, dass Wasser zu einem sehr großen Teil das NIR-Spektrum beeinflusst und die spektralen Partikelgrößeninformationen überdecken [24]. Die richtige Auswahl der Wellenzahlbereiche, bei gleichzeitiger Definition der geeigneten Referenzwerte, führte dazu, dass unter Berücksichtigung der bereits bekannten und gut geeigneten Datenvorverarbeitung die Partikelgrößen mithilfe der NIRS erfolgreich korreliert werden konnten und sichere Vorhersagen während der Granulation möglich sind.

Wie auch bei der NIR-Methodenentwicklung zur Bestimmung des LODs bestätigt die Methodenvalidierung im Kapitel 3.3.4 ebenfalls das Vorliegen einer ausreichend robusten und präzisen NIR-Methode.

3.3.4. Methodenvalidierung der NIR-Methode zur Bestimmung der $> 63 \mu\text{m}$ Partikel

Im Rahmen der abschließenden Methodenvalidierung wurde, wie bei der Methodenvalidierung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs, die Genauigkeit der $> 63 \mu\text{m}$ -M-NIR-Methode durch die Überprüfung der Wiederhol- und Vergleichspräzision, der Linearität, der Robustheit sowie durch den direkten Methodenvergleich mit der Laserbeugungs-Methode verglichen. Es wurde ausschließlich die $> 63 \mu\text{m}$ -NIR-Methode bewertet, da der daraus abgeleitete Feinanteil $< 63 \mu\text{m}$ des Granulats eine gute Qualitätsmaßzahl zur Bewertung des Granulats und dessen Weiterverarbeitung darstellt. Da bereits unter 3.2.4 eine umfangreiche Erläuterung der einzelnen Schritte zur Methodenvalidierung vorgenommen wurde, werden nachfolgend ausschließlich die Ergebnisse sowie die Bewertungen dargestellt und erläutert. Da bei der Bestimmung der Partikelgrößenverteilung von wenigen Gramm

Granulat die homogene Verteilung der Probe sichergestellt werden muss, werden zunächst alle Untersuchungen per NIRS durchgeführt. Um neben der Methodenvergleichbarkeit auch die anderen Prüfpunkte besser bewerten zu können, wird jede per NIRS eingemessene Probe im Nachhinein vollständig via Laserbeugung untersucht. Dabei muss erwähnt werden, dass dafür mindestens fünf Einzelmessungen am Mastersizer je NIR-Probe notwendig sind. Daraus ergeben sich für jede Messreihe des zu untersuchenden Probenzeitpunkts 30 Messungen am Mastersizer. Die in den Tabellen dargestellten Messwerte des Mastersizers sind somit Mittelwerte aus fünf Einzelmessungen. Für die nachfolgende Validierung wurden drei Proben als Grundgesamtheit aus verschiedenen Prozessphasen der Granulation entnommen, sodass eine vollständige Überprüfung der maximalen und minimalen Partikelgrößen sichergestellt werden konnte. Die Proben wurden nach SPRÜHEN I (S1), nach SPRÜHEN III (S3) sowie nach TROCKNEN III (T3) entnommen. Von der Grundgesamtheit wurden jeweils sechs Proben von den Laboranten A und B in einem NIR-Vial entsprechend der Vorgaben zum Probenhandling abgefüllt und bei warmer sowie kalter Produkttemperatur in diffuser Reflexion vermessen. Anschließend erfolgte die vollständige Analyse der in den NIR-Vials gefüllten Granulatprobe via Laserbeugung. Durch das Vermessen von sechs separat aus der Grundgesamtheit abgefüllten NIR-Proben wird die Wiederpräzision überprüft. Im Rahmen der Wiederholpräzision werden ebenfalls die NIR-Proben des Laboranten B sowie die Analysen der Referenzmethode per Laserbeugung bewertet. Wie bereits bei der Methodvalidierung der NIR-Methode durchgeführt, erfolgt die statistische Auswertung der Wiederholpräzision durch die Berechnung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Variationskoeffizienten, der Messunsicherheit sowie des Vertrauensbereichs ($P = 0,95$). Ebenfalls wurde mit der ANOVA, der einfaktoriellen Varianzanalyse, die RSD der Wiederholpräzision zweier zu vergleichender Datensets berechnet.

Die Linearität wird durch die Überprüfung der Korrelation der verschiedenen Partikelgrößen im Spezifikationsbereich gegen verschiedene Vergleichswerte der Referenzwertbestimmung sowie durch NIR-Vorhersagen des Laboranten B bestimmt. Im Rahmen der Überprüfung der Linearität wird auch die Robustheit der Methode getestet, da sich neben der Partikelgröße, der Wassergehalt sowie die Produkttemperatur permanent während der Granulation verändern. Der Methodenvergleich wird durch die ständige Referenzwertbestimmung ebenfalls sichergestellt.

Die statistische Auswertung der Wiederholpräzision erfolgt durch die Berechnung des Mittelwerts, der Standardabweichung, des Variationskoeffizienten, der Messunsicherheit sowie des Vertrauensbereichs ($P = 0,95$). Der Variationskoeffizient muss einen Richtwert von $\leq 6,0\%$ und ein Sollwert von $\leq 10,0\%$ einhalten – selbst festgelegte Akzeptanzkriterien. Diese Akzeptanzkriterien wurden ebenfalls auf der Grundlage der möglichen Einflüsse der Laserbeugungspektroskopie festgelegt. Die Vorgaben wurden im Vergleich zur Bestimmung des LODs erheblich angehoben, da die Messung der Partikelgröße mit einer größeren Fehlerwahrscheinlichkeit verbunden ist. Die geringe zu analysierende und möglicherweise nicht homogene Probenmenge führen zu einem erheblichen Fehler in der

Analytik, weshalb der Variationskoeffizient angehoben werden muss. Die Linearität wird durch die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten und der Steigung R^2 bewertet. Bei der Überprüfung der Robustheit durch den Einfluss des Wassergehalts, erfolgt die Überprüfung indirekt über die Veränderung der Produkttemperatur, da diese einen Einfluss auf das Spektrum des Wassers haben würde. Ist die Information des Wassers in der NIR-Methode mit den Partikelgrößen korreliert, kann eine Temperaturveränderung einen Einfluss auf die Vorhersage der NIR-Methode haben und muss aus diesem Grund mit einem Variationskoeffizienten von ebenfalls $\leq 6,0\%$ bewertet werden. Die in der nachfolgenden Tabelle-A 6 dargestellten Ergebnisse bestätigen das Einhalten der Akzeptanzkriterien, wodurch die $> 63\ \mu\text{m}$ -NIR-Methode als ausreichend präzise, linear und robust eingestuft werden kann. Die Ergebnisse werden nachfolgend im Detail beschrieben.

Die Wiederholpräzision der NIR-Methode entspricht den Vorgaben – alle Akzeptanzkriterien der Referenzmethode wurden eingehalten und sind untereinander vergleichbar. Es fällt auf, dass der Variationskoeffizient, die Messunsicherheit sowie der daraus resultierende Vertrauensbereich nach SPRÜHEN III (S3), mit der größten Partikelgröße am größten sind. Da jedoch das Erreichen und das damit verbundene sichere Abschalten des Trocknungsprozesses der Granulation am Ende der Trocknungsphase am wichtigsten sind, kann bestätigt werden, dass die Genauigkeit der Methode als Endpunktmethode durch die niedrigsten statistischen Qualitätsmaßzahlen bewiesen werden konnte.

Die Messunsicherheit und der Vertrauensbereich bestätigen ausreichend präzise Vorhersagen der NIR-Methode im maximalen Bereich von ca. $\pm 2,5\%$ und ergaben somit eine RSD von $1,7 - 2,5\%$. Ein Vergleich zur NIR-Methode zur Bestimmung des LODs bestätigt präzisere Vorhersagen dieser Methode.

Zur Berechnung der Vergleichspräzision mit der verwendeten Methode der dynamischen Lichtstreuung, wurde in der Tabelle-A 7 zunächst auch die Wiederholpräzision der Referenzwerte untersucht. Auch bei den Referenzwerten wurden alle Akzeptanzkriterien erfüllt und bestätigen nochmals präzisere Ergebnisse im Vergleich zur NIR-Methode. Die Standardabweichung, der Variationskoeffizient und auch die RSD sind kleiner als bei der NIR-Methode. Die Messunsicherheit und der Vertrauensbereich bestätigen eine ausreichend präzise Methodik. Mit den Referenzwerten konnte nun ebenfalls die Linearität der NIR-Vorhersagen der Tabelle-A 6 bestätigt werden. Der Korrelationskoeffizient und die Steigung liegen nah bei 1,0 und bestätigen somit die Proportionalität der Vorhersagen zu den Referenzwerten.

Auch die Berechnung der RSD im Rahmen der Wiederhol- und Vergleichspräzision bestätigt, dass die Vergleichbarkeit beider Methoden während der Granulation besser wird und ab SPRÜHEN III beide Methoden sehr gut übereinstimmen. Die Schwankungen der Einzelmessungen zwischen den Methoden sind ab SPRÜHEN III immer vergleichbar niedrig, jedoch ist die Vergleichbarkeit zwischen den Methoden ab SPRÜHEN III gegeben, da die Wieder- und Vergleichspräzision gleich sind.

Die Beurteilung der Vergleichbarkeit der Varianzen und Mittelwerte erfolgt, wie bei der Methodenvalidierung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs, anhand der Wahrscheinlichkeiten. Diese Wahrscheinlichkeiten werden als p-Werte bezeichnet und gegen eine festgelegte Fehlergrenze von 5 % ($p = 0,05$) verglichen. Hierbei ist zu überprüfen, ob der direkte Methodenvergleich, die unterschiedlichen Produkttemperaturen der Granulate und die Messung durch unterschiedliche Laboranten zu vergleichbaren Ergebnissen führen – H_0 . Anderenfalls kann nachgewiesen werden, dass sich die Ergebnisse zwischen den Methoden und Probenhandhabungen unterscheiden können – H_1 . Die Nullhypothese ist abzuweisen, wenn der p-Wert unter der festgelegten Fehlergrenze liegt. Ist die Wahrscheinlichkeit jedoch größer als die Fehlergrenze von 5 %, ist die Nullhypothese beizubehalten und die Vergleichbarkeit ist gegeben.

Nur die Varianz der Probe T3 ergab eine Überschreitung der zulässigen Fehlergrenze von 0,05, weshalb die Nullhypothese beizubehalten wäre und die Vergleichbarkeit der Varianz bestätigt werden kann. Beim Vergleich der Mittelwerte liegen die Proben S3 und T3 oberhalb der zulässigen Fehlergrenze und bestätigen die Vergleichbarkeit. Somit ist die Vergleichbarkeit beider Methoden gegeben, jedoch kann es während der Granulation zu teilweisen Unterschieden kommen. Da der Sprühprozess bis zu SPRÜHEN III jedoch ausschließlich zur Information dient und die Methoden nach SPRÜHEN III und am Ende des Trocknungsprozesses zur Überprüfung der Partikelgrößen absolut vergleichbar sind, kann die NIR-Methode als ausreichend präzise bezeichnet werden. Diese Methoden können für die Bestimmung des finalen Partikelbaus sowie zur Endpunktbestimmung der Granulation zuverlässig eingesetzt werden. Es ist jedoch zu ergänzen, dass trotz der nicht vergleichbaren Mittelwerte in den Sprühphasen, die Partikelgrößen als informativer Prüfpunkt mittels NIRS ausreichend genau bestimmt werden können.

Für eine bessere Veranschaulichung dient die Abbildung-A 17 der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der NIR-Vorhersagen im Vergleich zur Referenzmethode Laserbeugung. Unter Berücksichtigung der Vertrauensbereiche kann auch hier die Vergleichbarkeit beider Methoden ab SPRÜHEN III bestätigt werden.

Nachfolgend wird der Temperatureinfluss durch das Vermessen warmer und kalter Granulate verglichen, um nochmals zu bestätigen, dass durch die Auswahl der definierten Wellenzahlbereiche, ohne charakteristische Wasserbanden, nur die Informationen der Partikelgrößen berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse der nachfolgenden Tabelle bestätigen, dass durch die Anwendung der $> 63 \mu\text{m}$ -NIR-Methode beim Vermessen kalter Granulate durch den Laboranten A eine vergleichbare Wiederholpräzision gegeben ist. Trotz geringfügiger Unterschiede bei den Mittelwerten und Standardabweichungen im Vergleich zur Messung warmer Granulate, liegen die Variationskoeffizienten innerhalb der Vorgaben und sind zwischen den Gruppen warm und kalt

vergleichbar. Die Messunsicherheit ist im Vergleich zur Messung warmer Granulate teilweise erhöht, jedoch vergleichbar und liegt ebenfalls oberhalb der Messunsicherheit der Referenzmethode.

Die Überprüfung der Proportionalität zwischen warmen und kalten Granulaten ist mit einem Korrelationskoeffizient von 0,994 als absolut linear zu bewerten. Da die Steigung ebenfalls nah bei 1 liegt, kann eine Vergleichbarkeit der Mittelwerte vermutet werden.

Die Wiederhol- und Vergleichspräzision bestätigt die Vergleichbarkeit der Einzelmessungen innerhalb und zwischen den Methoden, da die RSD der Wiederhol- und Vergleichspräzision vergleichbar sind und mit den Variationskoeffizienten der Wiederholpräzision der kalt gemessenen Granulate übereinstimmen. Die Überprüfung der Varianzen bestätigt, dass alle Messreihen zwischen warmen und kalten Granulaten vergleichbar sind, da alle p-Werte oberhalb der zulässigen Fehlergrenzen liegen. Bei den Mittelwerten liegt nur der p-Wert von TROCKNEN III geringfügig unterhalb der zulässigen Fehlergrenze von 0,05, wieso dieser Mittelwert als nicht vergleichbar betrachtet wird, obwohl die maximale Differenz bei nur 1,8 % liegt. Da dies einen informativen Prüfpunkt darstellt, der nur geringfügig vom Referenzwert abweicht, kann dieser als vergleichbar betrachtet werden. Somit konnte bestätigt werden, dass ein Temperatureinfluss ausgeschlossen werden kann und die Vorhersagen der Partikelgrößen sowohl in Echtzeit oder nach Abkühlung der Proben zuverlässig zum gleich Ergebnis führen. Dies bestätigt weiterhin die richtige Auswahl der notwendigen und relevanten Spektralbereiche für die Partikelgrößenmethode, ohne die einflussreichen und meist überlappenden bzw. überdeckenden Wasserbanden zu berücksichtigen. Der Einsatz während der NapSo-Granulation mit sich ständig ändernden Wassergehalten bei permanenten Temperaturänderungen kann bestätigt werden.

Zur besseren Veranschaulichung dient auch hier die Darstellung der Mittelwerte mit ihren Konfidenzintervallen in der Abbildung-A 18. Obwohl die Mittelwerte der warmen und kalten Granulate in TROCKNEN III unter Berücksichtigung des p-Werts nicht übereinstimmten, kann in der Abbildung unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle die Vergleichbarkeit der Mittelwerte bestätigt werden.

Neben der Vergleichbarkeit mit der Referenzmethode sowie der Bestätigung, dass die NIR-Methoden gegenüber Temperatureinflüssen ausreichend robust sind, wurde abschließend der menschliche Einfluss trotz einheitlicher Probenhandhabung untersucht und zwischen Laborant A und B verglichen.

Die Wiederholpräzision der Messungen des Laboranten B mit warmen Granulaten zeigt in der Tabelle-A 9 vergleichbare Ergebnisse bei den Mittelwerten, jedoch auch teilweise höhere Standardabweichungen und Variationskoeffizienten. Der Korrelationskoeffizient der Mittelwerte zwischen den Laboranten A und B ist 0,999 und bestätigt, wie bei der Überprüfung des Temperatureinflusses, die Proportionalität sowie keinen Einfluss durch unterschiedliche Laboranten. Obwohl die Ergebnisse zwischen Laborant A und B sich geringfügig unterscheiden, hat dies keinen

Einfluss auf die Richtigkeit und Genauigkeit, im Vergleich zu den Referenzwerten. Vermutlich hat Laborant B im Vergleich zu Laborant A etwas ungenauer gearbeitet oder inhomogenere Proben von der Grundgesamtheit in die NIR-Vials abgefüllt.

Bei der Überprüfung der RSD der Vergleichs- und Wiederholpräzision wird erneut die Vergleichbarkeit der Einzelmessungen innerhalb und zwischen den Methoden bestätigt, obwohl die Werte im Vergleich zum anderen Laboranten höher sind. Es ist somit zu erkennen, dass ein Einfluss durch den Laboranten besteht, jedoch die Varianzen und Mittelwerte vergleichbar sind. Die p-Werte liegen alle oberhalb der zulässigen Fehlergrenze, wieso die Nullhypothesen beizubehalten sind.

Der Vollständigkeit halber wird mit der Abbildung-A 19 die Vergleichbarkeit der Mittelwerte, dargestellt mit den Konfidenzintervallen, visualisiert und bestätigt.

3.4. Anwendung der NIR-Wassergehaltmethode zur Optimierung des NapSo-Granulationsprozesses

Im Rahmen der NIR-Methodenentwicklung konnte der unter 2.2.2 bereits beschriebene NapSo-Granulationsprozess mehrfach zu Herstellung von NapSo-Granulaten verwendet werden. Abweichend von der Rezeptur 2 konnten verschiedene Parametereinstellungen getestet und bewertet werden, um gezielt die CQAs Wassergehalt und Partikelgröße zu beeinflussen und somit sämtliche Einflussfaktoren für die NIR-Methoden zu berücksichtigen und zu erfassen. Daraus resultieren wiederum Einflüsse der CPPs auf die CQAs sowie ein verbessertes Prozessverständnis. In diesem Zusammenhang konnte auch gezeigt werden, dass sich mit den unterschiedlichen Wassergehalten im Laufe des Granulationsprozesses verschiedene NapSo-Hydrate bilden, die wiederum die technologischen Eigenschaften der Granulate beeinflussen können. In einem konkreten Beispiel konnte durch eine kurze und schonende Granulation im High Shear Mixer ein Hydratgemisch von $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ hergestellt werden, wodurch zum Erreichen der notwendigen Bruchfestigkeit der Tabletten, die HPK während der Tablettierung reduziert werden konnte [38]. Eine erneute Untersuchung der Tablettierbarkeit ist aus diesem Grund nicht mehr notwendig. Vielmehr ist zu prüfen, ob sich die schonende und kurze Granulation auch auf einen Wirbelschichtgranulator übertragen lässt und wie weitere Eigenschaften der Granulate und der Tabletten durch die unterschiedlichen Hydrate von NapSo beeinflusst werden.

Daher werden im nachfolgenden Kapitel die verschiedenen NapSo-Granulationsprozesse, die zur Datenerhebung der NIR-Methoden verwendet wurden, teilweise im Rahmen weiterer Experimentalpartien getestet und zu Tabletten verarbeitet, die dann hinsichtlich ihrer physikalischen, chemischen sowie technologischen Eigenschaften zusammengefasst und bewertet werden. Es ist jedoch zu erwähnen, dass die Bewertung immer unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit des Prozesses erfolgt, da die Machbarkeit und Anwendbarkeit unter Routinebedingungen gegeben sein

muss. Darüber hinaus werden unter Berücksichtigung der ausgewählten Prozessparameter auch die Wassergehalte während des Granulationsprozesses variiert, die sich nach SPRÜHEN III sowie innerhalb des zulässigen Spezifikationsbereichs am Ende des Trocknungsprozesses unterscheiden. Um die Wassergehalte sicher einhalten zu können, konnte die NIR-Methode zur Bestimmung des LODs verwendet werden, die im Vergleich zur bisherigen Referenzanalytik als valide bewertet wurde.

In diesem Zusammenhang sollen mit den neu definierten Prozessparametern und den unterschiedlichen Wassergehalten während der Granulation eine möglichst monomodale Partikelgrößenverteilung, eine Erhöhung der Ausbeute, eine Verringerung der Prozesszeit sowie ein angepasstes NapSo-Hydratmischungsverhältnis zur Verbesserung des nachfolgenden Produktionsprozesses erreicht werden. Wie bereits bei der NIR-Methodenentwicklung zur Bestimmung des Wassergehalts festgestellt werden konnte, werden mit dem notwendigen Wassergehalt von ca. 21 % alle Hydratstufen im NapSo-Granulat erreicht. Um nachzuweisen, welche Eigenschaften durch die Hydrate abgeleitet werden können, sind die Hydrate in den Granulaten und Tabletten qualitativ und quantitativ zu bestimmen. Hierfür wird die hohe mechanische Belastung sowie die Temperatur während der Tablettierung auf die NapSo-Hydrate sowie auf das Freisetzungverhalten der Tabletten untersucht und bewertet.

Um das technologische Verhalten sowie die Eigenschaften der Granulate und Tabletten besser bewerten zu können, werden zur besseren Interpretierbarkeit der möglichen Ergebnisse zunächst in den nachfolgenden Kapiteln 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.3 Untersuchungen zum technologischen Verhalten der NapSo-Hydrate, der Granulate und der Tabletten durchgeführt.

3.4.1. Auflösungszeit der NapSo-Hydrate

Ein sehr wichtiges Qualitätsmerkmal bei der Herstellung von API-haltigen Tabletten ist die Bioverfügbarkeit und die damit verbundene Wirkstofffreisetzung. Für NapSo-Tabletten gelten die Vorgaben in der Monographie „Naproxen-Natrium Tablets“ des amerikanischen Arzneibuchs USP sowie die Empfehlung im europäischen Arzneibuch Ph. Eur. Da in der Monographie nach USP die freizusetzende Menge Q (Quantity) mit 80 % NapSo genau definiert ist, lassen sich daraus auch die Vorgaben nach Ph. Eur. ableiten, da die allgemeine Empfehlung im Ph. Eur. nur ein minimales Q von 75 % vorschreibt. Die Festlegung der Akzeptanzkriterien für die Wirkstofffreisetzung von NapSo ist neben dem Q-Wert auch von der Stufe der zu prüfenden Einzelkörper abhängig, die im Rahmen dieser Arbeit auf sechs Einzelkörper und somit auf Stufe S₁ festgesetzt wird. Bei der Freisetzungsprüfung nach S₁ gilt nur ein minimaler Akzeptanzwert, der von jedem Einzelkörper eingehalten werden muss und mit Q + 5 % definiert ist. Somit ergibt sich für die NapSo-haltigen Tabletten ein minimaler einzuhaltender Q-Wert von 85 % Wirkstofffreisetzung von NapSo nach 45 min. Zusätzlich wird ein informativer Prüfpunkt nach 15 min verwendet, der eine Wirkstofffreisetzung von 50 – 115 %

vorschreibt und eine interne Vorgabe der Bayer Bitterfeld GmbH ist – ist nicht im Ph. Eur. spezifiziert.

Neben den Wirkstofffreisetzungen von Granulaten und Tabletten, kann auch der Zerfall von Festkörpern oder die Löslichkeit bestimmt werden. Im Rahmen dieser Arbeit sind jedoch zunächst die Auflösungszeiten der reinen Hydratphasen von Interesse, da bereits während der NIR-Methodenentwicklung gezeigt werden konnte, dass sich die Mischungsverhältnisse der Hydrate in den Granulaten und möglicherweise auch in den Tabletten unterscheiden können. Es wird vermutet, dass die unterschiedlichen Kristallstrukturen und die damit verbundenen polymorphen und pseudopolymorphen Eigenschaften sowie unterschiedliche Kristallitgrößen der Hydrate, in Abhängigkeit von der Temperatur, unterschiedliche Auflösungszeiten besitzen. Anhand dieser Ergebnisse können dann Veränderungen im Freisetzungsverhalten besser begründet werden, die im Rahmen der Optimierung des Granulationsprozesses, durch die Anpassung des CQAs Wassergehalt eintreten können.

Für die Versuchsdurchführung wird unter Berücksichtigung der Freisetzungsprüfung von NapSo Tablets nach USP ein 0,1 M PP mit einem pH-Wert von 7,4 verwendet. Mit diesem Puffer kann das physiologische Milieu des Dünndarms vom Menschen nachgebildet werden, dort wo der Arzneistoff aufgelöst und in die Blutbahn aufgenommen wird. Der Versuchsaufbau unter der Verwendung eines Becherglases, eines Magnetrührers und einer Heizplatte wurde bereits unter 2.2.4.2.1 ausführlich beschrieben. Um zwischen den Hydraten die Vergleichbarkeit unter Berücksichtigung des Wassergehalts zu gewährleisten, mussten die Einwaagen der Hydrate ca. 220 mg reines NapSo beinhalten. Die in der Tabelle 11 des Kapitels 2.2.4.2.1 angegebenen Einwaagen steigen mit zunehmender Hydratstufe an, da auch der LOD zunimmt. Somit konnte jedoch immer eine einheitliche Stoffmenge von 0,00872 M NapSo erfasst und untersucht werden.

Die Bestimmung der mittleren Partikelgröße d_{50} ergab folgende Messergebnisse: NapSo*0*H₂O: 45,4 $\mu\text{m} \pm 0,8 \mu\text{m}$; NapSo*1*H₂O: 25,8 $\mu\text{m} \pm 1,5 \mu\text{m}$; NapSo*2*H₂O: 29,8 $\mu\text{m} \pm 0,8 \mu\text{m}$; NapSo*4*H₂O: 41,9 $\mu\text{m} \pm 3,1 \mu\text{m}$. In diesem Zusammenhang kann auch eine Beeinflussung durch unterschiedliche Oberflächen und der damit verbundenen Benetzung der Partikel sowie durch eine unterschiedliche Hydrodynamik der mit Wasser umströmten Partikel ausgeschlossen werden. Durch das Verwenden der 40 ml Puffer und einer Substanzmenge von ca. 220 mg NapSo kann bei einer Löslichkeitsangabe von 250 mg/ml (Sicherheitsdatenblatt), eine vollständige Löslichkeit sowie eine Supersättigung ausgeschlossen werden, da nur 5,5 mg je ml Puffer aufgelöst werden.

Die Abbildung 42 veranschaulicht die Auflösungszeiten der unterschiedlichen Hydrate mit teilweise erheblichen Temperaturabhängigkeiten. Für NapSo*0*H₂O beträgt die Auflösungszeit im 21 °C warmen Puffermedium 35 s. Wird das Puffermedium auf 36 °C erwärmt, dann sinkt die Auflösungszeit des NapSo*0*H₂O auf 10 s und zeigt somit eine starke Temperaturabhängigkeit, mit

einem Faktor von 3,5. Bei der gleichen Stoffmenge und einer Temperatur des Mediums von 21 °C beträgt die Auflösungszeit für das NapSo*2*H₂O Typ I 56 s. Bei 36 °C löst sich das NapSo*2*H₂O Typ I jedoch innerhalb von 27 s auf und verbessert so die Auflösungszeit um den Faktor 2. Die Temperaturabhängigkeit ist in diesem Fall nicht so stark, jedoch sind die Auflösungszeiten im Vergleich zum NapSo*0*H₂O deutlich schlechter. Auch im gesamten Vergleich der Hydrate zeigt das NapSo*2*H₂O Typ I bei beiden Temperaturen die schlechtesten Auflösungszeiten und sollte in einem möglichst geringen Anteil in der Formulierung enthalten sein. NapSo*1*H₂O verbessert ebenfalls die Auflösungszeit um den Faktor 2 von 32 s bei 21 °C, auf 18 s bei 36 °C und zeigt eine der geringsten Temperaturabhängigkeiten.

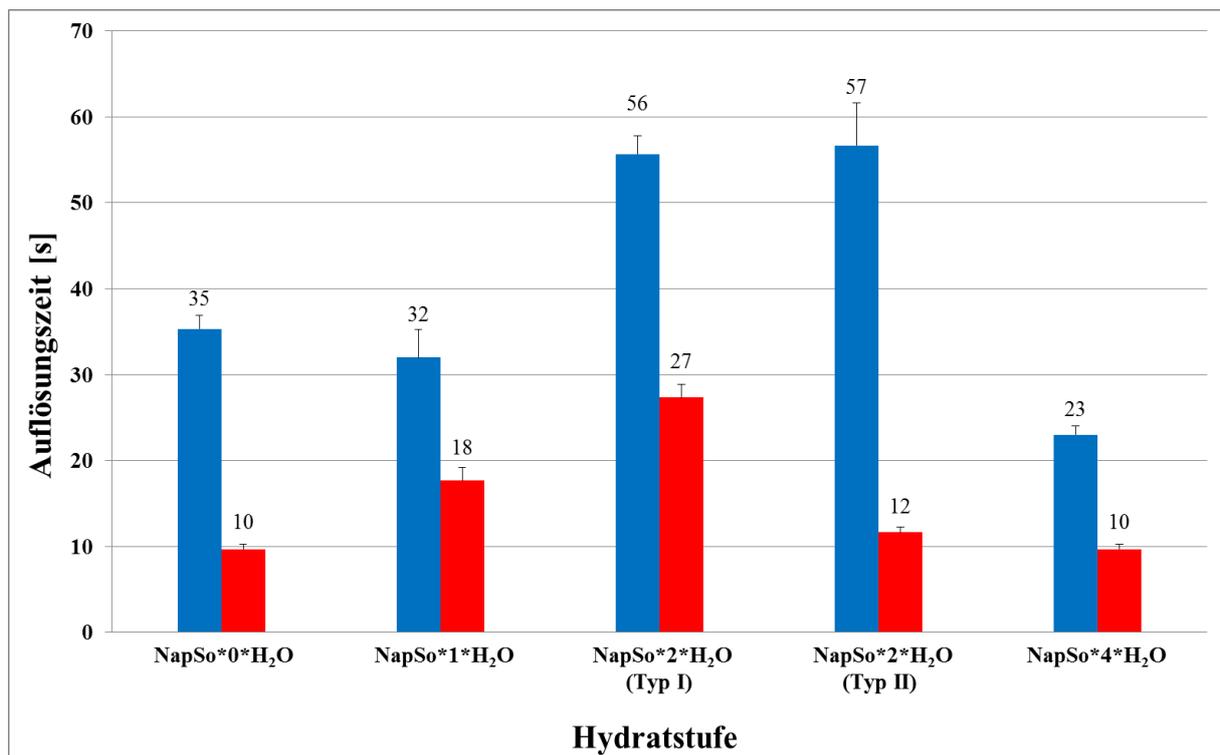


Abbildung 42: Auflösungszeiten der Hydratstufen (0,00872 M) im PP bei 21 °C und 36 °C (n = 3).

Das NapSo*2*H₂O Typ II zeigt einen sehr hohen Temperatureinfluss um den Faktor 4, bei einer Erwärmung des Puffermediums von 21 °C auf 36 °C. Bei 21 °C ist die Auflösungszeit mit dem NapSo*2*H₂O Typ I vergleichbar und beträgt ca. 57 s. Wird das Puffermedium auf 36 °C erwärmt, dann verbessert sich das Auflösungsverhalten erheblich, sodass die Auflösungszeiten mit den Zeiten von NapSo*0*H₂O und NapSo*4*H₂O vergleichbar sind. Sofern das NapSo*2*H₂O Typ II in den Granulaten oder in den Tabletten enthalten ist, sollte bei der Freisetzungsprüfung auf eine konstant hohe Temperatur des Puffermediums geachtet werden. Im Vergleich dazu hat NapSo*4*H₂O sowohl bei 21 °C als auch bei 36 °C die beste und kürzeste Auflösungszeit im Vergleich zu den anderen Hydraten, mit einer geringen Temperaturabhängigkeit.

Da der Einfluss unterschiedlicher Partikelgrößen durch das Mörsern und Sieben bereits reduziert bzw. ausgeschlossen werden konnte, sind in der Tabelle 41 die Ergebnisse der Kristallitgrößenbestimmung im Rahmen der PFSR dargestellt, deren Bestimmung nachfolgend unter 3.8.1.1 erklärt wird. Die PFSR zeigt, dass die untersuchten Hydrate keine Reinphasen sind, sondern teilweise Gemische aus mehreren Hydraten, die sich jedoch eindeutig hinsichtlich ihrer Kristallitgrößen unterscheiden lassen. Beim $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ konnte nur das Dihydrat vom Typ II verfeinert werden, jedoch nicht das $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ I. Dies kann die Begründung dafür sein, dass im Rahmen der Herstellung und Klassifizierung der reinen Hydrate im Vergleich zur Literatur Unterschiede in den Reflexlagen und somit nur eine teilweise Übereinstimmung zu den Reinphasen festgestellt werden konnten.

Die Ergebnisse bestätigen, dass die Auflösungszeiten nicht von den bestimmten Kristallitgrößen beeinflusst werden, da beispielsweise das $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ mit den größten Kristalliten mit Abstand die beste und schnellste Auflösung besitzt. Im Gegensatz dazu zeigt das $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II mit den kleinsten Kristalliten die schlechtesten Auflösungszeiten. Trotz der vorliegenden Hydratgemische sowie der unterschiedlichen Kristallitgrößen, sind die Auflösungszeiten teilweise signifikant unterschiedlich und werden durch die eingelagerten Wassermoleküle beeinflusst. Da die maximale Kristallitgröße mit 192 nm definiert ist, kann bestätigt werden, dass bis zu dieser Größe keine Beeinflussung der Auflösung festgestellt werden konnte.

Somit kommt man zu der Annahme, dass in der Formulierung idealerweise nur $\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Typ II) und $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ enthalten sein sollten, da durch eine Temperatur von 36 °C – in vivo – ein konstant gutes Auflösungs- und Freisetzungverhalten zu erwarten ist. $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ I zeigen die schlechtesten Auflösungswerte bei 36 °C und sollten möglichst vermieden werden. Da in vivo und in vitro das Freisetzungverhalten mit einer konstanten Temperatur von ca. 36 °C erfolgt, ist der teilweise erhebliche Temperatureinfluss zu vernachlässigen. Somit zeigt das $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II neben des guten Tablettierverhaltens [38] auch ein gutes Auflösungs- bzw. Freisetzungsverhalten.

Mit Hilfe dieser Erkenntnisse können bei der Bewertung der Wirkstofffreisetzung Rückschlüsse auf das Vorliegen möglicher Hydrate und deren Einfluss auf das Freisetzungverhalten getroffen werden, die abschließend qualitativ und quantitativ untersucht werden.

3.4.2. Säure-Baseverhalten von NapSo-Tabletten

Da im Rahmen der Optimierung des Granulationsprozesses ein weiteres CQA, die Partikelgröße bzw. die Partikelgrößenverteilung, angepasst und verbessert werden soll, wurde nachfolgend unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Partikelgrößen der Granulate, der Zerfall der unlackierten Tablettenkerne in sauren und basischen Medien untersucht und bewertet. In diesem Zusammenhang sind zusätzlich zum Auflösungsverhalten der Hydrate, die Einflüsse der Partikelgrößen der zerfallenden Tabletten auf die Wirkstofffreisetzung zu bewerten.

Für die Versuchsdurchführung wurde der bereits verwendete 0,1 M PP mit einem pH-Wert von 7,4 eingesetzt, der das physiologische Milieu im Dünndarm nachbildet, dort wo sich der API NapSo vollständig lösen und in die Blutbahn aufgenommen werden soll. Da der API zumeist oral als Tablette eingenommen wird, passiert er, bevor er zum Dünndarm kommt, zunächst den Magen. Dieser enthält Magensäure (Salzsäure) mit einem pH-Wert von 1 – 1,5 [95], der je nach Eigenschaft des zugeführten Speisebreis variieren kann. Erfolgt die Einnahme auf nüchternen Magen, ca. 30 min vor dem Essen, dann kann der API schneller anfluten, jedoch ist eine Einnahme mit dem Essen besser verträglich – Auswirkungen und Unterschiede auf die maximale Absorption gibt es dadurch nicht [96]. Jedoch ist der Status des Magens nie genau bekannt, sodass sich immer noch Reste des Speisebreis von den letzten Mahlzeiten im Magen befinden können. Diese können dann die Verweilzeit der Tablette bzw. des APIs verlängern und den Wirkeintritt sowie den Eintritt der Schmerzlinderung verzögern. Um den Einfluss auf das Auflösungs- und Freisetzungverhalten in saurer Lösung besser bewerten zu können, wurden zusätzliche Untersuchungen in 0,1 M HCl durchgeführt.

Der Zerfallstest der Tablettenkerne wurde in den folgenden, 21 °C warmen Medien durchgeführt: (1) saure 0,1 M HCl, (2) PP mit pH 7,4 und (3) gereinigtes Wasser. Die Versuchsdurchführung wird unter 2.2.4.1.5.1.1 ausführlich beschrieben und weicht vom Zerfallstest nach Ph. Eur. (2.2.4.1.5) ab, um die wahren Partikelgrößenverteilungen, ohne Beeinflussung durch Scherkräfte bewerten zu können. Zusätzlich wurde die Temperatur des Mediums auf 21 °C eingestellt, da bereits die Bewertung der Auflösungszeiten der NapSo-Hydrate gezeigt hat, dass die Löslichkeit bei 36 °C sehr gut ist und nur geringe Unterschiede zwischen den Hydraten bei 36 °C zu erkennen sind. Im Gegensatz dazu sind die Auflösungszeiten bei 21 °C deutlich langsamer und unterscheiden sich teilweise stark zwischen den Hydraten, weshalb die Einflüsse unterschiedlicher Partikelgrößen der zerfallenden Tablette besser zu erkennen und zu bewerten sind.

In einem ersten Schritt werden die Einflüsse der unterschiedlichen Freisetzungsmidien bewertet. Die in der Abbildung 43 dargestellten Partikeldurchmesser d_{10} , d_{50} und d_{90} einer willkürlich gewählten Kerncharge zeigen, dass es keinen Unterschied beim Zerfall im PP und im gereinigtem Wasser gibt. Die Rückstände der sechs zerfallenden Tablettenkerne im PP und im gereinigtem Wasser zeigen im Vergleich zum Zerfall in HCl eine gröbere Partikelgrößenverteilung. Das Partikelkollektiv der zerfallenden Tabletten in HCl ist dagegen deutlich feiner. Um diese Ergebnisse zu den Partikelgrößendurchmessern abzusichern und zu bestätigen, werden zusätzlich einzelne Siebgrößen bei der Laserbeugung ausgewertet. Mit der zweiten Teilgrafik der Abbildung 43 konnten die Ergebnisse zu den Partikeldurchmessern mithilfe der Siebgrößenauswertung bestätigt werden.

Auf dieser Grundlage wurden die nachfolgenden Untersuchungen ausschließlich in PP und HCl durchgeführt, da keine Unterschiede im PP und im gereinigtem Wasser zu erkennen waren – sehr ähnlicher pH-Wert. Zusätzlich werden die weiteren Auswertungen der Messwerte nur mit den

Partikeldurchmessern der Laserbeugung durchgeführt, da diese Messwerte für eine volumenbasierte Auswertung am geeignetsten sind.

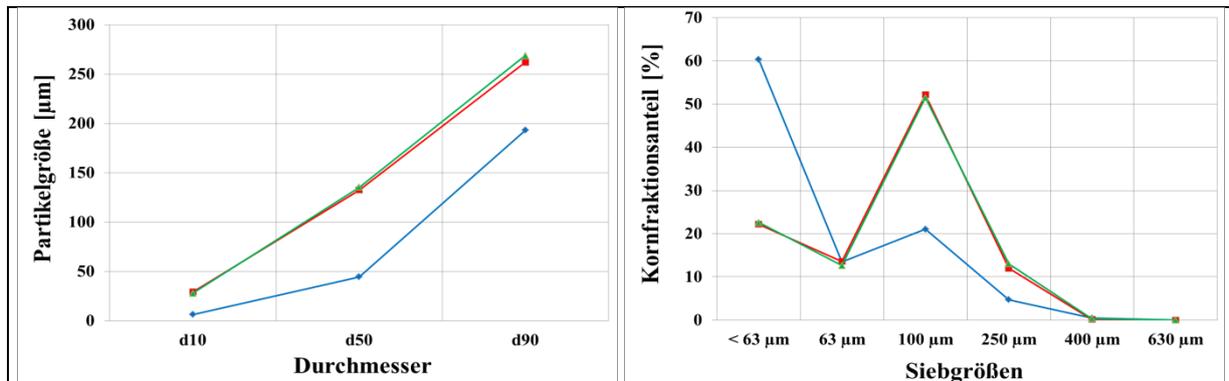


Abbildung 43: Partikelgrößenverteilungen der zerfallenden Tablettenkerne, untersucht in **HCl**, **PP** und **gereinigtes Wasser**. Ausgewertet per Laserbeugung mit den Messwerten der Partikeldurchmesser und der einzelnen Siebgrößen.

In den nachfolgenden Untersuchungen von neun weiteren unabhängigen Tablettenchargen sollte das unterschiedliche Zerfalls- bzw. Auflösungsverhalten der Tablettenkerne in den Medien HCl und PP erneut bestätigt und bewertet werden. Hierzu erfolgt die Auswertung der Nachweisbarkeit unterschiedlicher Partikelgrößen nach Zerfall im Vergleich zu den eingesetzten Partikelgrößen der Granulate. Die Versuchsdurchführung bleibt unverändert, jedoch werden zusätzlich die prozentualen Mittelwerte der Differenz aus Einwaage und Auswaage gebildet und miteinander verglichen. Für jede Tablettencharge wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt, sodass 18 Messwerte je Medium für die Auswertung zur Verfügung standen.

Der Mittelwert des Rückstands der neun Chargen liegt in HCl bei ca. 86,8 %, wohingegen der Mittelwert des Rückstands im PP bei nur 21,9 % liegt. Das bedeutet, dass NapSo in HCl im Vergleich zu PP ein schlechteres Auflösungsverhalten zeigt und somit die Einnahmeempfehlung von NapSo-haltigen Formulierungen bestätigt werden kann [96]. Somit ist abzuwägen, ob der Wirkeintritt durch die Einnahme nach dem Essen verzögernd stattfinden soll oder die Magenunverträglichkeit durch die nüchterne Einnahme zunimmt. Ein Einfluss auf die Absorption des APIs und Bioverfügbarkeit besteht nicht, da im PP bereits nach 2 h bereits über 75 % der Tablette in Lösung gegangen sind. Zu beachten ist in diesem Fall, dass die zu untersuchenden NapSo-haltigen Tabletten ca. 72 % NapSo, ca. 6 % Wasser und ca. 22 % weitere Zusatzstoffe (Cellulose, Talkum, PVP und Mg-Stearat) enthalten. Da sich die weiteren Zusatzstoffe der Tablette nur teilweise bzw. gar nicht lösen und ggf. nur quellen, ist dieser Anteil von ca. 22 % bei der Auswertung zu berücksichtigen. Dennoch kann bei einem Rückstand von ca. 86,8 % im HCl davon ausgegangen werden, dass hier der größte zurückbleibende, nicht gelöste Teil das NapSo ist. Dies ist durch die Reaktion von einer stärkeren mit einer schwächeren Säure begründet, da NapSo in der starken HCl protoniert und aus dem Salz verdrängt wird – die Löslichkeit nimmt ab. Im neutralen bis leicht basischen PP (pH 7,4) des Dünndarms liegt

NapSo teils deprotoniert vor und letztlich als gelöstes Salz, weshalb NapSo im PP im Vergleich zu HCl ein besseres Auflösungsverhalten zeigt.

Aus diesem Grund liegt der Rückstand der zerfallenden NapSo-haltigen Tablette im PP bei ca. 21,9 % und in der Abbildung 44 sind kaum Unterschiede in den Partikelgrößenverteilungen zu erkennen. Diese Menge an Rückstand stimmt mengenmäßig mit den Anteilen der weiteren, teilweise nicht löslichen Bestandteilen in der Tablette überein. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass NapSo im 21 °C warmen PP nach 2 h fast vollständig gelöst vorliegt und ein Vergleich der Partikelgrößenverteilung nur zwischen den verarbeiteten Granulaten und den in HCl zerfallenden Tabletten sinnvoll ist, da nur hier Partikelgrößenunterschiede durch den Rückstand an Granulat zu erwarten und zu erkennen sind. Die weiteren Zusatzstoffe der Tabletten wurden chargenrein eingesetzt, wieso keine Unterschiede im PP zwischen den Chargen zu erkennen sind.

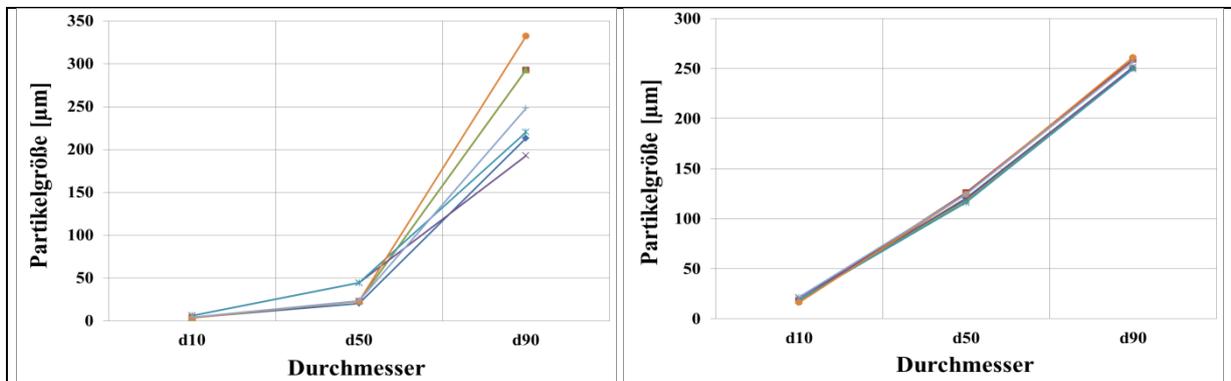


Abbildung 44: Zerfall in HCl (links) und PP (rechts) von unabhängigen Tablettenkernen, hergestellt aus NapSo-Granulaten mit unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen.

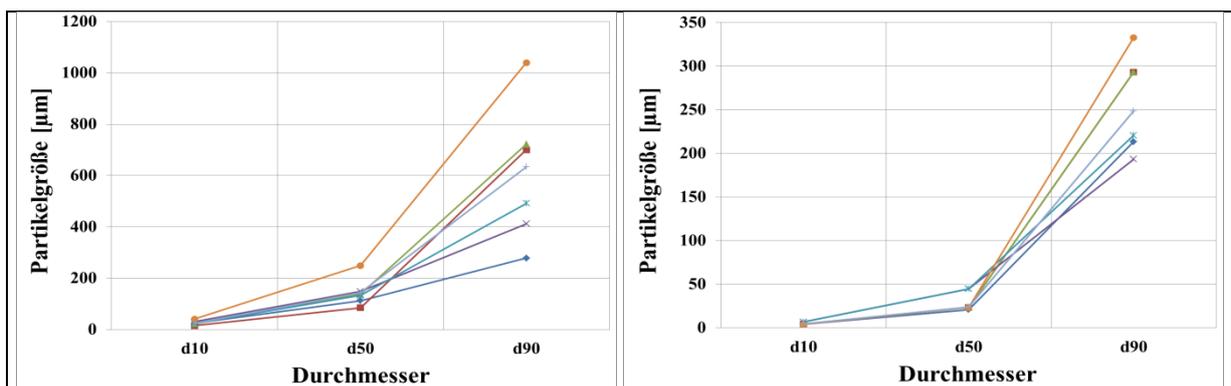


Abbildung 45: Partikelgrößendurchmesser von den ursprünglich eingesetzten Granulaten (links) sowie von den in HCl zerfallenden Tabletten (rechts), analysiert mittels Laserbeugung.

Die Ergebnisse in Abbildung 45 bestätigen die Vergleichbarkeit der d₉₀ Partikelgrößenverteilungen der eingesetzten Granulate (links) mit den Partikelgrößenverteilungen der in HCl zerfallenden Tabletten (rechts). Für eine bessere Zuordnung in den Abbildungen dienen die gleichen Farben für die zusammengehörenden Granulat- und Tablettenchargen.

Bei d₁₀ sind keine Unterschiede und somit auch keine Zusammenhänge zu erkennen. Der Durchmesser d₅₀ zeigt zwar Unterschiede in der Partikelgröße, jedoch ist auch hier kein Zusammenhang zwischen den Partikelgrößen der eingesetzten Granulate und den Partikelgrößen der zerfallenden Tabletten zu erkennen. Es ist lediglich eine Verkleinerung der Partikelgrößendurchmesser d₉₀ nach Tablettierung und Zerfall der Tabletten zu erkennen, jedoch sind alle Partikelgrößenklassierungen nach dem Tablettenzerfall mit denen der eingesetzten Granulate vergleichbar.

Auf dieser Datengrundlage können Rückschlüsse von NapSo zum physiologischen Verhalten in der Magen-Darmregion sowie auf das Auflösungs- und Freisetzungverhalten vermutet werden. Dies bedeutet, dass die NapSo-haltige Tablette, nüchtern eingenommen, nur kurz im sauren Magenmilieu verweilt, zerfällt und der größte Teil der zerfallenden Tablette anschließend direkt in den Dünndarm gelangt. Das untersuchte Zerfalls- und Auflösungsvermögen bestätigt, dass Tabletten die aus Granulaten mit unterschiedlichen Partikelgrößen hergestellt werden, im PP und somit im Dünndarm sehr schnell und gleichmäßig aufgelöst werden. Bereits nach 2 h sind nur noch ca. 21,9 % von der Tablette übrig, die zumeist die unlöslichen Tablettenbestandteile sind und die Tabletten keiner Scherung ausgesetzt sind. Da jedoch die Tabletten im Dünndarm durch die peristaltische Bewegung des Darms einer Scherung unterliegen, ist mit einem noch schnelleren Zerfall im Darm zu rechnen. Unterschiede in der Partikelgrößenverteilung sowie Rückschlüsse zum möglichen Auflösungsverhalten der Tabletten sind im PP und somit im Dünndarm nicht möglich. Zusätzlich muss der Temperatureinfluss berücksichtigt werden, da die Temperatur des PPs bei den durchgeführten Zerfallstest bei ca. 21 °C lag und somit ca. 15 °C unter der Körpertemperatur des Menschen. Der Temperatureinfluss der NapSo-Hydrate konnte bereits untersucht (3.4.1) und bestätigt werden, sodass vermutet werden kann, dass mit zunehmender Temperatur die Unterschiede zwischen den einzelnen Hydraten noch geringer werden.

Wird die Tablette jedoch nach dem Essen, also nicht auf nüchternen Magen eingenommen, zerfällt die Tablette bereits im Magen und ca. 86,8 % der Tablettenmasse verbleibt nach einer zweistündigen Verweilzeit im Magen. Die Tablette zerfällt in ein Partikelkollektiv, welches eine vergleichbare Partikelgrößenklassierung der eingesetzten Granulate zeigt, wodurch sich bereits im Vorfeld Eigenschaften zum Verhalten sowie zur Wirkstofffreisetzung abschätzen lassen. Die unterschiedlichen Partikelgrößen ergeben ein disperses System aus Tablettenbestandteilen und Speisebrei, wodurch sich die Wirkstoffbestandteile teilweise sehr lange im Magen und somit im sauren Milieu aufhalten

können. NapSo kann sich dann weiterhin langsam im Magen auflösen und erst zeitlich verzögert dem Dünndarm zugeführt werden. Aus diesen Erkenntnissen lässt sich ableiten, dass die Einnahme vor dem Essen zu empfehlen ist, da die Absorption und somit die Wirksamkeit verlangsamt sein kann, jedoch kein Einfluss auf das Ausmaß und die Bioverfügbarkeit besteht.

Für die nachfolgende Bewertung zur Untersuchung des Freisetzungsverhaltens der Tablettenkerne kann somit der Einfluss von unterschiedlichen Partikelgrößen der Granulate und nachfolgend der zerfallenden Tabletten auf die Freisetzungsprüfung ausgeschlossen werden. Die Freisetzungs- und Freigabeprüfung ist im PP bei 36 °C vorgeschrieben, sodass aufgrund der Erkenntnisse keine Unterschiede der Partikelgrößen im PP zu erkennen sein werden.

3.4.3. Porosität und Flüssigkeitssättigungsgrad (S) der Granulate

Der Flüssigkeitssättigungsgrad beschreibt den Zusammenhang der Porosität mit der benötigten Flüssigkeitsmenge, um die bestmögliche Zugfestigkeit des Granulats zu erzielen. Werden Granulate mit unterschiedlicher Festigkeit und unterschiedlicher Porosität verarbeitet, so kann dies einen Einfluss auf die Verarbeitbarkeit während der Tablettierung sowie auf die Freisetzung der Tabletten haben.

Zunächst konnten NapSo, MCC und PVP als reine Einsatzstoffe und als Vormischung verarbeitet, die nach der Rezeptur 1 zusammengesetzt ist, untersucht werden. In der Tabelle 27 sind die Ergebnisse der Schütt- und Stampfdichten sowie der Rein- und Rohdichten aufgeführt.

Material	Einwaage [g]	V _{SÜ} [ml]	V _{ST} [ml]	Hausner Faktor	ρ _{SÜ} [g/ml]	ρ _{ST} [g/ml]	ρ _{rein} [g/ml]	ρ _{roh} [g/ml]
NapSo	100	241	150	1,61	0,415	0,667	1,384	0,598
MCC	100	368	229	1,61	0,272	0,437	1,554	0,418
PVP	100	255	209	1,22	0,392	0,478	1,205	0,426
Vormischung	100	267	175	1,53	0,375	0,572	1,386	0,526

Tabelle 27: Übersicht der Schütt- und Stampfvolumina sowie die daraus resultierenden Dichten der Einsatzstoffe sowie der Mischungen (n = 3).

Die in der Tabelle 27 aufgeführten Ergebnisse zeigen zunächst die Schütt- und Stampfvolumina, die bei MCC am höchsten und bei NapSo am geringsten sind. Anhand dieser Volumina lässt sich der dimensionslose Hausner Faktor berechnen, indem der Quotient aus Schütt- und Stampfvolumen gebildet wird. Ist die Differenz zwischen Schütt- und Stampfvolumen sehr groß, wie es bei MCC und NapSo der Fall ist, so ist es schwierig, die volumengenaue Dosierung gleichmäßig konstant zu halten, da das Volumen durch Erschütterungen und Transport negativ beeinflusst wird. Wie bei allen in der Tabelle 27 aufgeführten Einsatzstoffen und Mischungen liegt der Hausner Faktor bei > 1, wobei PVP deutlich unter MCC und NapSo liegt, die gleichermaßen betroffen sind. PVP ist somit hinsichtlich der Dosiergenauigkeit nicht so stark betroffen, was sich letztlich auch in den Schütt- und Stampfdichten widerspiegelt. Ist der Hausner Faktor 1, dann ist das zu untersuchende Gut exakt volumengenaue zu

dosieren, ohne einen Einfluss durch Erschütterungen erwarten zu müssen. Da die Einsatzstoffe jedoch nicht direkt verarbeitet werden, ist die Problematik der Dosiergenauigkeit für die Verarbeitbarkeit zunächst nicht relevant, da für den ersten Verarbeitungsschritt der Granulation zunächst die Vormischung hergestellt wird. Diese Einwaage erfolgt nicht volumenbasiert, sondern massenbasiert.

Jedoch ist es möglich die Ergebnisse der Schüttdichten, der wahren und scheinbaren Dichten zur Interpretation der Porosität zu verwenden, die nach der Art der Dichten unterschieden werden können. Je geringer das Gewicht bei gleichbleibendem Volumen wird, desto poröser sind die Körper und Haufwerke. Um unsere Einsatzstoffe hinsichtlich der Porosität besser beurteilen zu können, dient die nachfolgende Tabelle 28.

Bezeichnung	porenfrei [g/ml]	porös [g/ml]
wahre Dichte (Körper)	> 1,50	< 1,50
scheinbare Dichte (Körper)	> 1,25	< 1,25
Schüttdichte (Haufwerk poröser Körper)	> 0,75	< 0,75

Tabelle 28: Einstufung und Bewertung der Porosität, in Abhängigkeit von der Art der Dichte und der erfassten Poren [54].

Ist ein Körper porenfrei, so muss dieser eine wahre Dichte von > 1,50 g/ml, eine scheinbare Dichte von > 1,25 g/ml und das resultierende Haufwerk dieser Körper eine Schüttdichte von > 0,75 g/ml haben. Die in der Tabelle 28 aufgeführten Dichten liegen bei NapSo, PVP sowie bei der Vormischung alle unterhalb der Vorgaben und sind somit als poröses Material einzustufen. MCC ist unter Berücksichtigung der wahren Dichte porenfrei, wird jedoch bei der scheinbaren Dichte als porös bewertet. Dies spricht dafür, dass MCC viele geschlossene und schlecht zugängliche Poren besitzen könnte, die vom Helium nicht erfasst werden. Diese unzugänglichen Poren sind tendenziell ohne weitere Bearbeitung, z. B. Mahlung, nicht beeinflussbar und werden nach der Prozessierung der Granulation weiterhin vorliegen, da MCC nicht wasserlöslich ist.

Material	Interpartikuläre Porosität (Hohlräume)	Intrapartikuläre Porosität (wahre Poren)	Gesamtporosität
NapSo	0,306	0,567	0,700
MCC	0,349	0,736	0,828
PVP	0,080	0,669	0,696
Vormischung	0,287	0,620	0,730

Tabelle 29: Unterscheidung der inter- und intrapartikulären Porosität sowie der Gesamtporosität der Einsatzstoffe sowie dessen Mischungen.

Um das Vorliegen der geschlossenen und schlecht zugänglichen Poren besser bewerten zu können, wurden von den zur Verfügung stehenden Einsatzstoffen sowie von der Vormischung die inter- und intrapartikulären Poren und die Gesamtporosität bestimmt. In der Tabelle 29 sind die Ergebnisse gelistet, die nochmals bestätigen, dass alle Einsatzstoffe porös sind. PVP und NapSo sind von der

Gesamtporosität gleich, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der inter- und intrapartikulären Poren. PVP besitzt kaum interpartikuläre Poren und somit wenige Hohlräume, was bereits durch einen geringen Hausner Faktor bestätigt werden konnte. MCC besitzt aufgrund der mikrokristallinen Struktur die meisten Hohlräume und somit auch das höchste Schüttvolumen, was bereits mit den in Tabelle 27 dargestellten Ergebnissen bestätigt werden konnte. Bei der Betrachtung der wahren Poren besitzt MCC ebenfalls den größten Anteil und somit auch die größte Gesamtporosität. Somit konnte widerlegt werden, dass MCC porenfrei sei, da die vermuteten geschlossenen und schlecht zugänglichen Poren vorliegen.

Während der nachfolgenden Granulation der Vormischung, die eine Gesamtporosität von 0,730 aufweist, können aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der Einsatzstoffe die Porositäten der resultierenden Granulate beeinflusst und verändert werden. PVP, das wasserlösliche Polymer, löst sich durch die Hinzugabe von Wasser auf und ist als Bindemittel hauptsächlich für den Granulataufbau verantwortlich. Die Gesamtporosität vom PVP kann somit beeinflusst werden, indem die Porosität durch das Auflösen vermutlich abnimmt. Die Abnahme der Gesamtporosität ist jedoch dann bei allen Chargen gleichmäßig zu erkennen, da der Anteil mit ca. 4 % sehr gering ist. MCC ist dagegen unlöslich in Wasser und die Porosität sollte während der Granulation unverändert bleiben. Bei NapSo kann jedoch der Fall eintreten, dass je nach Wassergehalt und Temperatur, NapSo zum Teil auf- bzw. angelöst wird und somit ebenfalls die Porosität der Granulate beeinflussen kann. Ob die Porosität der Granulate im Vergleich zu der Porosität der eingesetzten Mischung abnimmt oder zunimmt, wird nachfolgend untersucht. Hierfür werden alle getrockneten Granulate, die im Rahmen der NIR-Methodenentwicklung hergestellt werden konnten, unter Berücksichtigung der Wassergehalte und Partikelgrößen, auf ihre Porosität untersucht und bewertet. Es werden ausschließlich die fertigen und getrockneten Granulate bewertet, da durch die möglichen Porositätsänderungen ein Einfluss auf die Weiterverarbeitung während der Tablettierung, Lackierung und der Freisetzungsprüfung nachgewiesen werden kann.

Die in der Tabelle 30 dargestellten maximalen LODs nach SPRÜHEN III zeigen einen Zusammenhang mit den Schüttvolumina sowie mit den Gesamtporositäten, unabhängig zum LOD nach der letzten Trocknungsphase. Sowohl die Schüttvolumina als auch die Gesamtporositäten der fertigen und getrockneten Granulate nehmen mit zunehmenden LOD nach SPRÜHEN III zu. Nur die Charge G106 bestätigt diesen Zusammenhang nicht. Da jedoch die intrapartikulären Porositäten nicht dieser Linearität folgen, ist nicht davon auszugehen, dass sich durch die unterschiedlichen Wassergehalte nach SPRÜHEN III und der letzten Trocknungsphase die wahren Poren der Einsatzstoffe und letztlich des Granulats ändern. Trotz dessen kann bestätigt werden, dass die Gesamtporosität von 0,730 der Vormischung auf unter 0,700 reduziert werden konnte. Da jedoch auch kein Zusammenhang bei den Restfeuchten der Granulate zu erkennen ist, werden zusätzlich die Partikelgrößen betrachtet, da das Schüttvolumen, die Gesamtporosität sowie die maximalen LODs

nach SPRÜHEN III von den Partikelgrößen der fertigen und getrockneten Granulate beeinflusst werden können.

Granulate	LOD nach Sprühen [%]	LOD nach Trocknen [%]	V _{SÜ} [ml]	V _{ST} [ml]	Interpartikuläre Porosität (Hohlräume)	Intrapartikuläre Porosität (wahre Poren)	Gesamtporosität
G103	21,5	6,4	241	197	0,188	0,627	0,697
G102	21,5	6,3	233	183	0,256	0,575	0,684
G101	21,4	5,6	231	190	0,170	0,615	0,680
G104	19,9	6,2	229	186	0,170	0,613	0,679
G105	19,7	6,1	224	176	0,243	0,566	0,672
G106	18,4	5,8	235	183	0,224	0,598	0,688
G107	18,3	5,5	207	165	0,176	0,568	0,644

Tabelle 30: Gegenüberstellung der LODs nach SPRÜHEN III und nach der letzten Trocknungsphase zu den unterschiedlichen Schütt- und Stampfvolumina sowie Porositäten der fertigen und getrockneten NapSo-Granulate.

In der Tabelle 31 sind die groben, > 630 µm und die feinen Partikel, < 63 µm dargestellt, wobei nur der Feinanteil einen linearen Zusammenhang zu den intrapartikulären Porositäten bestätigt und somit die wahren Poren beeinflusst. Nimmt der Anteil der Partikel < 63 µm ab, so steigt die Anzahl der intrapartikulären bzw. wahren Poren an, da größere Partikel mehr Lufteinschlüsse und Poren enthalten. In diesem Zusammenhang nimmt auch die Gesamtporosität zu, liegt jedoch noch unterhalb der Gesamtporosität der Vormischung. Weiterhin ist mit der Abnahme des Feinanteils auch ein Anstieg der Schütt- und Stampfvolumina zu erkennen, was sich jedoch nicht in der interpartikulären Porosität, die den Anteil der Hohlräume zwischen den Granulaten darstellt, bestätigt. Auch bei den Partikelgrößen folgt eine Charge nicht dem linearen Zusammenhang des Feinanteils zur intrapartikulären Porosität, da für eine ausführliche Betrachtung weitere Partikelgrößen zur Auswertung herangezogen werden müssten. Somit kann jedoch bestätigt werden, dass mit der Abnahme des Gesamt-LODs nach SPRÜHEN III das Schüttvolumen und die Gesamtporosität abnehmen.

Weiterhin steigen mit der Abnahme des Feinanteils die Schütt- und Stampfvolumina, die wahren Poren sowie die Gesamtporosität an. Betrachtet man jedoch die maximale Differenz der Gesamtporositäten zwischen den Chargen, dann liegt diese absolut bei nur 5,3 %, wohingegen der relative Unterschied zwischen den Chargen bei 7,6 % liegt. Inwiefern sich die Veränderung der Gesamtporosität bzw. der wahren Poren auf die Verarbeitbarkeit der Granulate sowie auf das Freisetzungverhalten der Tabletten auswirkt, wird im Rahmen der Tablettierung und Freisetzungsprüfung untersucht und bewertet.

Granulate	Grobe Partikel > 630 µm [%]	Feine Partikel < 63 µm [%]	V _{SÜ} [ml]	V _{ST} [ml]	Interpartikuläre Porosität (Hohlräume)	Intrapartikuläre Porosität (wahre Poren)	Gesamtporosität
G107	2,1	23,5	207	165	0,176	0,568	0,644
G102	7,5	19,6	233	183	0,256	0,575	0,684
G106	8,5	14,8	235	183	0,224	0,598	0,688
G105	4,7	13,9	224	176	0,243	0,566	0,672
G101	0,2	13,2	231	190	0,170	0,615	0,680
G104	4,9	12,1	229	186	0,170	0,613	0,679
G103	0,7	10,0	241	197	0,188	0,627	0,697

Tabelle 31: Gegenüberstellung der feinen, < 63 µm und groben, > 630 µm Partikelgrößen zu den unterschiedlichen Schütt- und Stampfvolumina sowie Porositäten der fertigen und getrockneten NapSo-Granulate.

Weiterführend wird neben der Bewertung der Porosität auch der Einfluss der Flüssigkeitssättigung während der Granulation untersucht. Hierfür konnte der Flüssigkeitssättigungsgrad (S) der Granulate nach SPRÜHEN III und nach der letzten Trocknungsphase bestimmt werden, um neben der Porosität einen weiteren Einflussfaktor auf die Weiterverarbeitbarkeit und Freisetzungsprüfung bewerten zu können. Da durch die Erhöhung der Porosität die Festigkeit abnimmt und die Verformbarkeit sowie der Abrieb zunehmen, kann ebenfalls durch die Bestimmung des Flüssigkeitssättigungsgrades ein Zusammenhang bzw. ein Unterschied zur Festigkeit der Granulate erkannt werden. Diese Unterschiede in den Flüssigkeitssättigungen können neben der Porosität zu unterschiedlichen Zugfestigkeiten der Granulate führen, die aus technologischer Sicht unterschiedliche Eigenschaften während der Verarbeitung zeigen können. Da in unserem Fall die Porosität mit bis zu 0,697 relativ hoch ist und nur geringfügig unterhalb der 0,730 der Vormischung liegen, soll dieses Ergebnis durch die Bestimmung des Flüssigkeitssättigungsgrades zusätzlich bestätigt werden.

Dafür wurden bereits alle Einsatzstoffe, Mischungen und Granulate hinsichtlich der Schütt- und Stampfdichten sowie mit ihren unterschiedlichen Porositäten verglichen (Tabelle 27; Tabelle 29). Für die 17,18 kg Vormischung, mit einer Gesamtporosität von 0,730, wurden zunächst die theoretisch benötigten Flüssigkeitsmengen (gereinigtes Wasser) zur Sättigung der Hohlräume mithilfe der nachfolgenden Formel berechnet.

$$V_L = S \times (\rho_L \times \phi \times m_S) \quad (Gl. 5)$$

S	0,25	0,55	0,8	1,0
Stadium	Brückenstadium	Übergangsstadium	Kapillarstadium	Suspensionsstadium
Berechnete Flüssigkeitsmenge [kg]	3,13	6,89	10,03	12,53

Tabelle 32: Übersicht der theoretisch benötigten Wassermengen zur Sättigung des Hohlraumvolumens der Vormischung, mit einer Gesamtporosität von 0,730.

In der Tabelle 32 sind die berechneten Flüssigkeitsmengen angegeben, wobei das Suspensionsstadium nicht gewünscht und erreicht werden sollte. Anhand dieser Ergebnisse kann mit den in der Rezeptur 2 eingesetzten 7,55 kg Wasser als Sprühflüssigkeit, bei einer Feststoffmenge von 17,18 kg, nicht das Kapillar- und Suspensionsstadium erreicht werden, da unter Vernachlässigung der veränderten Porosität mindestens 10,03 kg Wasser in die 17,18 kg der Vormischung eingebracht werden müssten. Weiterhin wird durch die unterschiedliche Prozessparametereinstellung, wie z. B. die erhöhten Zulufttemperaturen oder Zuluftmengen, die Verdunstung des Wassers begünstigt. Dies führt dazu, dass das NapSo-Granulat bei einer standardmäßig eingesetzten Flüssigkeitsmenge von 7,55 kg nur einen maximalen Wassergehalt von ca. 20 % nach SPRÜHEN III erreicht. Würde man davon ausgehen, dass die kompletten 7,55 kg Wasser eingesprüht und zu den 17,18 kg der Vormischung addiert werden können, müsste der theoretisch berechnete Wassergehalt bei 30,53 % liegen.

Unter Berücksichtigung der eingesetzten Wassermenge und des analysierten Wassergehalts nach SPRÜHEN III würde in der gesamten Feststoffmenge eine theoretisch berechnete Wassermenge von 3,52 kg nach SPRÜHEN III im Granulat enthalten sein und bei gleichbleibender Porosität das Übergangsstadium erreichen. Um diese Vermutung unter Berücksichtigung der veränderten Porosität der Granulate zu überprüfen, wurden die wahren Dichten und Porositäten der Granulate nach SPRÜHEN III und nach der letzten Trocknungsphase bestimmt, um die Stadien der Flüssigkeitssättigung miteinander zu vergleichen und Rückschlüsse auf eventuelle Unterschiede in der Verarbeitbarkeit der Granulate ziehen zu können.

Die Feststoffmenge war bei allen Granulatchargen unverändert und betrug ca. 17,18 kg, analog der eingesetzten Menge der Vormischung. Die Dichte des Wassers war 1g/ml und nur die Dichten der hergestellten Granulate, bestimmt nach 2.2.3.2, unterscheiden sich innerhalb der Prozessphasen SPRÜHEN III und nach der letzten Trocknungsphase. Die für die Berechnung analysierten Dichten sind in der nachfolgenden Tabelle 33 und Tabelle 34 gelistet, woraus sich unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Flüssigkeitsmengen, unterschiedliche Porositäten und Flüssigkeitssättigungen in den unterschiedlichen Prozessphasen ergeben.

Chargen Granulat	LOD nach Sprühen [%]	Flüssigkeitsmenge nach Sprühen [g]	Wahre Dichte nach Sprühen [g/ml]	Porosität nach Sprühen	S
G103	21,5	3694	1,391	0,659	0,155
G102	21,5	3694	1,397	0,661	0,154
G101	21,4	3677	1,392	0,656	0,156
G104	19,9	3419	1,376	0,720	0,106
G105	19,7	3384	1,384	0,750	0,091
G106	18,4	3161	1,372	0,691	0,113
G107	18,3	3144	1,370	0,708	0,103

Tabelle 33: Eigenschaften der Granulate nach SPRÜHEN III, um den Flüssigkeitssättigungsgrad zu berechnen.

Die in der Tabelle 33 gelisteten Chargen aus der NIR-Datenerhebung werden nach ihrem abfallenden LOD nach SPRÜHEN III geordnet. Die maximalen LODs nach SPRÜHEN III unterscheiden sich um ca. 3 %, was einer Wassermenge von ca. 0,5 kg entspricht. Die analysierten Porositäten zeigen keinen Zusammenhang zu den maximalen LODs, da durch Anpassung der Rezeptur 2 im Rahmen der NIR-Datenerhebung Granulate mit unterschiedlichen Partikelgrößen hergestellt werden konnten, die nachweislich die Porositäten beeinflussen (Tabelle 31).

Ein Großteil der Chargen zeigt eine Verringerung der Porosität nach SPRÜHEN III und nur in einem Ausnahmefall nahm die Porosität zu. Jedoch ist zu beachten, dass die Messwerte Einzelwerte darstellen, weshalb der Messwert der Charge G105 aufgrund der zu geringen Anzahl an Replikaten ein Ausreißer darstellen kann. Der Flüssigkeitssättigungsgrad hingegen bestätigt einen Zusammenhang zu den maximalen LODs nach SPRÜHEN III, der mit zunehmenden LODs ebenfalls zunimmt. Trotz der Unterschiede zwischen den Porositäten sowie den Flüssigkeitssättigungsgraden erreichen alle Granulate nach SPRÜHEN III die Mitte des Brückenstadiums und stimmen somit mit den berechneten Werten nicht überein. Im Brückenstadium sind die Kapillaren zwischen den Partikeln gefüllt und es bilden sich an den Berührungspunkten der Partikeln Flüssigkeitsbrücken aus. Die Flüssigkeitsmoleküle sind frei beweglich und es existieren vereinzelt isolierte Flüssigkeitsbrücken, die jedoch keine Festigkeit im Granulat bedingen. Es ist jedoch möglich, dass das PVP als Klebstoffkomponente an diesen Berührungspunkten aufgrund des Wassers gelöst wird und bei anschließender Trocknung wieder aushärtet und somit die Partikel an den Berührungspunkten verklebt und zusammenhält.

Chargen Granulat	LOD nach Trocknen [%]	Flüssigkeitsmenge nach Trocknen [g]	Wahre Dichte nach Trocknen [g/ml]	Porosität nach Trocknen	S
G102	6,3	1100	1,358	0,684	0,040
G103	6,4	1100	1,372	0,697	0,038
G104	6,2	1082	1,360	0,679	0,041
G105	6,1	1065	1,360	0,672	0,041
G106	5,8	996	1,362	0,688	0,036
G101	5,6	962	1,354	0,680	0,036
G107	5,5	945	1,358	0,644	0,041

Tabelle 34: Eigenschaften der Granulate am Ende des Trocknungsprozesses, um den Flüssigkeitssättigungsgrad zu berechnen.

Auch die in der Tabelle 34 gelisteten gleichen Chargen sind nach ihrem abfallenden LOD nach der letzten Trocknungsphase geordnet. Der maximale Unterschied der LODs beträgt 0,8 %, was einer Wassermenge von ca. 0,14 kg entspricht. Trotz der geringen unterschiedlichen Flüssigkeitsmengen am Ende des Trocknungsprozesses zeigen die Granulate nahezu gleiche Dichten, Porositäten und einen nach der zweiten Kommastelle übereinstimmenden Flüssigkeitssättigungsgrad.

Die Klassifizierung ergibt somit ein $S < 0,25$ und liegt unweit von 0,01, was nah am Haftflüssigkeitsbereich liegt. Das so enthaltene adsorbierte Wasser ist nur ganz leicht auf der Oberfläche der Granulate gebunden, wohingegen immer noch partielle Bereiche des Brückenstadiums die Partikel durch die Kapillarkräfte verbinden. Anhand dieser sehr einheitlichen Ergebnisse des Flüssigkeitssättigungsgrads kann geschlussfolgert werden, dass unabhängig von der spezifizierten Restfeuchte im Granulat, die mechanische Stabilität, heißt, die Zugfestigkeit der Granulate, aufgrund des gleichen Flüssigkeitssättigungsgrades keine Unterschiede zeigt. Auf eine ausführliche Berechnung wird daher verzichtet, da trotz des Einflusses der unterschiedlichen Partikeldurchmesser auf die Zugfestigkeit, kein Einfluss bei den Granulaten bzw. während der Weiterverarbeitung zu erkennen ist. Ebenfalls kann ein Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung der Tablettenkerne ausgeschlossen werden, da die Porositäten der verarbeiteten Granulate sehr identisch sind und sie unter den gleichen Bedingungen zu spezifikationsgerechten Tabletten verarbeitet werden konnten.

Sollte es jedoch trotzdem zu Auffälligkeiten und Unterschieden im Tablettierungs- oder Freisetzungverhalten kommen, so können eventuell Rückschlüsse auf die Porositäten der Granulate gezogen werden, da sich die Gesamtporosität zwischen den Granulaten geringfügig unterscheidet. Die Porositäten der Granulate liegen zwischen 64 – 70 % und somit unterhalb der Porosität der Vormischung, die bei 73 % lag. Die unterschiedlichen Porositäten werden durch die unterschiedlichen LODs nach SPRÜHEN III und durch den Feinanteil $< 63 \mu\text{m}$ beeinflusst. Die Zunahme des LODs nach SPRÜHEN III erhöht die Porosität durch ein verstärktes Agglomerationsverhalten und das Einschließen von Luftlöchern, wohingegen die Zunahme des Feinanteils $< 63 \mu\text{m}$ die Porosität reduziert, da durch den Abbau der Partikel mehr Poren offen gelegt werden.

Hinsichtlich des Flüssigkeitssättigungsgrades konnten nur geringe Unterschiede nach SPRÜHEN III festgestellt werden, indem die wahren Dichten und die Flüssigkeitssättigungsgrade mit zunehmendem LOD ansteigen. Da die Hydrate von NapSo ebenfalls unterschiedliche wahre Dichten besitzen und deren Entstehung wiederum vom Wassergehalt abhängt, könnte bei den hier untersuchten Granulaten vermutet werden, dass durch die Zunahme des LODs nach SPRÜHEN III der Hydratphasenübergang zu einer höheren Hydratstufe erfolgt. Da jedoch die wahren Dichten mit dem Anstieg des LODs zunehmen, entspricht dies nicht den Angaben der Literatur, da der Hydratphasenübergang zur nächsthöheren Hydratstufe mit einer Reduzierung der wahren Dichte in Verbindung steht [38]. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Angaben aus der Literatur Werte der Reinphasen darstellen. Eine Beeinflussung durch weitere Zusatzstoffe ist denkbar, sodass MCC mit einer wahren Dichte von 1,554 g/ml nicht zu vernachlässigen ist. Abschließend ist zu sagen, dass die Unterschiede der Reindichten bei den Granulaten nach der letzten Trocknungsphase nicht mit den unterschiedlichen LODs korrelieren und die Werte fast einheitlich bei 1,36 g/ml liegen. Aus diesem Grund kann geschlussfolgert werden, dass möglicherweise ein einheitliches Hydratmischungsverhältnis gleicher Hydrate bei den Granulaten zu erwarten ist. Wenn dies der Fall ist, dann sollten während der

Tablettierung keine Unterschiede im Tablettierverhalten auftreten, da die Hydrate dann ein einheitliches technologisches Verhalten zeigen [38].

3.5. Optimierung, Anpassung und Bewertung des Granulationsprozesses

Im Rahmen der NIR-Datenerhebung konnten verschiedene NapSo-Granulate hergestellt werden, um für die zu entwickelnden NIR-Methoden alle möglichen Einflüsse während der Granulation zu berücksichtigen und zu erfassen. Jedoch sind von den sieben durchgeführten Granulationsansätzen nur drei Ansätze für die Routine geeignet, da die registrierten Spezifikationsgrenzen der LODs eingehalten und die Wirtschaftlichkeit des Prozesses berücksichtigt werden müssen (Tabelle 19). Aus diesem Grund waren die Granulationsansätze mit einem maximalen LOD > 22 % nach SPRÜHEN III nicht geeignet, da die benötigte Wassermenge im Vergleich zum Granulationsansatz 1 angestiegen ist und sich somit die Prozesszeit, bei einer gleichzeitigen Verschlechterung der Partikelgrößenverteilung, deutlich verlängerte. Neben der Erhöhung des maximalen LODs nach SPRÜHEN III konnten gezielt sehr trockene Granulate, außerhalb der Spezifikationsgrenze, hergestellt werden, die für eine sichere Vorhersage der NIR-Methode im unteren LOD Bereich essenziell sind. Jedoch entsprechen Granulate mit einem LOD unterhalb der registrierten Grenze von 4,5 % nicht den Vorgaben und dürfen nicht freigegeben und weiterverarbeitet werden.

Aus diesen genannten Gründen können nur die Granulationsansätze 1, 5 und 7 der Tabelle 19 für eine vergleichende Bewertung herangezogen werden, da die Granulate einen spezifizierten LOD und einen aus wirtschaftlicher Sicht maximalen LOD von 20 – 21 % hatten. Für die nachfolgende Betrachtung werden für die zu untersuchenden Granulate und Tablettenkerne Chargenbezeichnungen vergeben. Chargen für Granulate beginnen mit einem „G“ und für Tabletten mit einem „T“, gefolgt von einer aufsteigenden Nummernfolge.

Da bereits in der Tabelle 19 die Prozesszeiten und Partikelgrößen gelistet sind, konnte bestätigt werden, dass durch die Anpassungen der Prozessparameter bei G102 und G103 die Partikelgrößenverteilung verbessert und die Prozesszeiten reduziert werden konnten. Aus diesem Grund wurden mit den angepassten Prozessparametern (Rezeptur 3) zusätzliche NapSo-Granulate mit unterschiedlichen maximalen LODs nach SPRÜHEN III hergestellt, um den Einfluss der LODs auf die Hydratbildung bewerten zu können. Da die bisher hergestellten Granulate alle einen maximalen LOD von > 21 % nach SPRÜHEN III hatten, wurden nachfolgend zwei Chargen NapSo-Granulat mit ca. 20 % und zwei Chargen NapSo-Granulat mit ca. 18 % nach SPRÜHEN III hergestellt, um auch hier eine vergleichende Bewertung der hergestellten Granulate hinsichtlich der Prozesszeiten, der Ausbeuten und der LODs nach den Sprüh- und Trocknungsphasen zu erhalten. Die genannten Qualitätsattribute wurden in der Tabelle 35 und die Partikelgrößenverteilungen in der Abbildung-A 20 zusammengefasst und dargestellt.

Chargen Granulat	Granulations Verfahren	LOD nach Sprühen [%]	LOD nach Trocknen [%]	Prozesszeit [min]	Ausbeute [%]
G101	Rezeptur 2	21,4	5,6	150	99,8
G102	Rezeptur 2 + D	21,5	6,3	102	101,3
G103	Rezeptur 2 + F	21,5	6,4	107	102,4
G104	Rezeptur 3	19,9	6,2	99	100,7
G105	Rezeptur 3	19,7	6,1	97	100,4
G106	Rezeptur 3	18,4	5,8	78	99,8
G107	Rezeptur 3	18,3	5,5	86	95,5

Tabelle 35: Qualitätsattribute der bisherigen Standardgranulation, vergleichend dargestellt mit dem angepassten Granulationsverfahren und unterschiedlichen LODs von 18 – 21 % nach SPRÜHEN III.

Die in der Tabelle 35 gelisteten Granulate bestätigen eine Reduzierung der Prozesszeiten, die zum einen durch die Anpassung der Rezeptur 2, daraus resultierte die Rezeptur 3, sowie durch die unterschiedlichen LODs begründet sind. Zusätzlich zu der schnelleren und effektiveren Trocknung ist das Beenden der Granulation bei einem LOD nah an der oberen Spezifikationsgrenze von 6,4 % zu empfehlen, da teilkonditionierte Prozessluft verwendet wird. Hierdurch wird der Einfluss der Zuluftfeuchtigkeit bei gleichzeitiger Reduzierung der Zulufttemperatur mit abnehmendem LOD größer. Aus diesem Grund zeigen die Chargen, die einen LOD von 6 % nach der letzten Trocknungsphase besitzen, eine deutliche Reduzierung der Prozesszeit, da zusätzlich die im Rahmen der Prozessparameteranpassung erhöhten Zulufttemperaturen und Zuluftmengen die Zuluftfeuchtigkeit gering halten. Wird der maximale LOD nach SPRÜHEN III weiter reduziert, so wirkt sich dies ebenfalls positiv auf die Prozesszeit aus, wird aber stark vom finalen LOD nach der letzten Trocknungsphase beeinflusst. Zusätzlich zu der Prozesszeitbeeinflussung durch die finalen LODs nach der letzten Trocknungsphase, ist in diesem Zusammenhang ebenfalls ein Anstieg der Ausbeute zu verzeichnen, da bei einem LOD von > 6,0 % die Ausbeute immer über 100 % liegt. Dies ist darin begründet, dass zum einen der höhere Wassergehalt die Masse des Granulats erhöht und die Partikelgrößenverteilung positiv beeinflusst wird, sodass die Entleerung des Granulators vollständiger ist. In der Tabelle 36 sind die Zusammenhänge des steigenden Feinanteils < 63 µm sowie die Zusammenhänge der abnehmenden Ausbeute mit abfallendem LOD nach der letzten Trocknungsphase dargestellt.

Die Analyse der Partikelgrößenverteilung erfolgt in diesem Fall über das Siebturm mit Rüttelsieb, da von den Granulaten eine ausreichend große Menge der zu analysierenden Probe zur Verfügung stand. Das Ergebnis ist somit mit einer höheren Wahrscheinlichkeit repräsentativer, da die zu analysierende Probenmenge von 100 g im Vergleich zu den wenigen Gramm bei der Laserbeugungsspektroskopie die wahre Verteilung der 17 kg Chargen darstellt.

Charge Granulat	G103	G102	G104	G105	G106	G101	G107
Partikel < 63 µm [%]	10	10	12	14	17	19	24
LOD [%]	6,4	6,3	6,2	6,1	5,8	5,6	5,5
Ausbeute [%]	102,4	101,3	100,7	100,4	99,8	99,8	95,5

Tabelle 36: Vergleichende Darstellung der abnehmenden LODs nach der letzten Trocknungsphase, der Reduzierung der Ausbeuten und des Anstiegs des Feinanteils < 63 µm, bestimmt über Siebturm mit Rüttelsieb.

Der Feinanteil < 63 µm steigt mit der Abnahme des LODs an und erfährt bei einem LOD von ca. 5,5 % noch einmal einen deutlichen Anstieg um ca. 5 %. Zusätzlich wird die Beeinflussung der Ausbeute dargestellt, die im direkten Zusammenhang mit dem LOD und dem Feinanteil steht. Auch hier wird ersichtlich, dass sich die Ausbeuten ab einem LOD von 5,5 % erheblich verschlechtern, da vermutlich der hohe Anstieg des Feinanteils verstärkt an der Innenwand des Granulators anhaftet. Daraus resultiert die Erkenntnis, dass durch Variationen der LODs nach der letzten Trocknungsphase, jedoch innerhalb des spezifizierten Bereichs, ein Einfluss auf die gewünschte Partikelgrößenverteilung sowie auf die Ausbeute genommen werden kann. Es sollte jedoch vermieden werden, dass der LOD nach der letzten Trocknungsphase unter 5,5 % sinkt, da die Ausbeute dadurch erheblich reduziert wird und ein weiterer Anstieg des Feinanteils vermutlich die Tablettierbarkeit durch eine zunehmende Stempelschwergängigkeit erschwert und beeinflusst. Ideal wäre somit ein LOD zwischen 5,6 – 6,4 % nach der letzten Trocknungsphase, der in Echtzeit mit Hilfe der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs bestimmt und eingestellt werden kann.

Die in der Abbildung-A 20 dargestellten Partikelgrößenverteilungen wurden mit einem Siebturm von fünf Sieben und einem Rüttelsieb bestimmt. Für die Bewertung sind die Partikelgrößen < 63 µm (Feinanteil), 100 – 250 µm (Hauptfraktionsanteil) und > 630 µm (Grobanteil) von großer Bedeutung, da sich so die besten Eigenschaften für die Weiterverarbeitung ableiten lassen. Ziel war es, eine monomodale Partikelgrößenverteilung mit guten Fließ- und Weiterverarbeitungseigenschaften zu erhalten. Diese Eigenschaften sind für eine homogene Mischungsherstellung, eine volumengenaue Dosierung, eine schnelle Tablettierung und für die Gehaltsgleichförmigkeit von entscheidender Bedeutung. So kann es bei einem fest vorgeschriebenen Mischprozess von Granulaten mit unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen zu unterschiedlicher Homogenität kommen. Zeigen die Partikelgrößen zusätzlich einen hohen Grobanteil, so kann es zu Schwankungen in der Massen- und Gehaltsgleichförmigkeit der Tabletten kommen, da die Mischung nicht volumengenau dosiert werden kann. Gleichzeitig kann ein zu hoher Feinanteil die Mechanik der Tablettierung beeinträchtigen, indem sich der Feinanteil zwischen Stempel und Matrize sammelt und eine zu hohe Stempelschwergängigkeit (800 N) hervorrufen kann. Dies würde im schlechtesten Fall zum Abbruch der Verarbeitung und zu einer Vernichtung der Mischung führen. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Feinanteils < 63 µm wichtig, da dieser durch den finalen LOD beeinflusst wird. Nimmt der finale

LOD ab, so ist ein Anstieg des Feinanteils $< 63 \mu\text{m}$ zu erkennen. Die Chargen G101, G107 und G106 mit den geringsten LODs nach der letzten Trocknungsphase zeigen in der Abbildung-A 20 den höchsten Feinanteil, wohingegen die Chargen mit den höchsten LODs nach der letzten Trocknungsphase den geringsten Feinanteil besitzen. Diese Chargen, G102 und G103, zeigen neben dem geringsten Feinanteil auch den geringsten Grobanteil und besitzen somit im Vergleich zu den anderen Chargen eine monomodale Partikelgrößenverteilung, die für eine volumengenaue Dosierung sehr geeignet ist. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, dass unter Berücksichtigung der Prozessparameteranpassung und der damit verbundenen Optimierung des Granulationsprozesses, die Prozesszeit, die Ausbeute und die Partikelgrößenverteilung durch einen LOD von ca. 21,5 % nach SPRÜHEN III in Kombination mit einem LOD von ca. 6 % nach der letzten Trocknungsphase positiv beeinflusst werden. Für das sichere Einhalten und Erreichen der gesetzten LOD-Grenzen, ist der Einsatz der für diesen Prozess entwickelten NIR-Methode zur Bestimmung des LODs während der NapSo-Granulation zwingend notwendig.

Auf dieser Grundlage konnte nachgewiesen werden, dass trotz des hohen Stresslevels der Rezeptur 2, die Wirbelschichtgranulation von NapSo so angepasst werden konnte, dass die Weiterverarbeitung des Granulats durch eine monomodale Partikelgrößenverteilung positiv beeinflusst werden kann. Der Granulationsprozess ist somit effizienter, da die Prozessparameter der Prozessphasen eine kurze und schonende Granulation gewährleisten. Weiterhin werden die Einflüsse von unterschiedlichen Wassergehalten nach SPRÜHEN III sowie nach der letzten Trocknungsphase hinsichtlich der Ausbeute, Prozesszeit und Partikelgrößenverteilung untersucht. Welchen Einfluss die unterschiedlichen Partikelgrößen und die NapSo-Hydrate auf das Freisetzungverhalten von NapSo in den Granulaten haben, wird im nachfolgenden Kapitel 3.5.1 mit Hilfe der Freisetzungsmethode 2.2.4.2 in Anlehnung an die Bestimmung der NapSo-Tabletten untersucht.

3.5.1. Bewertung der Wirkstofffreisetzung der Granulate

Ergänzend zu den bisherigen Qualitätsparametern der Granulation wird nachfolgend das Freisetzungverhalten ausgewählter Granulate untersucht. Hierfür wurde die nach Ph. Eur. und USP anerkannte Freisetzungsprüfung 2.2.4.2 verwendet. Es wurden je Sequenz zwei Chargen NapSo-Granulat mit je drei Einwaagen analysiert. Um analog zur Freisetzungsprüfung der NapSo-haltigen Tablette, die gleiche Menge NapSo zu untersuchen, wurde unter Berücksichtigung der zugesetzten Einsatzstoffe der Rezeptur 4 in etwa 267 mg Granulat je Vessel eingewogen, was einem theoretischen NapSo-Gehalt von 220 mg in einer ca. 304 mg schweren NapSo-Tablette entsprach.

Die Auswahl der zu untersuchenden Granulate beschränkte sich auf vier Chargen, deren Hauptfraktionsanteile (100 – 250 μm) den minimalen, mittleren und maximalen prozentualen Anteil abdeckten. Die Chargen G106 und G105 zeigen hier den geringsten Anteil, wohingegen die Charge G102 einen höheren und die Charge G103 den höchsten Anteil der 100 μm Partikel besitzen. Damit

verbunden konnten ebenfalls die größten, kleinsten und mittleren Anteile des > 630 µm Kornfraktionsanteils berücksichtigt werden, die sich auch im Feinanteil unterscheiden haben.

In der nachfolgenden Tabelle 37 sind die Ergebnisse ergänzend mit den Angaben der Partikelgrößen und der LODs dargestellt.

Granulate	LOD nach Sprühen [%]	LOD nach Trocknen [%]	Grobe Partikel > 630 µm [%]	Feine Partikel < 63 µm [%]	Einzelwerte Freisetzung nach 5 min ^{*3} [%]	Mittelwert Freisetzung [%]	Konfidenzintervall [%]
G103	21,5	6,4	0,7	10,0	95,2 95,4 95,0	95,2	0,258
G102	21,5	6,3	7,5	19,6	95,6 95,5 95,3	95,5	0,174
G105	19,7	6,2	4,7	13,9	94,8 95,0 95,6	95,1	0,464
G106	18,4	5,8	8,5	14,8	98,8 98,5 98,7	98,6	0,155

Tabelle 37: Vergleichende Darstellung der Qualitätsattribute und Freisetzungen der Granulate.

Die Einzelwerte schwanken nur sehr gering um ihre Mittelwerte, was durch sehr geringe Konfidenzintervalle bestätigt wird. Für eine bessere Veranschaulichung dient die Abbildung 46 mit den Mittelwerten und Konfidenzintervallen der chargenbezogenen Freisetzungen. Es kann bestätigt werden, dass der Mittelwert der Charge G106 im Vergleich zu den anderen Chargen signifikant unterschiedlich ist, was ebenfalls mit einem Zwei-Stichproben t-Test bestätigt werden konnte.

Entgegen der Vermutung, dass die Granulate mit dem höchsten Feinanteil und dem geringsten Grobanteil am schnellsten und besten freisetzen müssten, zeigt die Charge G106 mit dem höchsten Grobanteil die beste Freisetzung. Obwohl die Charge G102 einen vergleichbaren Grobanteil besitzt und zusätzlich den höchsten Feinanteil, ist die Freisetzung dieser Charge im Vergleich zur Charge G106 signifikant schlechter. Ein ähnliches Ergebnis wird mit der Charge G103 erreicht, die den geringsten Grobanteil besitzt und dennoch eine schlechte Freisetzung zeigt. Da anhand der Partikelgrößenverteilungen kein Zusammenhang zu den Freisetzungen bestätigt werden konnte, wird eventuell eine Beeinflussung durch die Hydratstufen im NapSo vermutet. Die Chargen G102 und G103 wurden mit einem maximalen LOD > 21 % granuliert und zeigen eine signifikant schlechtere Freisetzung im Gegensatz zur Charge G106 mit einem maximalen LOD < 21 %. Obwohl durch das Erreichen von > 21 % LOD möglicherweise das NapSo*4*H₂O gebildet werden kann, welches die beste Löslichkeit besitzt (3.4.1), zeigen diese Chargen das schlechteste Freisetzungsverhalten.

³ Automatischer Abbruch der Sequenz nach 5 min, da die maximale Freisetzung bereits erreicht wurde.

Da jedoch das getrocknete spezifikationsgerechte Granulat untersucht wurde, kann sich durch den Trocknungsprozess wiederum ein anderes Hydratmischungsverhältnis im Granulat einstellen. Um die Beeinflussung durch unterschiedliche Hydratstufen begründen zu können, wurden die Granulate im Rahmen der quantitativen und qualitativen PFSR auf das Vorliegen ihrer Hydratstufen im NapSo-Granulat (3.8.2) untersucht.

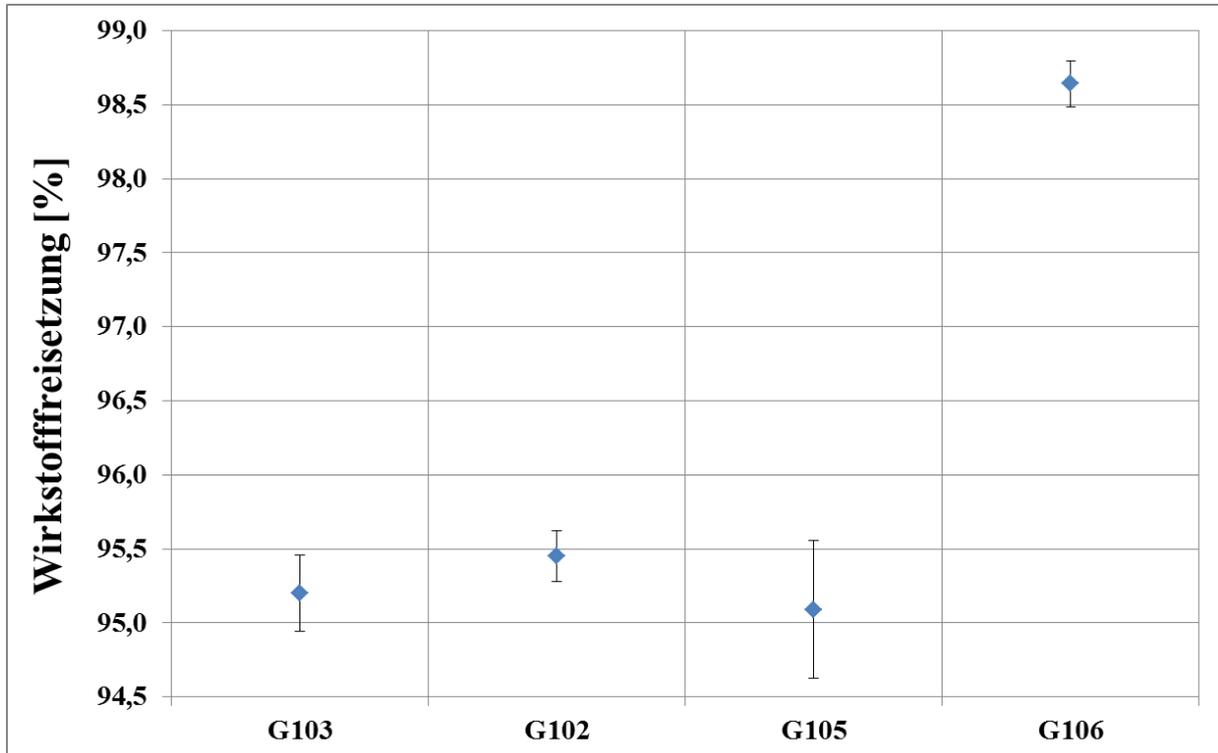


Abbildung 46: Mittelwerte und Konfidenzintervalle der chargenbezogenen Freisetzungen der Granulate nach $t = 5$ min.

3.5.2. Begründung und Hintergrund der Prozessparameteranpassung zur Optimierung der Wirbelschichtgranulation

Die im Rahmen der NIR-Datenerhebung durchgeführten Anpassungen der Prozessparameter des standardmäßig verwendeten NapSo-Granulationsprozesses der Rezeptur 2 führte zu einer umfangreichen Optimierung und Verbesserung des Prozesses sowie der Produktqualität der Rezeptur 3. Der Vollständigkeit halber sind im nachfolgenden Absatz alle Effekte der angepassten Prozessparameter beschrieben und begründet.

Die grundlegende Begründung der Optimierung liegt in den Überarbeitungen der End- und Sprungbedingungen, die zu einer Reduzierung der Prozesszeit und einer Verbesserung der Produktqualität führen. Ein zentraler und wichtiger Punkt war die Optimierung von TROCKNEN I der Rezeptur 2, da in dieser Prozessphase der höchste Energieeintrag und somit die effektivste Trocknung ermöglicht werden kann. Der Grund der bisherigen ineffektiven Trocknung in TROCKNEN I ist die hohe Produkttemperatur des Granulats von ca. 33 °C nach SPRÜHEN III und die geringe Differenz zu

36 °C als Sprung- und Endbedingung der Prozessphase TROCKNEN I. Die Endbedingung von 36 °C ist bereits nach kürzester Zeit (26 min) erreicht, da die Erhöhung der Zulufttemperatur in TROCKNEN I zu einem kurzzeitigen Überschwingen der Zulufttemperatur des Granulators führt und somit die Oberfläche des Granulatkorns sehr schnell auf > 36 °C erwärmt. Der Kern des Granulatkorns ist jedoch noch kalt und enthält ca. 18 % Wasser. Die Sprungbedingung von TROCKNEN II liegt anschließend bei 54 °C, was einen ausreichend großen Abstand zu 36 °C darstellt und somit nicht von der Überschwingung der Temperatur betroffen ist. Jedoch ist die Trocknungszeit der Prozessphase TROCKNEN II im Vergleich zu TROCKNEN I der Rezeptur 2 ca. 2,5-mal so lang und liegt bei etwa 69 min. Dies ist darin begründet, dass die Trocknungsleistung aufgrund der reduzierten Zulufttemperatur und Zuluftmenge abnimmt und der Wassergehalt des Granulats nach TROCKNEN I bei ca. 18 % liegt. Das Verhältnis beider Trocknungsphasen sollte zumindest gleich sein, um zum einen den Trocknungsprozess zu beschleunigen und zum anderen die Qualität des Granulats zu verbessern, da der Abbau des Granulats durch eine zu lange Belastung in den Trocknungsphasen begünstigt wird.

Mit der Rezeptur 3 wird die Differenz zwischen der Produkttemperatur nach SPRÜHEN III und TROCKNEN I vergrößert, indem die Produkttemperatur in den Sprühphasen so gering wie möglich gehalten wird. In diesem Zusammenhang wird die hohe Trocknungsleistung von TROCKNEN I maximal ausgeschöpft und das Granulat bis zu einer Kerntemperatur von 36 °C durchgetrocknet. Hierfür wird der Prozessschritt des Vorheizens der Rezeptur 2 entfernt und die Zulufttemperatur von 70 °C auf 35 °C in SPRÜHEN I und auf 55 °C in SPRÜHEN II reduziert. Mit diesen Bedingungen wird eine reduzierte Produkttemperatur von ca. 30 °C nach SPRÜHEN III erreicht und ermöglicht somit die volle Nutzung der Trocknungseffizienz von TROCKNEN I, bei einer gleichzeitigen Erhöhung der Zulufttemperatur und Zuluftmenge in den Trocknungsphasen. Die Differenz der Produkttemperaturen wird größer und das Überschwingen des Granulators hatte keinen Einfluss mehr auf einen zu schnellen Anstieg der Produkttemperatur. Der zuvor sehr schnelle Anstieg der Produkttemperatur in TROCKNEN I konnte reduziert werden und ermöglicht zeitlich gleichmäßige Trocknungsphasen von ca. 30 min in TROCKNEN I und ca. 25 min in TROCKNEN II. Diese Prozesszeitverkürzung wirkt sich ebenfalls positiv auf die Belastung der Granulate während der Verarbeitung aus, was die Partikelgrößenverteilung positiv beeinflusst. Die Partikelgrößenverteilung und das Fließverhalten konnten ebenfalls weiter verbessert werden, indem zusätzlich die Sprühraten und die Sprühmengen, aufgrund der geringeren Zulufttemperaturen, reduziert wurden. Die bisherigen Sprühraten waren in allen Sprühphasen gleich hoch und gewährleisteten keine gleichmäßige Benetzung der Vormischung und somit keinen gleichmäßigen Granulataufbau. Die reduzierte Sprührate in SPRÜHEN I der Rezeptur 3 sichert dagegen die vollständige Benetzung der Vormischung, da sich mit dem Erreichen der Sprühmenge in SPRÜHEN I die komplette Vormischung in der Wirbelschicht befindet und keine Anhaftungen an der Innenwand des Granulators, wie bei der Rezeptur 2, zu erkennen sind. Die ansteigende Sprührate in SPRÜHEN II und III dient dazu, nach der

vollständigen Benetzung der Vormischung den Feinanteil so weit zu reduzieren, dass kaum noch Bestandteile $< 63 \mu\text{m}$ nach SPRÜHEN III vorhanden sind. Die reduzierten Zuluft- und Produkttemperaturen wirken unterstützend, weil dadurch das PVP in SPRÜHEN I noch nicht vollständig gelöst vorliegt und erst nach vollständiger Benetzung der Vormischung und der Ausbildung von Flüssigkeitsbrücken zum Granulataufbau dient. Obwohl sich der Sprühprozess durch die reduzierten Sprühdauern verlängert, wird das gleichmäßige und monomodal verteilte Granulat durch die gleichzeitige Anpassung der Trocknungsleistung besser und schneller getrocknet. Zusätzlich wird der Trocknungsprozess unter der Zuhilfenahme der NIR-Methode zur Bestimmung des Wassergehalts (3.2) bereits bei ca. 6 % LOD nach TROCKNEN II beendet. Auch dies wirkte sich durch eine Reduzierung des Feinanteils positiv auf die Prozesszeit, auf die Ausbeute sowie auf die Partikelgrößenverteilung, aus.

3.6. Bewertung der Tablettierung der optimierten Granulate

Um im Rahmen der vergleichenden Bewertung der Granulate auch die Weiterverarbeitung zu berücksichtigen, wurden alle Granulate zunächst nach der Rezeptur 4 zur pressfertigen Mischung und anschließend nach 2.2.4 zu spezifikationsgerechten Tablettenkernen (2.2.4.1) weiterverarbeitet. In der nachfolgenden Tabelle 38 sind die Tablettierparameter zur Herstellung von spezifikationsgerechten Tabletten gelistet, die mit den IPC-Ergebnissen der Tablettenkerne aus der Tabelle 39 vergleichend betrachtet werden.

Chargen Tabletten	HPK (Soll: ca. 26 kN) [kN]	Tablettierleistung (Soll: 410.000 Tabl/h) [Tabl/h]	Stempelschwergängigkeit Oberstempel [N]	Srel ⁴ [%]
T101	27	410.000	263	2,6
T102	27	410.000	248	3,5
T103	26	410.000	230	3,6
T104	27	410.000	201	3,7
T105	27	410.000	236	3,3
T106	26	410.000	243	3,2
T107	29	410.000	238	3,1

Tabelle 38: Dokumentation der Tablettierparameter im Rahmen der Weiterverarbeitung der NapSo-Granulate.

Die Tablettierparameter, die im Rahmen der Weiterverarbeitung der Granulate eingestellt wurden, sind in der Tabelle 38 zusammenfassend dargestellt. Die Tablettierparameter der Chargen sind miteinander vergleichbar und zeigen keine Auffälligkeiten. Alle Granulate konnten mit einer annähernd gleichen HPK tablettiert werden, die in etwa der Zielvorgabe von ca. 26 kN entsprechen. Die Tablettierleistung mit Mehrfachwerkzeug lag bei allen Chargen konstant bei 410.000 Tabl/h und zeigte auch bei der Stempelschwergängigkeit sowie beim Srel. keine Auffälligkeiten bzw. Unterschiede. Somit kann

⁴ Relative Standardabweichung der Hauptpresskraft (Srel)

bestätigt werden, dass trotz der Unterschiede zwischen den Partikelgrößen und der LODs nach den Sprüh- und Trocknungsphasen, die Tablettierbarkeit für die Herstellung von spezifikationsgerechten Tabletten zwischen den Granulaten vergleichbar ist. Anhand dieser Ergebnisse wird wie bei der Bewertung der wahren Dichten der Granulate vermutet, dass bei allen Granulaten ein einheitliches Hydratmischungsverhältnis vorliegt. Die IPC-Ergebnisse der spezifikationsgerechten Tabletten sind in der Tabelle 39 dargestellt und zeigen alle wichtigen Prüfpunkte und Ergebnisse.

Chargen Tabletten	MW Masse (SD) (Soll: 292 – 316 mg) [mg]	MW Härte (SD) (Soll MW: 89 – 127 N) [N]	Friabilität (Soll: < 1,0%) [%]	Zerfall (Soll: < 15 min) [min]	Dicke (Soll: 4,7 – 5,3 mm) [mm]
T101	305 (6,52)	105 (16,93)	0,2	6	5,0
T102	306 (4,46)	119 (14,05)	0,2	6	4,9
T103	300 (9,82)	95 (24,78)	0,2	5	4,9
T104	301 (4,81)	115 (18,51)	0,2	6	4,9
T105	303 (3,55)	114 (11,70)	0,3	6	4,9
T106	306 (2,23)	107 (12,24)	0,2	6	4,9
T107	306 (3,83)	107 (11,74)	0,2	6	4,9

Tabelle 39: IPC-Ergebnisse der Tablettenkerne inkl. Soll-Vorgaben und Standardabweichungen (SD).

Die IPC-Ergebnisse bestätigen zunächst, dass alle Granulate zu spezifikationsgerechten Tabletten weiterverarbeitet werden konnten, die sich jedoch teilweise innerhalb der Spezifikation unterscheiden. Bei den Dicken, bei den Zerfallszeiten und bei den Friabilitäten sind keine nennenswerten Unterschiede zu erkennen – die Soll-Vorgaben werden sicher eingehalten. Bei den Tablettenhärten gilt als Soll-Vorgabe der Mittelwert von 10 Einzelkörpern, die in der Tabelle 39 zusammen mit den Standardabweichungen (SD) dargestellt sind. Die Vorgaben werden alle erfüllt, jedoch zeigt die Charge T103 im Vergleich zu den anderen Chargen die niedrigste Härte sowie die höchste Standardabweichung. Bei den Tablettenmassen dagegen gilt als Soll-Vorgabe die Bewertung der Einzelwerte, die im Rahmen dieser Auswertung zunächst zu Mittelwerten (MW) zusammengefasst werden. Obwohl die MW innerhalb der Soll-Vorgaben liegen, gibt es Unterschiede bei den SD, die ebenfalls bei der Charge T103 am höchsten ist. Um die hohen Standardabweichungen genauer bewerten zu können, werden in der nachfolgenden Abbildung 47 die Einzelwerte der Tablettenmassen sowie der Tablettenhärten aller Chargen dargestellt.

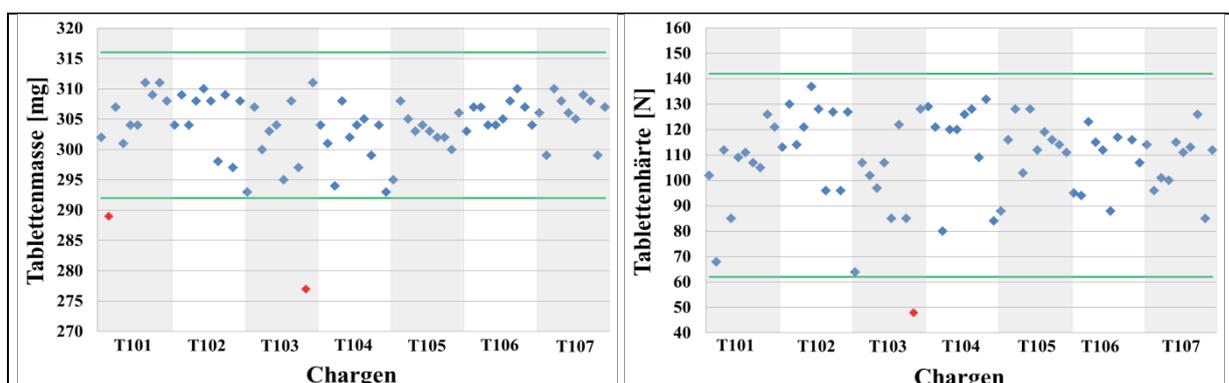


Abbildung 47: Regelkarten zur Einzelwertbetrachtung der Tablettenmassen und Tablettenhärten.

Die linke Teilgrafik der Abbildung 47 veranschaulicht die Einzelwerte der Tablettenmassen und bestätigt, dass je ein Einzelwert von T101 und T103 unterhalb der Soll-Vorgaben liegt. So muss es während der Tablettierung zu einer unzureichenden Befüllung der Matrize gekommen sein. Auffällig ist jedoch, dass bei den Chargen T103 und T104 mehrere Einzelwerte an der unteren Spezifikationsgrenze liegen, was durch eine Erhöhung der Fülltiefe der Füllkurve hätte behoben werden können, um so die Einzelwerte sowie den Mittelwert anzuheben. Dies war jedoch aufgrund der geringen Probenmenge von nur ca. 17,18 kg im Rahmen der Tablettierung nicht möglich, da nicht ausreichend Probe für weitere Einstellarbeiten zur Verfügung stand. Unklar ist jedoch weiterhin, weshalb die Charge T103 trotz einer sehr guten Partikelgrößenverteilung relativ starke Schwankungen bei der Tablettenmasse zeigt. Die vergleichbare Charge T102, mit einem identischen LOD nach der letzten Trocknungsphase sowie einer sehr ähnlichen Partikelgrößenverteilung ohne Fein- und Grobanteil, zeigt und bestätigt dieses Verhalten jedoch nicht. Bei dieser Charge war die Fülltiefe höher und die Mischung wurde mit 1 kN höherer HPK tablettiert, wodurch Tabletten mit einer höheren Masse und höheren Härten hergestellt werden konnten. Vermutlich ist diese Feinabstimmung bei der zukünftigen Verarbeitung der Granulate und Mischungen zu bedenken und zu berücksichtigen, die während der Tablettierung aufgrund der geringen Probenmenge nicht im Detail durchgeführt werden konnte.

Im Rahmen der informativen Datenerhebung der Einzelwerte der Tablettenhärten, dargestellt in der rechten Teilgrafik der Abbildung 47, konnten die im Rahmen der CPV-Initiative bestimmten und empfohlenen Stoppgrenzen von 62 – 142 N verwendet werden (2.2.4.1.1). Bis auf die Tabletten der Charge T103, die stark unter der vorgegebenen Masse liegen, befinden sich alle Einzelwerte aller Chargen innerhalb dieser Stoppgrenzen, sodass geschlussfolgert werden kann, dass sich die Tablettenhärten der verpressten Granulate immer unter statistischer Kontrolle befanden. Auf dieser Grundlage kann abschließend bestätigt werden, dass alle Granulate und Mischungen spezifikationsgerecht sind und wiederum zu spezifikationsgerechten Tabletten weiterverarbeitet werden konnten.

Auch wenn alle Chargen innerhalb der Spezifikation liegen, sind bei den folgenden Chargen die höchsten Standardabweichungen bei der Bruchfestigkeit und bei der Tablettenmasse zu erkennen: T101, T103 und T104. Diese drei Chargen zeigen auch teilweise Einzelwerte an den Grenzen der Soll-Vorgaben, die zum einen darin begründet sind, dass die Tablettenpresse immer nur kurzzeitig in Betrieb war und ein ausreichend langer und stabiler Produktionslauf aufgrund der geplanten Versuchsmatrix und einer begrenzten Probenmenge nicht möglich war. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die intrapartikuläre Porosität, also die wahren Poren der Granulate, die Ursache für die hohen Standardabweichungen sein können. Diese drei Chargen besitzen den geringsten Feinanteil, weshalb die intrapartikuläre Porosität am höchsten ist. Obwohl diese Chargen ebenfalls keinen bzw. einen sehr niedrigen Grobanteil besitzen, wäre eine Erhöhung des Feinanteils bei diesen Chargen

wünschenswert. Somit konnte bestätigt werden, dass trotz der geringen Unterschiede zwischen den wahren Poren der Granulate ein Einfluss auf die IPC-Ergebnisse zu sehen ist und der Feinanteil eine entscheidende Rolle spielt.

Zusätzlich konnten von allen Chargen Tablettenkerne hergestellt werden, die pauschal mit einer HPK von $26 \text{ kN} \pm 5 \text{ kN}$ verpresst wurden, um das Freisetzungverhalten in Abhängigkeit von der Tablettenhärte besser bewerten zu können. Auf eine vollständige Darstellung der IPC-Ergebnisse und der Tablettierparameter wird verzichtet, da die Tabletten hinsichtlich der Bruchfestigkeit nicht der Spezifikation entsprechen.

3.7. Bewertung der Wirkstofffreisetzungen der hergestellten Tablettenkerne

Die bereits durchgeführten Untersuchungen und Bewertungen der Granulationen hinsichtlich des Granulationsverfahrens, der Prozesszeit, der Ausbeute und der Partikelgrößenverteilung werden zusätzlich durch eine umfangreiche Bewertung der Tablettierbarkeit ergänzt. Um abschließend das beste Granulationsverfahren definieren zu können, werden von allen Tablettenkernen die Freisetzungen bewertet, sowohl von den umfangreich bewerteten spezifikationsgerechten Kernen als auch von den nicht spezifikationsgerechten Kernen des Zusatzversuchs, hergestellt mit einer HPK von $26 \text{ kN} \pm 5 \text{ kN}$. Eine Bewertung der lackierten Tabletten war nicht möglich, da aufgrund zu geringerer Chargengrößen bei der Granulation und Tablettierung die Mindestbefüllmenge des Versuchscoaters von 40 kg hätte nicht erreicht werden können. Unabhängig davon wären je Lackierung drei zeitlich unabhängige Granulationsansätze durchzuführen, die zu einer Chargenuntermischung geführt hätten.

In der Tabelle 40 sind alle Chargen nach ihrem abfallenden LOD nach SPRÜHEN III geordnet, unabhängig vom LOD nach der letzten Trocknungsphase. Zusätzlich zu den Freisetzungen und den LODs werden in der Tabelle 40 die Prozesszeiten der Granulationen und die Partikelgrößen, bestimmt mittels Siebturm und Rüttelsieb, der Granulate dargestellt. Weiterhin sind je Charge drei verschiedene Freisetzungen nach 15 min und nach 45 min gelistet, bestimmt von Tabletten unterschiedlicher Härte. Die dargestellten Mittelwerte der Freisetzungen resultieren von spezifikationsgerechten Tablettenkernen, tablettiert mit einer HPK von ca. 26 kN. Die Mittelwerte der Freisetzungen auf der linken Seite sind von Tablettenkernen geringerer Härte, hergestellt mit einer HPK von ca. 21 kN. Die Mittelwerte der Wirkstofffreisetzungen der rechten Seite sind von härteren Tabletten, tablettiert mit einer HPK von ca. 31 kN. Unterschiede im Freisetzungverhalten innerhalb sowie zwischen den Chargen sind zu erkennen und werden nachfolgend diskutiert.

Die in der Tabelle 40 gelisteten Chargen sind nach ihrem abfallenden LOD nach SPRÜHEN III geordnet und unterscheiden sich maximal um ca. 3 %. Der LOD nach der letzten Trocknungsphase liegt innerhalb der Spezifikation und bestätigt noch mal den Zusammenhang des steigenden Feinanteils, bei einem abnehmenden LOD. Der Grobanteil ist verhältnismäßig gering und

unterscheidet sich jedoch um maximal 4,7 %, da die Chargen G101 und G103 mit ca. 0,2 – 0,7 % kaum grobe Partikel enthalten. Die Freisetzen werden nach 15 min und nach 45 min bewertet, wobei das Akzeptanzkriterium nach 15 min eine Empfehlung ist. Wie bereits unter 3.5.1. beschrieben, werden nach 45 min das Akzeptanzkriterium auf der Grundlage der USP, mit dem dort definierten Q-Wert von $80 + 5\%$ als Minimum jedes Einzelkörpers verwendet. Die Prüfung erfolgt auf der Stufe S1 mit sechs Einzelkörpern, die einzeln gegen den minimalen Q-Wert verglichen werden. Die Mittelwerte sind bei einer S1-Prüfung nach USP nicht vorgesehen, die jedoch für eine bessere Übersichtlichkeit in der Tabelle 40 dargestellt sind. Im Gegensatz dazu werden in der Abbildung 48 die individuellen Werte jeder Charge im Freisetzenprofil verwendet. Somit sollte die Wirkstofffreisetzung jeder individuellen Tablette nach 15 min zwischen 50 – 115 % und nach 45 min zwischen 85 – 115 % liegen.

Chargen	Prozesszeit [min]	LOD nach Sprühen [%]	LOD nach Trocknen [%]	Partikel < 63 µm (Siebturm) [%]	Partikel > 630 µm (Siebturm) [%]	Freisetzung nach 15 min [%]			Freisetzung nach 45 min [%]		
						-5 kN	26 kN	+5 kN	-5 kN	26 kN	+5 kN
G/T103	107	21,5	6,4	10,0	0,7	72	70	69	94	96	91
G/T102	102	21,5	6,3	9,7	2,5	76	68	68	94	88	87
G/T101	150	21,4	5,6	18,5	0,2	77	73	73	96	94	92
G/T104	99	19,9	6,2	12,1	4,9	65	69	62	86	92	84
G/T105	97	19,7	6,1	13,9	4,7	67	65	64	87	86	86
G/T106	78	18,4	5,8	17,1	2,1	70	69	67	89	89	89
G/T107	86	18,3	5,5	23,5	2,1	68	69	68	89	92	89

Tabelle 40: Vergleichende Darstellung der Qualitätsattribute der Granulate mit den Freisetzen aus den Tablettenkernen.

Im Vergleich zur Charge T105, die bei den spezifikationsgerechten Tabletten die schlechtesten Freisetzen sowie Werte teilweise außerhalb des Akzeptanzkriteriums ergeben, zeigen die Chargen T101 und T103 unabhängig von der Tablettenhärte die besten Freisetzen und Einzelwerte, die immer sicher innerhalb des Akzeptanzkriteriums liegen. In der nachfolgenden Abbildung 48 sind die individuellen Freisetzenprofile jeder Tablette der Chargen T101 und T103 sowie die Mittelwerte der Einzelwerte im Vergleich zur Charge T105 dargestellt. Es sind jeweils die Freisetzenprofile der spezifikationsgerechten Tabletten dargestellt.

Alle Freisetzen liegen innerhalb des Akzeptanzkriteriums nach 15 min Prüfzeit, jedoch treten nach 45 min Unterschiede bei den Einzelwerten auf, wohingegen die Mittelwerte der Vorgabe entsprechen. Geringe Unterschiede im Freisetzenprofil zwischen den Chargen T101 und T103 sind zu erkennen, die sich auf die Zeitpunkte der erkennbaren Verbesserung sowie auf die Schwankungen der Einzelwerte beschränken. Die Charge T101 zeigt im Vergleich zu T105 zu jedem Zeitpunkt eine bessere Freisetzung, wohingegen die Charge T103 erst ab der 40. Minute signifikant verbessert freisetzt. Die Einzelwerte bei der Charge T103 schwanken jedoch weniger und liegen im Mittel etwas

oberhalb der Charge T101. Im Vergleich dazu sind in der Abbildung 49 die Freisetzungprofile der weicheren, nicht spezifikationsgerechten Tabletten von den Chargen T101 und T102 dargestellt.

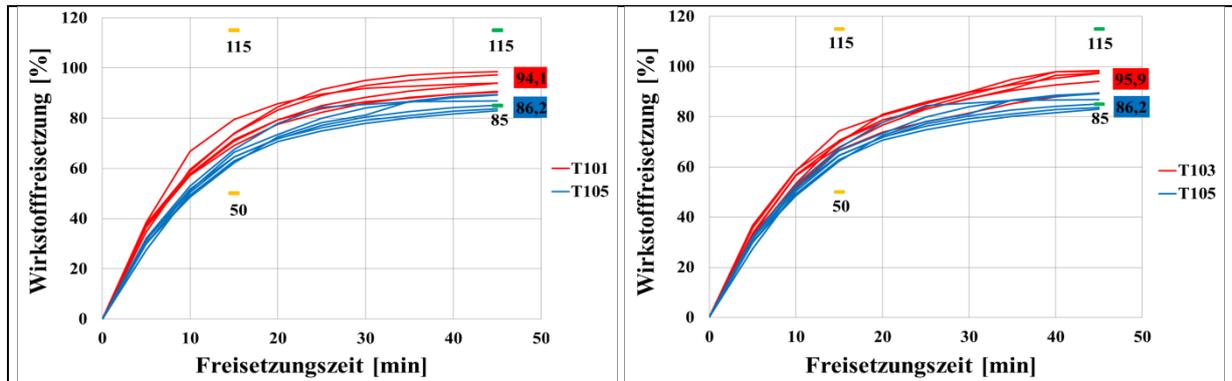


Abbildung 48: Vergleichende Freisetzungprofile der spezifikationsgerechten Tabletten; Mittelwerte und Standardabweichungen aus sechs Einzelmessungen.

Auch diese vergleichenden Darstellungen der weicheren Tabletten bestätigen verbesserte Freisetzungen. Jedoch zeigen die Einzelwerte der weicheren Tabletten im Vergleich zu den spezifikationskonformen Tabletten teilweise größere Schwankungen in der Freisetzung, weshalb ausschließlich die Mittelwerte der Chargen T101 und T102 die Verbesserung der Freisetzung zeigen. Die Standardabweichungen der Charge T102 mit den weicheren Tabletten sind größer, die mit sehr schnellen und gut freisetzenden Tabletten, jedoch auch mit schlechter freisetzenden Tabletten zusammenhängen. Die vergleichende Betrachtung der Mittelwerte der weicheren Tabletten bestätigt jedoch, dass die Tabletten der Charge T102 im Vergleich zu den Tabletten der Charge T105 signifikant besser freisetzten. Bei den weicheren Tabletten der Charge T101 liegen die Mittelwerte noch weiter auseinander, was sich auch in den Einzelwertprofilen bestätigt, da die Standardabweichungen geringer und eine signifikant bessere Freisetzung bereits nach 20 min zu erkennen ist.

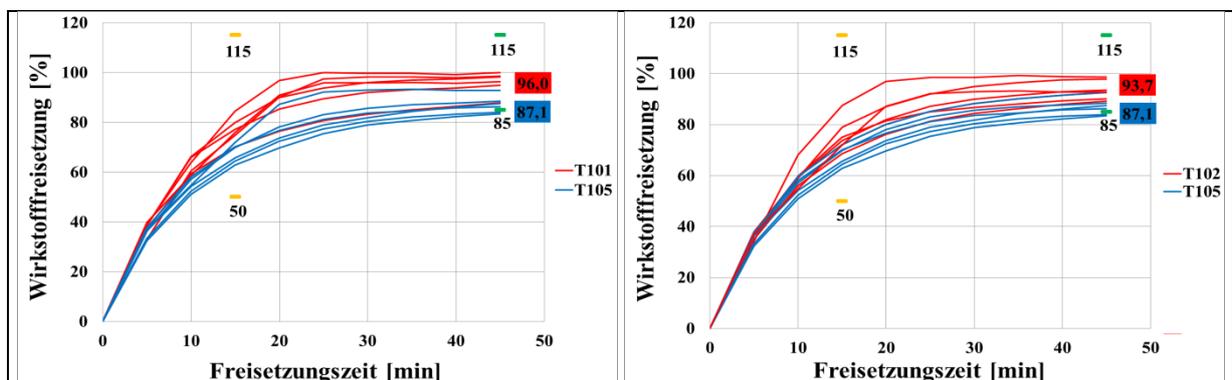


Abbildung 49: Vergleichende Freisetzungprofile der nicht spezifikationsgerechten, weicheren Tabletten; Mittelwerte und Standardabweichungen aus sechs Einzelmessungen.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse besteht vermutlich ein Zusammenhang zu den eingesetzten Granulaten, die während der Granulation einen maximalen LOD > 21 % nach SPRÜHEN III erreichten. Der finale LOD nach der letzten Trocknungsphase scheint für die Freisetzung keine Rolle zu spielen, bestätigt jedoch noch einmal den Zusammenhang zum ansteigenden Feinanteil, wenn der LOD abnimmt und unter 6 % fällt. Zusätzlich zu den LODs nach SPRÜHEN III, muss der Grobanteil bei der Bewertung der Freisetzungen berücksichtigt werden. Dies ist die Ursache dafür, dass G102 nur bei Tabletten geringerer Härte eine verbesserte Freisetzung ergibt, da nachweislich grobe Partikel nach Zerfall der Tablette immer noch vorliegen und somit das Auflösungs- und Freisetzungsverhalten beeinflussen können (3.4.2). Der Einfluss grober Partikel auf das Zerfalls- und Auflösungsverhalten wird jedoch bei Tabletten geringerer Härte kleiner, da das Wasser schneller in die Tabletten hineindiffundieren kann und somit den Zerfall und die Freisetzung beschleunigt. Von allen Chargen, deren Granulate einen Anteil > 2 % grober Partikel enthalten, zeigt nur die Charge T102 bei den Tabletten geringerer Härte eine verbesserte Freisetzung. Somit kann bestätigt werden, dass zusätzlich zum Grobanteil, der LOD der Granulate nach SPRÜHEN III die Freisetzung beeinflusst, da die Chargen mit einem LOD < 20 % unabhängig von der Tablettenhärte keine Verbesserung der Freisetzung ergeben.

Anhand dieser Ergebnisse kann bestätigt werden, dass eine verkürzte und schonende Granulation keinen Einfluss auf das technologische Verhalten von NapSo sowie auf dessen Hydrate hat, da neben einer vergleichbaren Tablettierung auch die Freisetzungen keine Zusammenhänge zu den Prozesszeiten der Granulation zeigen. Bisherige Studien bestätigten jedoch, dass durch eine Prozesszeitverkürzung, unter schonenden Trocknungsbedingungen das Hydratgemisch von NapSo so beeinflusst werden konnte, dass ausschließlich $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ vorlagen. Dies beeinflusste das Tablettierverhalten, indem die HPK bei gleichbleibender Tablettenhärte reduziert werden konnte [38]. Entgegen der Erkenntnis zeigt die Charge G101, mit der längsten Granulationszeit, im Vergleich zur Charge G103, mit einer um knapp 29 % kürzeren und schonenderen Granulation, vergleichbare Freisetzungen sowie ein vergleichbares Tablettierverhalten. Neben den Freisetzungen sind auch die Partikelgrößen der groben Partikel sowie die LODs nach SPRÜHEN III dieser Chargen vergleichbar. Die restlichen Chargen, granuliert mit einem LOD < 20 % nach SPRÜHEN III, konnten unter den gleichen Bedingungen tablettiert werden, zeigten jedoch trotz noch geringerer Prozesszeiten und gleichbleibender Trocknungsbedingungen ein schlechteres Freisetzungsverhalten.

Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, dass zwischen der Wirkstofffreisetzung nach Tablettierung und dem maximalen LOD während der Granulation ein Zusammenhang bestehen könnte. Obwohl während der Tablettierung keine Unterschiede, die auf unterschiedliche Hydrate zurückzuführen sind, erkennbar waren, wird vermutlich das vorliegende Hydratgemisch und somit die Wirkstofffreisetzung im Granulat durch die Tablettierung beeinflusst bzw. verändert. Da jedoch

nachweislich die Temperatur der Stempel während der Tablettierung nicht über 30 °C ansteigt und der Kontakt zwischen Stempel und Tablette bei einem Bruchteil von einer Sekunde liegt, ist vermutlich die hohe HPK während der Tablettierung die Ursache für die Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung. Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass für die vollständige Dehydratation von NapSo mindestens 37 °C sowie eine ausreichend lange Trocknungszeit notwendig sind [43]. Hierfür müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um die Vermutung des Hydratphasenübergangs während der Tablettierung durch eine mechanische Belastung zu bestätigen. Dafür werden mithilfe der Rietveld-Auswertung die NapSo-Hydrate im Granulat und in den Tabletten qualitativ und quantitativ bestimmt.

Ergänzend kann erwähnt werden, dass bereits aus früheren Untersuchungen Unterschiede im Freisetungsverhalten zwischen den Tablettenkernen und den lackierten Tabletten bekannt sind. Eine umfangreiche Datenerhebung hat gezeigt, dass die mit einem blauen Opadry Schmuck- und Schlucklack überzogenen NapSo-haltigen Tabletten besser freisetzen als die nicht lackierten Tablettenkerne (GMP-Bericht der Bayer Bitterfeld GmbH). Da während des Lackierens die Tablettenkerne erneut mit Wasser der aufgespritzten Suspension und mit hohen Temperaturen aus der Zuluft in Kontakt kommen, ist eine Beeinflussung des Hydratgemischs nicht auszuschließen, da auch in diesem Fall die bereits nachgewiesene Beeinflussung durch Temperatur und Feuchtigkeit möglich ist [43, 44]. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse kann ein weiterer Zusammenhang zwischen LOD, Hydratbildung und Freisetungsverhalten der Tabletten vermutet werden.

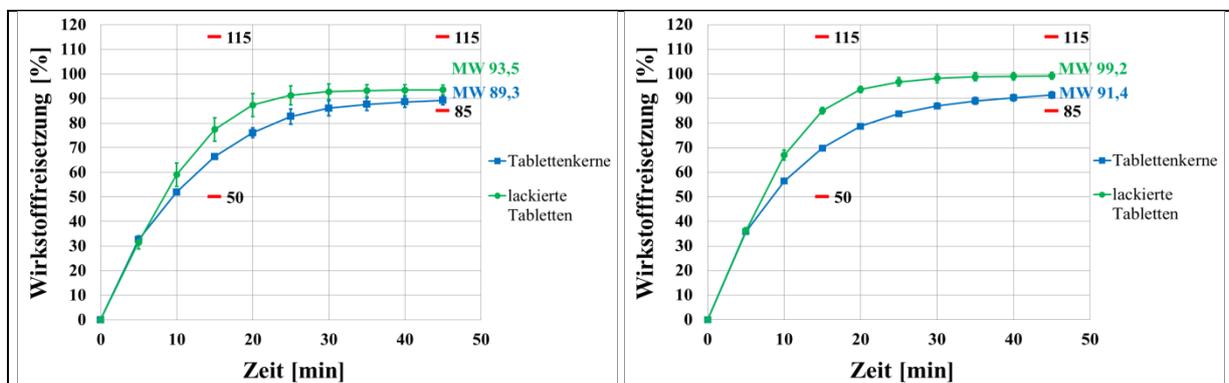


Abbildung 50: Freisetungsverhalten der unlackierten und lackierten Tabletten, die mit Granulaten der bisherigen Granulation (LOD < 21 %; links) und mit der optimierten Granulation (LOD > 21 %; rechts) hergestellt wurden (n = 3).

In der Abbildung 50 sind die Profile der Wirkstofffreisetzung der unlackierten Tablettenkerne mit den lackierten Tablettenkernen gegenübergestellt. Die beiden Teilgrafiken der vergleichenden Darstellung unterscheiden sich zusätzlich in der bisherigen Granulation mit einem LOD < 21 % sowie in der optimierten Granulation mit einem LOD > 21 %. Die dargestellten zufälligen Beispiele stammen nicht von den bereits untersuchten und bewerteten Chargen dieser Arbeit, da eine Lackierung aufgrund zu geringer Mengen nicht möglich gewesen ist. Neben des zusätzlichen Prozessschritts der Lackierung,

wurde eine deutlich größere Chargengröße auf einer größeren Tablettenpresse verarbeitet, wieso die hier gezeigten Wirkstofffreisetzungen der unlackierten Tabletten von den bisherigen Wirkstofffreisetzungen dieser Arbeit geringfügig abweichen.

3.8. Quantitative und qualitative Rietveld-Auswertung

3.8.1. Qualitative und quantitative Auswertung der Einsatzstoffe und der Hydrate

Im Rahmen der Optimierung des Granulationsprozesses konnten neben den Prozesszeiten, den Ausbeuten und den Partikelgrößenverteilungen der Granulate, auch die Wirkstofffreisetzungen der Granulate sowie der Tablettenkerne untersucht und bewertet werden. Ein Zusammenhang der Auflösungszeiten zu den Partikel- und Kristallitgrößen konnte bei den Hydratreinphasen bisher nicht bestätigt werden. Auch bei Granulaten konnte eine Beeinflussung durch unterschiedliche Partikelgrößen ausgeschlossen werden, obwohl signifikante Unterschiede im Freisetzungsverhalten festgestellt werden konnten. Eine Beeinflussung durch unterschiedliche Hydrate wird vermutet und wird im Rahmen der Rietveld-Auswertung untersucht.

Auch bei den Tabletten zeigen einige Chargen signifikante Verbesserungen der Wirkstofffreisetzung, die zunächst nur auf die Partikelgrößenverteilungen der eingesetzten Granulate, auf die Porositäten sowie auf die Bruchfestigkeiten der Tabletten zurückzuführen sein könnten. Ein Zusammenhang und eine Beeinflussung der Freisetzung durch unterschiedliche Anteile grober Partikel > 630 µm konnte bereits bestätigt werden. Da alle Granulate sehr ähnliche Gesamtporositäten zeigen und die Tablettierung mit vergleichbaren HPKen zu spezifikationsgerechten Tabletten hinsichtlich der Bruchfestigkeit führten, kann eine Beeinflussung der Freisetzung ausgeschlossen werden. Lediglich die geringfügig unterschiedlichen intrapartikulären Porositäten, die wahren Poren der Granulate, führten während der Tablettierung zu unterschiedlichen Standardabweichungen bei den Tablettenmassen und bei den Bruchfestigkeiten. Rückschlüsse auf das Freisetzungsverhalten können jedoch ausgeschlossen werden, da die Chargen T101 und T103 unabhängig von der Härte der Tabletten signifikant besser freisetzen und somit der Einfluss der erhöhten Standardabweichungen ausgeschlossen werden kann.

Weitaus realistischer ist die Beeinflussung der Granulation oder der Tablettierung durch unterschiedliche Hydratstufen von NapSo, die nachweislich einen Einfluss auf das Auflösungs- und somit auf das Freisetzungsverhalten haben können (2.2.4.2.1/3.4.1). Die im Labormaßstab hergestellten und untersuchten Hydrate von NapSo zeigen unterschiedliche Auflösungszeiten. Um diese Hypothese bestätigen zu können, werden nachfolgend die Granulate und Tablettenkerne qualitativ und quantitativ auf deren Hydratstufe von NapSo untersucht.

Für eine vollständige und fundierte XRPD-Auswertung sind die Eigenschaften der Einsatzstoffe und deren Lage im XRPD-Diffraktogramm von entscheidender Bedeutung. Hierfür mussten alle

Einsatzstoffe der Granulate sowie der Tabletten mittels XRPD untersucht und grafisch dargestellt werden. Die Abbildung-A 21 verdeutlicht die charakteristischen Reflexe der kristallinen Komponenten NapSo*0*H₂O, Talkum und Mg-Stearat sowie das amorphe Verhalten von MCC und PVP. Sollten bei den nachfolgenden XRPD-Untersuchungen amorphe Komponenten und abweichend von den bekannten Hydratphasen unbekannte kristalline Phasen nachgewiesen werden, so kann dies ein Hinweis auf die Nachweisbarkeit der Hilfsstoffe in der Formulierung sein. Hierfür ist der Vollständigkeit halber Silizium als interner Standard mit dargestellt, um die spätere quantitative Auswertung bekannter und unbekannter Phasenanteile mit der bekannten Konzentration der hinzugefügten Phase Silizium in Beziehung zu setzen.

Anhand der gut aufgelösten Reflexe der kristallinen Komponenten können die Einsatzstoffe eindeutig unterschieden und zugeordnet werden. Bei den amorphen Komponenten sind teilweise sehr breite und überlagerte Reflexe zu erkennen, weshalb amorphe Anteile sowohl in den Reflexen als auch in den Untergrundfunktionen liegen können. Liegt der amorphe Anteil in der Untergrundfunktion, so ist dieser in der Grafik nicht gut zu sehen. Entsprechende Softwareanwendungen, z. B. die Software TOPAS 4.2, berechnen den Wert über die Rietveld-Methode und bestimmen diesen nicht über die Reflexe. Im Rahmen der Rietveld-Spiking-Methode zur Bestimmung unbekannter Phasen wird darauf noch genauer eingegangen (3.8.4).

Im nächsten Schritt sind die Unterschiede der einzelnen Hydrate zu bewerten, was bereits im Rahmen der Herstellung, Klassifizierung und Identifizierung der Hydrate erfolgte. In der Abbildung-A 5 sind bereits alle im Labor hergestellten Hydratstufen von NapSo in ihrer Reinform dargestellt. Der Abgleich und die damit verbundene Auswertung der Reflexe in den Diffraktogrammen bestätigte teilweise Übereinstimmungen mit den Angaben aus der Literatur, die durch das Vorliegen von Hydratgemischen begründet sind. Trotz dessen konnte bestätigt werden, dass alle NapSo-Hydrate im Labormaßstab erfolgreich hergestellt werden konnten und sich hinsichtlich der Auflösungszeit unterscheiden. Im Rahmen der qualitativen Auswertung durch eine vergleichende Betrachtung der Reflexlagen der XRPD-Diffraktogramme mit den Angaben aus der Literatur, konnte jedoch auch festgestellt werden, dass die Reinphasen oder die Gemische von wenigen Hydratstufen gut identifiziert werden können. Tritt jedoch ein komplexes Gemisch aller Hydratstufen auf, so ist die Unsicherheit, exakte qualitative Zuordnungen zu treffen, um ein Vielfaches erhöht. Viele Hydrate zeigen teilweise überlagernde Reflexe, was in einem komplexen Gemisch eine klare Zuordnung im Rahmen eines einfachen Reflexlagenabgleichs mit Angaben aus der Literatur erschweren würde. Kleine, messbedingte Verschiebungen oder Verbreiterungen der Reflexlagen können eine Überlagerung der wenigen eindeutigen Reflexe der Reinphasen bedingen. Um für die qualitative Phasenanalyse der Granulate und Tabletten zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, werden in einem nächsten Schritt die im Labor hergestellten Hydratphasen mit den in der Literatur zur Verfügung stehenden Einkristallstrukturen erneut qualitativ und zusätzlich quantitativ untersucht [63, 64].

Da qualitativ alle Hydrate nachgewiesen werden konnten, erfolgt in einem weiteren Schritt, unter der Anwendung der PFSR, die quantitative Auswertung der Reinphasen. Diese werden zur Überprüfung des quantitativen Anteils mit Hilfe der Einkristallstrukturen und der Software TOPAS 4.2 der Firma Bruker AXS GmbH (Karlsruhe, Germany) gefittet⁵. In der Abbildung 51 sind die gemessenen Diffraktogramme der im Labor hergestellten Hydrate zusammen mit den jeweiligen theoretischen Diffraktogrammen der Reinkristalle dargestellt.

Alle zur Verfügung stehenden theoretischen Diffraktogramme der Einkristalle werden so lange verfeinert, bis der beste Fit mit den gemessenen Diffraktogrammen der Hydrate erzielt wird. Dies tritt ein, wenn keine Unterschiede mehr bestehen und die resultierende Differenzkurve keine bzw. mögliche unbekannte Phasen erkennt und darstellt. Grundvoraussetzung ist, dass immer alle kristallinen Phasen vorhanden sein müssen, die in der Mischung enthalten sein könnten. Der Idealfall ist das Vorhandensein einer reinen Hydratphase, die nur durch eine kristalline Phase idealerweise zu 100 % aufgelöst und verfeinert wird. Jede bekannte Phase, die im Rahmen der Rietveld-Auswertung verfeinert wird, liefert dabei Reflexe an ganz bestimmten Positionen, die als kleine Striche am unteren Bildabschnitt angezeigt sind. Stimmt das Modell, d. h. die kristallinen Vergleichsphasen mit dem gemessenen Diffraktogramm überein, werden die relativen Anteile der einzelnen Phasen so angepasst, dass die dargestellte Differenzkurve nah bei null liegt. Treten Abweichungen zwischen Modell und Messung auf, so äußert sich dies in Abweichungen in der Differenzkurve, die mit dem Rwp-Wert oder mit dem Godness of fit eingestuft und bewertet werden können.

Die gemessenen und angepassten Diffraktogramme stimmen nur teilweise mit den theoretischen Modellen überein. Auffällig ist auch, dass alle Verfeinerungen, bis auf die Verfeinerung von $\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$, starke Abweichungen in der Differenzkurve zeigen, jedoch keine andere Struktur den jeweiligen Fit verbessert. Die Abweichungen bei $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II sind im Vergleich zu $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ deutlich höher, die mit dem Fehlen einer Phase definiert werden können.

Auch wenn die Verfeinerung von $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ mit nur kleinen Fehlern die beste Übereinstimmung ergibt, enthält diese Probe sowohl $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ als auch $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II und $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Beim $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ I ist keine bzw. nur eine sehr schlechte Verfeinerung möglich, jedoch führt keine der zur Verfügung stehenden Strukturen zu einer Verbesserung des Fits. Aus diesen genannten Gründen wird auf die Darstellung von $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ I verzichtet.

⁵ Alle XRPD-Rietveld-Auswertungen wurden mit der Unterstützung von Dr. Stefan Haaga (Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Deutschland) durchgeführt.

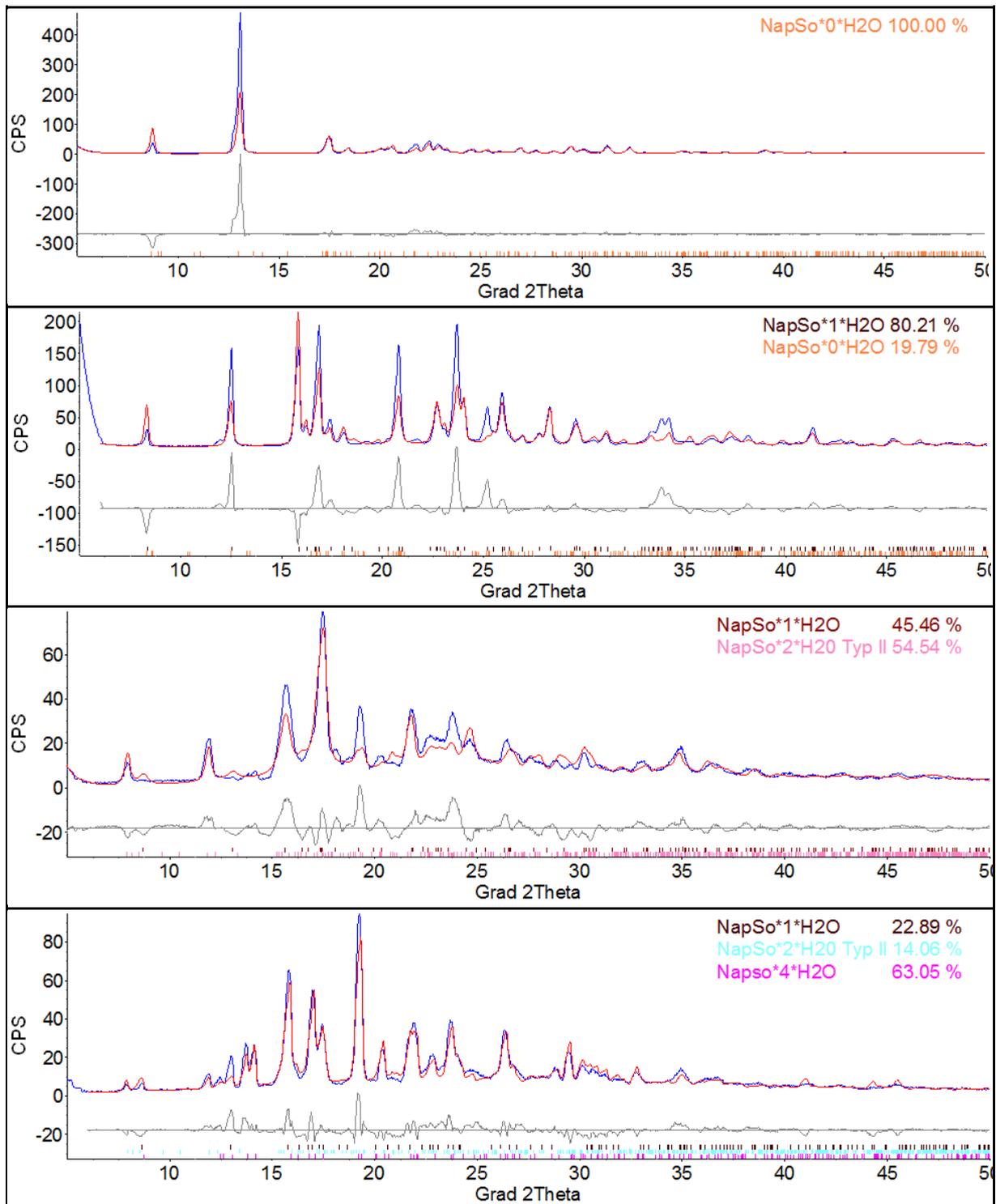


Abbildung 51: XRPD-Diffraktogramme der gemessenen NapSo-Hydrate (NapSo*0*H₂O – oben bis NapSo*4*H₂O – unten) gefittet mit den theoretischen XRPD-Diffraktogrammen der Einkristallstrukturen der Hydrate.

Somit kann bestätigt werden, dass bis auf NapSo*0*H₂O jede Reinphase ein Gemisch verschiedener Hydrate ist, die immer Phasen enthalten, die unterhalb der zu betrachtenden Reinphase liegen. So liegt die Vermutung nahe, dass die hohe Energie der X-Rays den Hydratphasenübergang verursacht, was jedoch durch die Abdeckung mit Kaptonfolie nachweislich ausgeschlossen werden konnte (2.2.5.3.).

Es ist jedoch denkbar, dass der Schwingungseffekt der Kristalle eine mögliche Ursache darstellt, da die idealen Einkristallstrukturen bei 150 K und unter N_2 -Begasung vermessen wurden, um zum einen die Hydratation, aber auch die Schwingungseffekte zu unterdrücken [63, 64]. Da das Einfrieren der Probe im D2 Phaser leider nicht möglich ist, kann der Schwingungseffekt der Kristalle, der beim Einfrieren nicht auftreten würde, allein durch die Abdeckung mit Kaptonfolie zur Vermeidung der Hydratation nicht unterdrückt werden, sodass es weiterhin zu geringen Reflexverschiebungen kommen kann. Möglicherweise stellt dies die Ursache für die abweichenden Ergebnisse zur Literatur dar, anderenfalls liegt die Ursache vermutlich in der Vorschrift von Malaj und der damit verbundene nicht validen Nachweismethode, ein Abgleich komplexer XRPD-Diffraktogramme, der Hydrate [38].

Somit kann jedoch auch bestätigt werden, dass ein einfacher Abgleich der XRPD-Diffraktogramme keine zuverlässige Methode zur Qualifizierung von Hydraten in einem komplexen Gemisch darstellt und das Vorliegen bestimmter Hydrate somit nicht sicher bestätigt werden kann. Aus diesen genannten Gründen ist eine zusätzliche Bestätigung der qualitativen Ergebnisse mit einer quantitativen Phasenanalyse immer zwingend notwendig, sofern ein komplexes Gemisch zahlreicher Hydrate vorliegen kann.

Zusätzlich müssen die Ergebnisse zur bisherigen Löslichkeit der Hydrate des Versuchs 3.4.1 angepasst werden, da die hier untersuchten Hydrate immer Gemische mehrerer Hydrate darstellen. Aus diesen genannten Gründen müsste das 100 % reine $NapSo \cdot 4 \cdot H_2O$ bei 36 °C Puffertemperatur theoretisch eine noch bessere Auflösung besitzen, da die untersuchte „Reinphase“ zu 63 % aus $NapSo \cdot 4 \cdot H_2O$ besteht und ebenfalls $NapSo \cdot 1 \cdot H_2O$ mit einer deutlich schlechteren Löslichkeit enthält. Das 100 % reine $NapSo \cdot 2 \cdot H_2O$ Typ II müsste theoretisch ebenfalls bei einer Puffertemperatur von 36 °C eine noch bessere Löslichkeit besitzen, da das in dieser Arbeit hergestellte 1:1 Gemisch durch das schlechter lösliche $NapSo \cdot 1 \cdot H_2O$ negativ beeinflusst wird. Das 100 % reine $NapSo \cdot 1 \cdot H_2O$ hingegen müsste theoretisch aufgrund des geringen Anteils von ca. 20 % des gut löslichen $NapSo \cdot 0 \cdot H_2O$ eine noch schlechtere Löslichkeit im 36 °C Puffermedium besitzen. Anhand dieser angepassten Ergebnisse beeinflusst das $NapSo \cdot 0 \cdot H_2O$, das $NapSo \cdot 2 \cdot H_2O$ Typ II und das $NapSo \cdot 4 \cdot H_2O$ das Auflösungs- und Freisetzungsverhalten positiv, wohingegen das $NapSo \cdot 1 \cdot H_2O$ das Auflösungs- und Freisetzungsverhalten verschlechtert. Für die Bewertung der Freisetzungsprüfung und der damit verbundenen quantitativen Auswertung sind diese angepassten Ergebnisse zu berücksichtigen.

Ergänzend zu den quantitativen Rietveld-Auswertungen werden der Vollständigkeit halber die Kristallitgrößen der Hydrate berechnet, um auch in diesem Zusammenhang die unterschiedlichen Auflösungszeiten bewerten zu können, da eine Beeinflussung durch unterschiedliche Partikelgrößen ausgeschlossen werden konnte.

3.8.1.1. Mikrostrukturberechnung – Kristallitgrößen der Hydrate

Die Kristallitgrößen der Hydrate, auch volumengemittelte Säulenlänge genannt, werden im Rahmen der Rietveld-Auswertung mit dem Modell des Double-Voigt-Ansatzes berechnet, ausgeleitet und in der Tabelle 41 zusammenfassend dargestellt. Aufgrund der vorliegenden Hydratmischungen werden nachfolgend auch die Kristallitgrößen der in den „Reinphasen“ enthaltenen Hydrate mit ausgewertet, da die zu untersuchenden „Reinphasen“ ein Hydratgemisch verschiedener Hydrate sind.

Hydrat \ Kristallitgröße	NapSo*0*H ₂ O [nm]	NapSo*1*H ₂ O [nm]	NapSo*2*H ₂ O [nm]	NapSo*4*H ₂ O [nm]
NapSo*0*H ₂ O	52	/	/	/
NapSo*1*H ₂ O	27	75	/	/
NapSo*2*H ₂ O Typ II	/	12	29	/
NapSo*4*H ₂ O	/	18	192	190

Tabelle 41: Kristallitgrößen der NapSo-Hydrate, bestimmt im Rahmen der PFSR.

Es sind Unterschiede zwischen den „Reinphasen“ sowie innerhalb der Hydrate der „Reinphasen“ zu erkennen, die jedoch nicht mit den unterschiedlichen Wassergehalten der Hydrate im Zusammenhang stehen. Dies ist darin begründet, dass mit zunehmender Hydratstufe kein linearer Zusammenhang zu den Kristallitgrößen zu erkennen ist. Trotz der unterschiedlichen Kristallitgrößen zwischen den „Reinphasen“ ist auch bei den Auflösungszeiten der „Reinphasen“ kein Zusammenhang erkennbar, weshalb eine Beeinflussung bis zu einer Kristallitgröße von 192 nm ausgeschlossen werden kann.

Im Rahmen der weiterführenden Rietveld-Auswertung werden nachfolgend die Granulate qualitativ und quantitativ auf das Vorliegen unterschiedlicher Hydrate untersucht. Unter Berücksichtigung der wahren Dichten und des Tablettierverhaltens der Granulate mit gleich guten Ergebnissen, wird ein vergleichbares Hydratmischungsverhältnis vermutet, wohingegen die Freisetzungen der Granulate Unterschiede gezeigt haben, die möglicherweise auch mit den unterschiedlichen Kristallitgrößen in Verbindung gebracht werden können. Im Gegensatz dazu wird bei den Tabletten ein verändertes und unterschiedliches Verhältnis der Hydrate vermutet, da in den Freisetzungsprüfungen signifikante Unterschiede resultierten.

3.8.2. Qualitative und quantitative Auswertung der Granulate

Die im Rahmen der NIR-Methodenentwicklung hergestellten NapSo-Granulate benötigen teilweise unterschiedliche Prozesszeiten, ergaben unterschiedliche Ausbeuten, resultierten in unterschiedlichen Partikelgrößenverteilungen und Freisetzungen, zeigten jedoch keine Unterschiede während der Tablettierung. Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung der bisherigen Erkenntnisse zur Beeinflussung der Tablettierung durch NapSo-Hydrate [38, 46] ist davon auszugehen, dass aufgrund der unterschiedlichen Freisetzungen der Granulate ein unterschiedliches qualitatives und quantitatives Hydratgemisch vorliegt. In der Tabelle 42 sind neben den qualitativen und quantitativen Ergebnissen

der NapSo-Hydrate, auch die unterschiedlichen LODs nach SPRÜHEN III, die unterschiedlichen LODs und Partikelgrößen nach der letzten Trocknungsphase sowie die unterschiedlichen Prozesszeiten für eine vollständige Auswertung gelistet.

Chargen Granulat	Prozesszeit [min]	LOD nach Sprühen [%]	LOD nach Trocknen [%]	Partikel < 63µm* [%]	Partikel > 630 µm* [%]	NapSo*0*H ₂ O [%]	NapSo*1*H ₂ O [%]	NapSo*2*H ₂ O (Typ II) [%]
G102	102	21,5	6,3	9,7	2,5	1	90	9
G103	107	21,5	6,4	10,0	0,7	4	88	8
G101	150	21,4	5,6	18,5	0,2	2	91	7
G104	99	19,9	6,2	12,1	4,9	2	91	7
G105	97	19,7	6,1	13,9	4,7	3	93	4
G106	78	18,4	5,8	17,1	2,1	3	90	7
G107	86	18,3	5,5	23,5	2,1	2	91	7

Tabelle 42: Qualitative und quantitative Rietveld-Auswertung der Granulate sowie die unterschiedlichen Qualitätsmaßzahlen der Granulate; *bestimmt mittels Siebturm und Rüttelsieb.

Die PFSR ergab, dass nur drei der fünf Hydrate in den spezifikationsgerechten, mit Mörser und Pistill gemahlene Granulaten qualifiziert und quantifiziert werden konnten. Dazu zählt das NapSo*0*H₂O, NapSo*1*H₂O und das NapSo*2*H₂O Typ II, da die restlichen Hydratstufen der vorliegenden Einkristallstrukturen nicht verfeinert werden konnten. Das NapSo*1*H₂O hält mit 88–93 % den größten Anteil in den Granulaten und ist somit für das technologische Verhalten der Granulate verantwortlich. NapSo*0*H₂O kommt mit maximal 4 % und das NapSo*2*H₂O Typ II mit Anteilen zwischen 4–9 % in den Granulaten vor. Diese geringen Unterschiede innerhalb der Hydratgruppen beeinflussen das technologische Verhalten der Granulate nicht, da bereits unter 3.6 nachgewiesen werden konnte, dass die Tablettierung aller Granulate unter den gleichen Bedingungen möglich gewesen ist. Eine Reduzierung der HPK bei gleichbleibender Bruchfestigkeit der Tabletten konnte wie bei den bisherigen Ergebnissen, erzeugt mit einem High-Shear Mixer, nicht bestätigt werden [38]. Somit konnte nachgewiesen werden, dass die unterschiedlichen Prozesszeiten der Granulationen, die unterschiedlichen LODs und Partikelgrößen der Granulate keinen Einfluss auf das Hydratgemisch der NapSo-Granulate hatten und die Vergleichbarkeit einer schonenden und kurzen Wirbelschichtgranulation nicht mit der Granulation im High Shear Mixer (unter Vakuum) gegeben ist [38]. Das im „High-Shear Mixer“ hergestellte Gemisch, bestehend aus NapSo*2*H₂O und NapSo*4*H₂O, konnte mit der Wirbelschichtgranulation nicht hergestellt werden und beeinflusste somit auch nicht die Tablettierung.

Der Vollständigkeit halber sind in der Abbildung 52 Beispiele der PFSR von den untersuchten Granulaten abgebildet. Die Auswahl der dargestellten Granulate richtet sich nach den Ergebnissen der Freisetzungsprüfung der Tabletten, sodass jeweils zwei Granulate dargestellt sind, die sowohl bei den Granulaten als auch bei den Tabletten das schlechteste sowie teilweise das beste Freisetzungsverhalten zeigen. Die Chargen G102 und G103 zeigen nach der Tablettierung im Vergleich zu G105 und G106

ein signifikant verbessertes Freisetzungverhalten, obwohl das Freisetzungverhalten dieser Granulate sowie der Charge G105 im Vergleich zur Charge G106 schlechter gewesen ist.

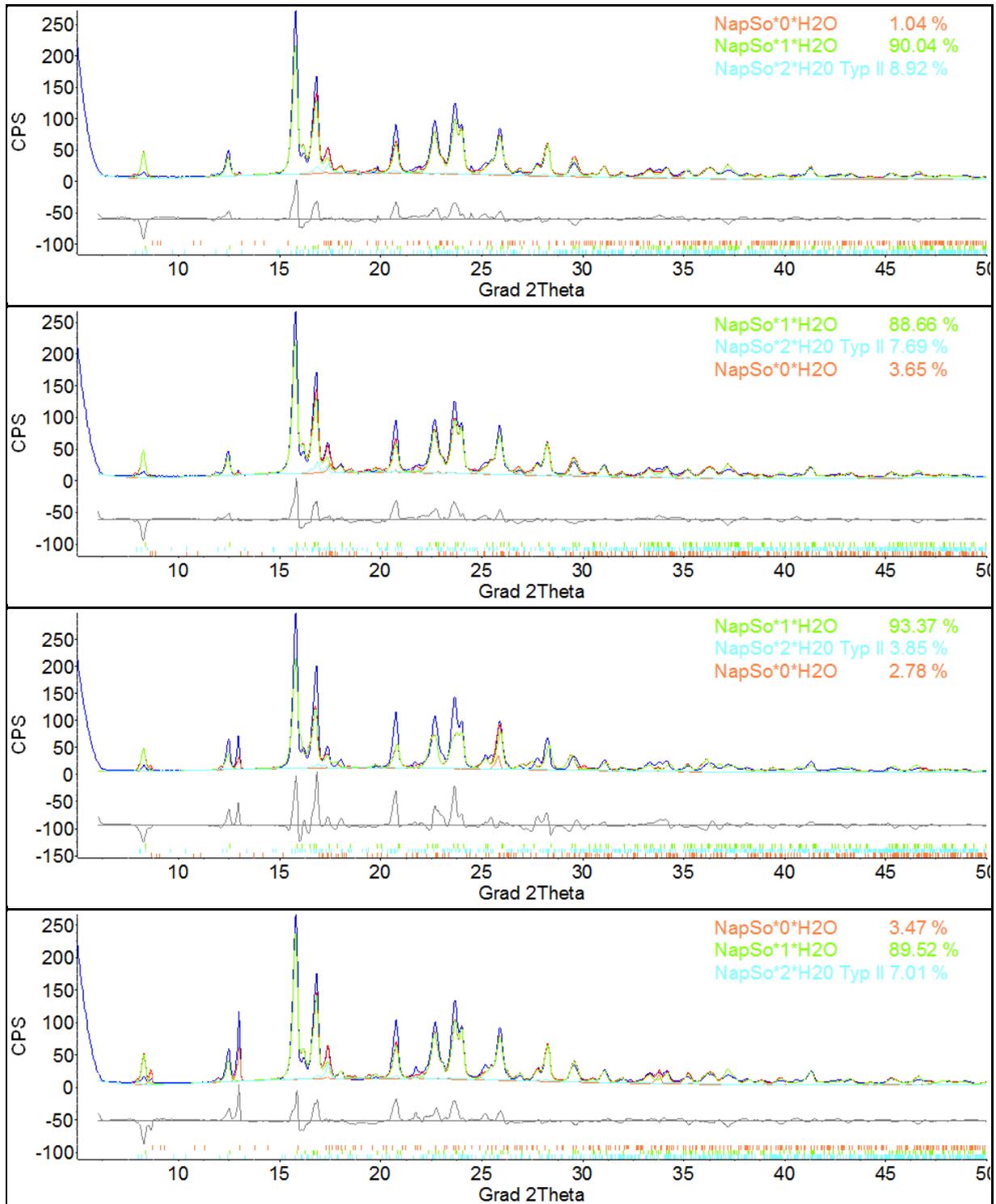


Abbildung 52: PFSR von NapSo-Granulaten absteigend geordnet: G102, G103, G105 und G106.

Die Differenzkurven der verschiedenen Verfeinerungen zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf. Zu erwähnen ist weiterhin, dass keine amorphen Komponenten analysiert werden konnten, obwohl die im Granulat vorkommenden Einsatzstoffe Cellulose und PVP amorphe Eigenschaften besitzen. Amorphe Eigenschaften äußern sich zumeist in einem sehr breiten und undefinierten Reflex, was bereits mit der

Abbildung-A 21 gezeigt und bestätigt wurde. Obwohl Cellulose und PVP mit ca. 13 % (m/m) in den Granulaten enthalten sind, wird diese Eigenschaft im XRPD-Diffraktogramm der Granulate nicht abgebildet und mit Hilfe der PFSR nicht analysiert.

Somit konnte die Vermutung, dass gleiche Mischungsverhältnisse der NapSo-Hydrate vorliegen, bestätigt werden, was sich in einem konstant guten Tablettierverhalten zeigt. Da jedoch die Freisetzung des Granulats der Charge G106 signifikant besser ist, wird weiterhin ein Zusammenhang zwischen dem maximalen LOD > 21 % während der Granulation und den unterschiedlichen Freisetzungen der Granulate vermutet.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse und der im Vorfeld durchgeführten Untersuchungen des Auflösungsverhaltens der NapSo-Hydrate, des Säure-Base-Verhaltens von NapSo sowie der Bewertung der Porositäten der Granulate können nachfolgende Eigenschaften der Granulate und Tabletten besser bewertet und begründet werden. Da die Porositäten der Granulate sehr identisch waren und das Auflösungs- bzw. Zerfallsverhalten von NapSo im neutralen bzw. basischen Medium keine zeitlichen und partikulären Unterschiede ergab, wird weiterhin vermutet, dass das Freisetzungsverhalten bei den Tabletten eventuell durch eine Beeinflussung der Hydratstufen begründet sein kann. Da jedoch alle Granulate $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ als Hauptfraktionsanteil enthalten, wird ein Hydratphasenübergang während der Tablettierung vermutet. Eine mögliche Ursache für diesen Phasenübergang können unterschiedliche Kristallitgrößen der bereits nachgewiesenen Hydrate sein, die sich wiederum im Auflösungsverhalten der Granulate sowie in ihrer Beschaffenheit und Beständigkeit gegenüber mechanischer Belastung während der Tablettierung unterscheiden können. Um diese Vermutung nachzuweisen, werden im nachfolgenden Unterkapitel mit Hilfe der Software TOPAS 4.2 unter der Anwendung des Double-Voigt-Ansatzes die Kristallitgrößen der gemörserten Granulate bestimmt.

3.8.2.1. Mikrostrukturberechnung – Kristallitgrößen in den Granulaten

Die Berechnung der volumengemittelten Säulenlängen der Hydrate in den Granulaten erfolgte im Rahmen der PFSR mit dem Modell des Double-Voigt-Ansatzes. Wie bei der PFSR werden nicht einzelne Reflexe ausgewertet, sondern die komplette Phase mit allen Reflexen.

In der Tabelle 43 sind die Werte der Kristallitgrößen ($L_{\text{vol-IB}}$) der Hydrate angegeben, die über die integrale Breite der Reflexe und somit aus der Reflexhöhe und der Reflexfläche berechnet werden. Die im Rahmen der Rietveld-Auswertung berechneten und ausgeleiteten Kristallitgrößen unterscheiden sich beim $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ nur sehr gering, obwohl der Anteil $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in den Granulaten quantitativ am höchsten ist. Beim $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II ist ebenfalls kein eindeutiger Zusammenhang zu erkennen, jedoch verdoppelt sich die Kristallitgröße bei der Charge G106, was möglicherweise mit einer Reduzierung der LODs nach SPRÜHEN III und nach der letzten Trocknungsphase bzw. mit

einem Anstieg des Feinanteils in Verbindung gebracht werden kann. Es wird vermutet, dass es bei einem Unterschreiten der LODs von 20 % nach SPRÜHEN III bzw. von 6 % nach der letzten Trocknungsphase zu einer starken Zunahme der Kristallitgröße des NapSo*2*H₂O Typ II kommen kann.

Chargen Granulat	LOD nach Sprühen [%]	LOD nach Trocknen [%]	Partikel < 63µm * [%]	Partikel > 630 µm * [%]	NapSo*0*H ₂ O [nm]	NapSo*1*H ₂ O [nm]	NapSo*2*H ₂ O (Typ II) [nm]
G103	21,5	6,4	10,0	0,7	812	41	85
G102	21,5	6,3	9,7	2,5	637	43	67
G105	19,7	6,1	13,9	4,7	442	56	86
G106	18,4	5,8	17,1	2,1	366	51	163

Tabelle 43: Kristallitgrößen der Hydrate von NapSo in den Granulaten, vergleichend dargestellt mit den LODs und Partikelgrößen; *bestimmt mittels Siebturm und Rüttelsieb.

Weitaus auffälliger sind die Kristallitgrößen des NapSo*0*H₂O, die sich um mehr als 400 nm unterscheiden, jedoch nur einen geringen Anteil im quantitativen Mischungsverhältnis der Hydrate einnehmen. Ein logischer und denkbarer Zusammenhang ist hier ebenfalls bei den LODs zu finden, jedoch ist nicht klar zu erkennen, ob der LOD nach SPRÜHEN III oder nach der letzten Trocknungsphase für die unterschiedlichen Kristallitgrößen verantwortlich ist. Ein Zusammenhang zu den Partikelgrößen kann jedoch ausgeschlossen werden, sodass möglicherweise beide LODs im Rahmen der Granulationen ihren Einfluss nehmen.

Eine Erklärung dafür ist die mögliche Entstehung des NapSo*4*H₂O durch einen maximalen LOD von ca. 21 % nach SPRÜHEN III. In Kombination mit den erhöhten Zuluft- und Produkttemperaturen kann bestenfalls die gesamte Menge NapSo bzw. der größte Teil aufgelöst werden. Im darauffolgenden Trocknungsprozess kommt es dann zur Kristallisation, die in Abhängigkeit vom LOD nach SPRÜHEN III größere oder kleinere Kristallite ergibt. Ist der LOD nach SPRÜHEN III ausreichend hoch, z. B. > 21 %, so wird ein Großteil des NapSos gelöst, welches im darauffolgenden Trocknungsprozess im Vergleich zu Chargen mit einem LOD < 20 % zu deutlich größeren Kristalliten auskristallisiert. Da jedoch die Chargen G102 und G103 in etwa die gleichen maximalen LODs nach SPRÜHEN III erreichen, sich jedoch die finalen LODs nach der letzten Trocknungsphase geringfügig unterscheiden, werden die Kristallite möglicherweise zusätzlich durch eine Abnahme des LODs im Trocknungsprozess und der damit verbundenen Zunahme des Feinanteils kleiner.

Anhand der unterschiedlichen Kristallitgrößen des NapSo*0*H₂O können Rückschlüsse auf die unterschiedlichen Freisetzungen der Granulate gezogen werden, da die Charge G106 mit den kleinsten Kristalliten die signifikant bessere Auflösung ergab. Die Chargen G102, G103 und G105 zeigen dagegen ein vergleichbares, jedoch im Vergleich zur Charge G106 ein schlechteres Freisetzungsverhalten und enthalten deutlich größere Kristallite. Anhand dieser Ergebnisse konnten die einzig signifikanten Unterschiede im Freisetzungsverhalten durch unterschiedliche Kristallitgrößen

begründet werden, die möglicherweise auch im Rahmen der Tablettierung für einen Hydratphasenübergang verantwortlich sind. Die Erklärung dafür ist, dass die Granulate, die mit zunehmenden LODs nach SPRÜHEN III und nach der letzten Trocknungsphase hergestellt werden, die Entstehung größerer Kristallite des $\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$ verursachen. Obwohl der Anteil des $\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in den Granulaten verhältnismäßig gering ist, sind die Kristallitgrößen dieser Phase für das Freisetzungsverhalten der Granulate verantwortlich. Eine weitere mögliche Ursache dafür könnte auch sein, dass die Kristallite der mechanischen Belastung während der Tablettierung nicht standhalten oder aufgrund kleinerer Kristallite zu amorphen Anteilen abgebaut werden. Anhand dieser Ergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass zwischen der Kristallitgröße von 366 nm und 442 nm vom $\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$ das Freisetzungsverhalten der Granulate beeinflusst werden kann.

Ob die unterschiedlich großen Kristallite des $\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$ dafür verantwortlich sind, dass teilweise ein Hydratphasenübergang eintritt, wird nachfolgend durch eine weiterführende Rietveld-Auswertung und Kristallitgrößenbestimmung der Tablettenkerne untersucht.

3.8.3. Qualitative und quantitative Auswertung der Tablettenkerne

Die bisherigen Ergebnisse zur Rietveld-Auswertung der Granulate zeigen und bestätigen keine Unterschiede im Mischungsverhältnis der Hydrate. Das Hydratgemisch in den Granulaten setze sich immer aus sehr ähnlichen Verhältnissen folgender Hydratstufen zusammen: $\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II. Die Berechnung der Kristallitgrößen der Hydrate bestätigt jedoch signifikante Unterschiede von bis zu 400 nm der Kristallite des $\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Hieraus kann möglicherweise ein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen LODs während der Granulation und dem Auftreten eines Hydratphasenübergangs durch die mechanische Belastung während der Tablettierung abgeleitet werden. Weiterhin konnte bestätigt werden, dass die unterschiedlich großen Kristallite auch das Freisetzungsverhalten der Granulate signifikant beeinflussen.

In einem nächsten Schritt werden die spezifikationsgerechten Tablettenkerne qualitativ und quantitativ auf das vorliegende Hydratgemisch von NapSo untersucht und mit den Ergebnissen der Kristallitgrößen in den Granulaten sowie mit den Freisetzungsprüfungen verglichen. Für die PFSR werden die gleichen Einkristallstrukturen wie bei der PFSR der Granulate verwendet. Wie bei den Granulaten werden auch die Tabletten durch den gleichen Laboranten mit einem Mörser und Pistill zerkleinert und homogenisiert, um den „coarse grain effect“ zu reduzieren und somit die Statistik der Teilchen zu verbessern sowie die Vorzugsorientierung zu verringern.

In der nachfolgenden Tabelle 44 sind neben den LODs, auch die Freisetzungen und die Ergebnisse der PFSR der Tablettenkerne dargestellt, die nach einem abfallenden LOD nach SPRÜHEN III geordnet sind.

Charge	LOD nach Sprühen [%]	LOD nach Trocknen [%]	Freisetzung nach 15 min			Freisetzung nach 45 min			NapSo*0*H ₂ O [%]	NapSo*1*H ₂ O [%]	NapSo*2*H ₂ O (Typ II) [%]	Unbekannte kristalline Phase	„Hohe“ amorphe Anteile
			-5 kN	26 kN	+5 kN	-5 kN	26 kN	+5 kN					
G/T103	21,5	6,4	72	70	69	93	96	91	2	94	4	X	--
G/T102	21,5	6,3	76	68	68	94	88	87	0	96	4	X	--
G/T101	21,4	5,6	77	73	73	96	94	92	0	94	6	X	--
G/T104	19,9	6,2	65	69	62	86	92	84	13	76	11	X	X
G/T105	19,7	6,1	67	65	64	87	86	86	1	97	2	X	X
G/T106	18,4	5,8	70	69	67	89	89	89	19	55	26	X	X
G/T107	18,3	5,5	68	69	68	89	92	89	6	90	4	X	X

Tabelle 44: Qualitative und quantitative Rietveld-Auswertung der Tablettenkerne und unterschiedliche Qualitätsmaßzahlen der eingesetzten Granulate sowie der resultierenden Tabletten (n = 3).

Auch bei den Tablettenkernen konnten ebenfalls nur drei NapSo-Hydrate qualifiziert und quantifiziert werden: NapSo*0*H₂O, NapSo*1*H₂O und das NapSo*2*H₂O Typ II. Das NapSo*2*H₂O Typ I und das NapSo*4*H₂O konnten erneut mit den zur Verfügung stehenden Einkristallstrukturen nicht verfeinert und somit identifiziert werden. Zusätzlich zu den drei quantifizierten Hydratphasen in den Tabletten, konnten auch zwei unbekannte Phasen analysiert werden. Eine der Phasen ist eine große Menge amorpher Struktur und die andere sind mehrere undefinierte kristalline Phasen, vermutlich ein in den Tabletten enthaltener Einsatzstoff oder neue kristalline Strukturen. Eine genaue Identifizierung ist aufgrund der fehlenden Einkristallstruktur nicht möglich. In der Abbildung-A 21 konnte bereits gezeigt werden, dass die zu den Tabletten hinzugefügten Einsatzstoffe Talkum und Mg-Stearat charakteristische Reflexe für kristalline Komponenten gezeigt haben.

Neben Talkum und Mg-Stearat enthalten die Tabletten auch weitere 7 % MCC als Füllstoff, das in der Abbildung-A 21 durch breite und undefinierte Reflexe als amorpher Einsatzstoff charakterisiert werden konnte. Einen Zusammenhang zu den detektierten amorphen Anteilen besteht jedoch nicht, da bereits bei den Granulaten, die ebenfalls 8,7 % MCC enthielten, keine amorphen Anteile analysiert werden konnten. Zusätzlich gibt es auch Chargen, die keine amorphen Strukturen enthalten, weshalb die Hinzugabe von MCC nicht für das teilweise Auftreten der amorphen Strukturen in den Tabletten verantwortlich sein kann.

Die amorphen Strukturen, die nicht mit der MCC in Verbindung gebracht werden können, sind nur bei drei Granulatchargen vorgekommen. Bei diesen drei Chargen ist ebenfalls ein Zusammenhang zum LOD > 21 % nach SPRÜHEN III zu erkennen, der bereits mit den verbesserten Freisetzungen der Tabletten vermutet wurde. Die in diesem Zusammenhang stehenden unterschiedlichen LODs und die damit bereits nachgewiesenen unterschiedlichen Kristallitgrößen des NapSo*0*H₂O in den Granulaten sind vermutlich dafür verantwortlich, ob nach der Tablettierung amorphe Anteile in den Tabletten enthalten sind, die letztlich die Freisetzung beeinflussen. Die Chargen T101, T102 und T103 zeigen

nachweislich ein verbessertes Freisetzungverhalten sowie keine amorphen Anteile in den Tabletten. Die Mikrostrukturberechnung der Granulate bestätigt bei den Chargen G102 und G103 die größten Kristallite, die vermutlich gegenüber der mechanischen Belastung der Tablettierung ausreichend stabil waren. Die anderen betrachteten Chargen wurden mit niedrigeren LODs granuliert, zeigten kleinere Kristallite und waren gegenüber der mechanischen Belastung der Tablettierung weniger stabil. Somit konnte der Nachweis erbracht werden, dass trotz eines einheitlichen Hydratmischungsverhältnisses in den Granulaten, die LODs während der Granulation für die entstehenden Kristallitgrößen verantwortlich sind und sie somit das Freisetzungverhalten der Granulate sowie den Hydratphasenübergang während der Tablettierung beeinflussen. In Abhängigkeit der Größe und Stabilität dieser Kristallite können durch die mechanische Belastung während der Tablettierung teilweise amorphe Bestandteile in den Tabletten vorkommen, die wiederum das Freisetzungverhalten beeinflussen können. Entgegen der häufigsten Erkenntnisse aus der Literatur, lösen sich vermutlich in diesem Fall amorphe Strukturen schlechter auf und beeinflussen somit das Auflösungs- und Freisetzungverhalten der Tabletten [97].

Da jedoch eine fundierte und vollständige Auswertung der quantitativen Verhältnisse aller Phasen in den Tabletten im Rahmen dieser PFSR nicht möglich gewesen ist, ist eine Bewertung des Freisetzungsverhaltens auf der Grundlage einer qualitativ nachgewiesenen Phase zunächst nicht ausreichend. Die quantitativen Verhältnisse der bisherigen ausgeleiteten Hydratphasen werden durch die nicht definierten unbekannt Phasen verfälscht. Die bisherigen quantitativen Ergebnisse beschränken sich ausschließlich auf die Auswertung und Verfeinerung der NapSo-Hydrate, ohne die zwei zusätzlichen unbekannt Phasen zu berücksichtigen. Aus diesem Grund werden im Rahmen der nachfolgenden Rietveld-Spiking-Methode, durch das Hinzugeben des internen Standards Silizium, alle Phasen quantitativ analysiert und somit die wirklichen Anteile der Hydrate erfasst. Auf dieser Grundlage können dann unter Einbeziehung der teilweise auftretenden amorphen Anteile Rückschlüsse auf das Lösungs- und Freisetzungverhalten gezogen werden.

Ergänzend dazu werden in Anlehnung an die Mikrostrukturberechnung der Granulate ebenfalls im Rahmen der Rietveld-Auswertung der Tabletten die Kristallitgrößen als volumengemittelte Säulenlängen berechnet und ausgeleitet. Um im Rahmen der Rietveld-Spiking-Methode eine vollständige Auswertung und Bewertung der auftretenden und beeinflussenden kristallinen und amorphen Phasen zu ermöglichen, ist zunächst nachzuweisen, ob möglicherweise auch bei den Tabletten unterschiedliche Kristallitgrößen auftreten. Eine Begründung dafür könnte sein, dass in den Granulaten bereits unterschiedlich große Kristallite nachgewiesen werden konnten, die das Freisetzungverhalten der Granulate sowie zusätzlich den Hydratphasenübergang beeinflussen.

3.8.3.1. Mikrostrukturberechnung – Kristallitgrößen in den Tabletten

In der Tabelle 45 werden vergleichend zu den LODs und Partikelgrößen der eingesetzten Granulate die im Rahmen der Rietveld-Auswertung berechneten Kristallitgrößen der Hydrate dargestellt. Im Vergleich zu den Granulaten sind alle Kristallitgrößen der Hydrate in den Tabletten verändert.

Wie bereits bei den Granulaten festgestellt werden konnte, zeigt das NapSo*1*H₂O trotz des mengenmäßig größten Anteils auch bei den Tabletten kaum Unterschiede in den Kristallitgrößen zwischen den zu vergleichenden Chargen. Die Kristallitgrößen in den Tabletten sind jedoch im Vergleich zu den Kristallitgrößen in den Granulaten geringfügig größer und unterscheiden sich im Mittelwert um ca. 20 nm. Beim NapSo*0*H₂O konnte durch die Tablettierung eine erhebliche Reduzierung der Kristallitgrößen auf ≤ 100 nm festgestellt werden, die jedoch keinen Zusammenhang mehr zu den dargestellten Granulationsparametern zeigen.

Chargen	LOD nach Sprühen [%]	LOD nach Trocknen [%]	Partikel < 63 µm * [%]	Partikel > 630 µm * [%]	NapSo*0*H ₂ O [nm]	NapSo*1*H ₂ O [nm]	NapSo*2*H ₂ O (Typ II) [nm]
G/T103	21,5	6,4	10,0	0,7	89	67	218
G/T102	21,5	6,3	9,7	2,5	71	69	210
G/T105	19,7	6,1	13,9	4,7	64	66	139
G/T106	18,4	5,8	17,1	2,1	104	68	128

Tabelle 45: Kristallitgrößen der Hydrate von NapSo in den Tabletten, vergleichend dargestellt mit den LODs und Partikelgrößen der eingesetzten Granulate; *bestimmt mittels Siebturm und Rüttelsieb.

Somit konnte bestätigt werden, dass die Kristallite des NapSo*0*H₂O mit einer Größe < 600 nm in den Granulaten durch die Tablettierung zerstört werden und möglicherweise für die Entstehung der amorphen Anteile verantwortlich sind. Die Kristallite des NapSo*0*H₂O mit einer Größe > 600 nm hingegen schienen ausreichend stabil und werden durch die HPK während der Tablettierung nur zerkleinert, weshalb keine amorphen Anteile gebildet werden. Zusätzlich zum NapSo*1*H₂O konnte auch beim NapSo*2*H₂O Typ II eine Vergrößerung der Kristallite festgestellt werden, die möglicherweise auch im Zusammenhang mit den LODs nach SPRÜHEN III steht. Sowohl T102 als auch T103, mit einem maximalen LOD > 21 % nach SPRÜHEN III, zeigen vergleichbare, jedoch auch um ca. 80 nm größere Kristallite als die Chargen mit einem LOD < 20 % nach SPRÜHEN III.

Somit wird bestätigt, dass die Kristallite des NapSo*1*H₂O im Rahmen der Tablettierung größer werden, jedoch keine Unterschiede zwischen den Chargen zu erkennen sind. Weiterhin konnte durch die Tablettierung eine deutliche Verkleinerung der Kristallite beim NapSo*0*H₂O festgestellt werden. Denen konnte jedoch kein Zusammenhang mehr zu den Eigenschaften der Granulate zugeordnet werden. Im Gegensatz dazu ist jedoch nach der Tablettierung bei den Kristalliten des NapSo*2*H₂O Typ II eine Vergrößerung zu erkennen, die möglicherweise mit den LODs nach SPRÜHEN III während der Granulation in Verbindung gebracht werden kann. In diesem Zusammenhang wird der

Einfluss der LODs während der Granulation und die damit verbundenen unterschiedlichen Kristallitgrößen in den Granulaten auf die Entstehung amorpher Anteile in den Tabletten bestätigt, der wahrscheinlich für die Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung der Tabletten verantwortlich ist. Ein möglicher Einfluss durch unterschiedliche Kristallitgrößen in den Tabletten wird ausgeschlossen, da die Größen der Kristallite keinen Zusammenhang zu den unterschiedlichen Freisetzungverhalten der Tabletten zeigen. Lediglich beim $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ konnte ein Zusammenhang zum LOD nach SPRÜHEN III bestätigt werden, jedoch enthalten die Chargen T102 und T103 mit der besten Freisetzung die größeren Kristallite des $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II, weshalb erneut ein Zusammenhang zu den Freisetzungverbesserungen ausgeschlossen werden kann.

Aus diesem Grund ist mit der Rietveld-Spiking-Methode nachzuweisen, dass die im Rahmen der PFSR festgestellten Unterschiede der unbekannt kristallinen und amorphen Anteile in den Tabletten erneut bestätigt und quantitativ bestimmt werden können oder ob möglicherweise durch die korrigierten Hydratanteile weitere Einflüsse auf das Freisetzungverhalten in den Tabletten bestehen.

3.8.4. Rietveld-Spiking-Methode zur quantitativen Bestimmung der bekannten und unbekannt kristallinen und amorphen Phasen

Die bisherigen Rietveld-Auswertungen ergaben bei den Granulaten eine vollständige Verfeinerung aller vorliegenden Hydratphasen, wohingegen die Verfeinerung der Tabletten unvollständig war, da Phasen fehlten, die zunächst unbekannt waren. Neben den nachgewiesenen und bekannten Hydratphasen konnten neue kristalline Phasen sowie amorphe Anteile in den Tabletten nachgewiesen werden.

Eine qualitative Zuordnung im Rahmen der PFSR war jedoch nicht möglich, da die zur Verfügung stehenden Einkristallstrukturen der NapSo -Hydrate nicht mit der unbekannt kristallinen Phase verfeinert und in Übereinstimmung gebracht werden konnten. Erste Vermutungen führten zu der Annahme, dass die unbekannt kristallinen Phasen vermutlich mit den Einsatzstoffen Talkum und Mg -Stearat in Verbindung gebracht werden können, da diese kristallin sind und bei der Herstellung der pressfertigen Mischung zugesetzt werden. Die Anteile von Mg -Stearat und Talkum sind zusammen mit ca. 4 % sehr gering und liegen nah an der Nachweisgrenze der quantitativen Rietveld-Auswertung. Um diese Einsatzstoffe als mögliche unbekannt kristalline Phasen bei der Rietveld-Auswertung identifizieren zu können, müssen die Reflexe der „Unbekannt“ mit den bekannten Reflexen von Talkum und Mg -Stearat der Abbildung-A 21 verglichen werden.

Hierfür bedient man sich der Rietveld-Spiking-Methode, mit der unter der Hinzugabe eines internen Standards alle unbekannt kristallinen und amorphen Phasen neben den bekannten Phasen der Einkristallstrukturen quantitativ ausgewertet werden können. Die unbekannt Phasen werden markiert, sodass ein Abgleich der Reflexlagen mit bekannten Reflexen möglich ist. Die quantitative

Bestimmung der unbekannt Phasen wird gemeinsam ausgegeben, sodass zunächst keine quantitative Unterscheidung zwischen amorph und kristallin getroffen werden kann. Die quantitativen Anteile werden auf den bekannten Anteil des Silizium Pulvers berechnet, der mit 20 % zur Tablettenmasse hinzugegeben wurde. Dies entspricht dann einem Anteil von ca. 16,7 % (m/m) Silizium. Die Ausgabe der unbekannt Phasen erfolgt bei der Software TOPAS 4.2 einheitlich über die Bezeichnung „Amor“ und ist terminologisch nicht zu ändern.

Charge	LOD nach Sprühe [%]	Freisetzung nach 15 min [%]			Freisetzung nach 45 min [%]			NapSo*0* H ₂ O	NapSo*1* H ₂ O	NapSo*2* H ₂ O (Typ II)	Silizium Standard	Unbekannte kristalline Phasen „Amor“	„Hohe“ amorphe Anteile „Amor“
		-5 kN	26 kN	+5 kN	-5 kN	26 kN	+5 kN	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
G/T103	21,5	72	70	69	93	96	91	4	75	4	17	0	--
G/T102	21,5	76	68	68	94	88	87	3	58	3	17	19	--
G/T101	21,4	77	73	73	96	94	92	3	51	4	17	25	--
G/T104	19,9	65	69	62	86	92	84	2	55	3	17	Σ=23	
G/T105	19,7	67	65	64	87	86	86	3	57	3	17	Σ=20	
G/T106	18,4	70	69	67	89	89	89	3	53	4	17	Σ=23	
G/T107	18,3	68	69	68	89	92	89	3	47	4	17	Σ=29	

Tabelle 46: Ergebnisse der quantitativen Phasenanalyse mithilfe der Rietveld-Spiking-Methode unter der Zugabe von 16,67 % (m/m) des Standards Si-Pulver.

In der Tabelle 46 sind die quantitativen Ergebnisse der Phasenanalyse der Tabletten mit Hilfe der Rietveld-Spiking-Methode dargestellt. Neben den Einfluss nehmenden LODs nach SPRÜHEN III, wird auf die erneute Darstellung des LODs nach der letzten Trocknungsphase verzichtet, da bei den Granulaten kein eindeutiger Zusammenhang zu erkennen gewesen ist. Die quantitative Phasenanalyse mit dem internen Standard zeigen bei den Phasen NapSo*0*H₂O und NapSo*2*H₂O Typ II keine quantitativen Unterschiede, da die Ergebnisse zwischen 2 – 4 % schwanken und nah an der Nachweisgrenze liegen. Der Anteil des Standards beträgt aufgerundet einheitlich 17 % und dient als Bezugsgröße für die Auswertung der unbekannt Phasen. Das NapSo*1*H₂O als auch die unbekannt Phasen unterscheiden sich teilweise in ihren Anteilen, die nachfolgend genauer betrachtet werden. Die Charge T103 enthält mit 75 % den höchsten Anteil an NapSo*1*H₂O, wohingegen die restlichen Chargen in einem Bereich von 47 – 58 % liegen. Ein Zusammenhang ist hier nicht zu erkennen, sodass lediglich die Anteile der Hydrate im Vergleich zu der Auswertung ohne Standard geringer geworden sind. Bei der Auswertung der unbekannt Phasen kann erneut bestätigt werden, dass bei den Chargen T101, T102 und T103 keine amorphen Anteile und lediglich die unbekannt kristallinen Phasen analysiert und quantitativ ausgewertet werden konnten. Bei den anderen Chargen konnten erneut amorphe und unbekannt kristalline Phasen analysiert werden.

Um die unbekannt kristallinen und amorphen Phasen besser deuten und interpretieren zu können, werden in der nachfolgenden Abbildung 53 beispielhaft die Tablettenchargen betrachtet, deren Granulate bereits unter 3.8.2 bewertet wurden. Die Auswahl der Granulate richtet sich nach der

vergleichenden Betrachtung guter und schlechter Freisetzungen, die mit den nachfolgenden Tabletten erreicht werden konnte.

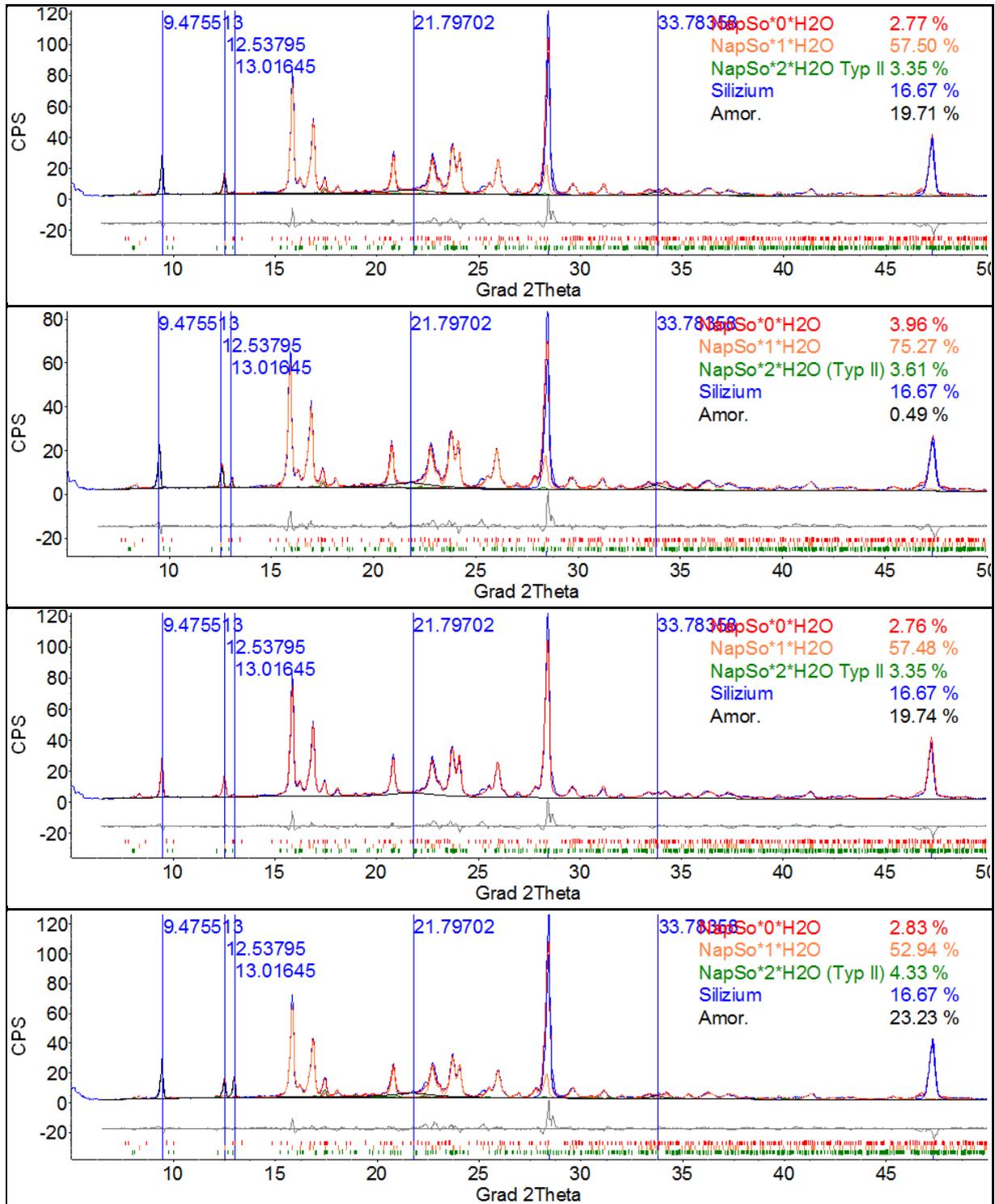


Abbildung 53: Rietveld-Spiking-Auswertung von NapSo-haltigen Tabletten absteigend geordnet: T101, T103, T105 und T106.

Die quantitativen Ausleitungen der Phasenanteile in den Grafiken der Abbildung 53 stimmen mit den gerundeten Angaben in der Tabelle 46 überein. Es wurde bereits erwähnt, dass die Ausleitung der unbekannt kristallinen und amorphen Phasen mit der Software TOPAS 4.2 gemeinsam unter der

Terminologie „Amor“ erfolgt, was leider nicht anzupassen geht. Neben der Darstellung der Differenzkurve, der übereinstimmenden Reflexe (kleine Striche) sowie des theoretischen und gemessenen Diffraktogramms, werden bei der Rietveld-Spiking-Methode zusätzlich die unbekannt Phasen durch blau markierte Linien dargestellt. Diese Linien markieren die Reflexlagen, bei denen mit den bekannten Einkristallstrukturen keine Übereinstimmung und Verfeinerung möglich ist. Durch einen Abgleich der Reflexe der Einsatzstoffe der Abbildung-A 21 können folgende Zuordnungen getroffen werden: (1) Reflex bei $9,48\ 2\theta\ [^\circ]$ entspricht einem charakteristischen Reflex von Talkum; (2) Reflex bei $21,80\ 2\theta\ [^\circ]$ entspricht einem charakteristischen Reflex von Mg-Stearat.

Die anderen Reflexe bei $12,54\ 2\theta\ [^\circ]$, $13,92\ 2\theta\ [^\circ]$ und $33,78\ 2\theta\ [^\circ]$ können keiner weiteren bekannten Komponente zugeordnet werden, sodass diese möglicherweise neue unbekannt kristalline oder amorphe Phasen darstellen. Die quantitativen Anteile sowie die kristallinen und amorphen Zuordnungen können den Grafiken ohne Softwareanwendung nicht entnommen werden. Jeder Reflex, der nicht in Übereinstimmung gebracht werden kann, wird im Rahmen der Verfeinerung markiert, unabhängig von seinem quantitativen Anteil. So zeigt z. B. die Charge T103, wie die anderen Chargen auch, die gleichen unbekannt Reflexe, jedoch sind diese bei der Charge T103 mit nur 0,49 % enthalten, wohingegen die Charge T106 einen unbekannt Anteil von 22 % besitzt. Trotz der Identifikation der zwei unbekannt kristallinen Phasen Talkum und Mg-Stearat, die theoretisch mit ca. 4 % und 0,7 % enthalten sind, ist die Genauigkeit der Rietveld-Methode diese Anteile sicher zu bestimmen nicht gegeben. Das ursprüngliche Einsatzgebiet der Rietveld-Analytik ist der Nachweis polymerer Bestandteile, wo lediglich der Nachweis erbracht werden musste, ob ein Polymer enthalten ist oder nicht. Aus diesem Grund sind abweichende Ergebnisse im Bereich von 4 % prinzipiell möglich, wie es auch bei T103 möglicherweise der Fall ist. Jede Tablette enthält nach den Vorgaben der Rezeptur 4 gleiche Anteile Talkum und Mg-Stearat, die auch als unbekannt Phasen bei jeder Charge detektiert werden konnten. Der berechnete Anteil von 0,49 % bei der Charge T103 entspricht jedoch nicht dem theoretischen Gehalt, sodass dies mit der Ungenauigkeit der Methode begründet sein kann. Eine weitere Möglichkeit ist die inhomogene Verteilung der Einsatzstoffe, die jedoch aufgrund des gleichen Versuchsablaufs sowie gleicher Mischbedingungen ausgeschlossen werden kann. Trotz der nachgewiesenen quantitativen Ungenauigkeit der Methode treten zwischen den Chargen Unterschiede beim Nachweis kristalliner und amorpher Anteile auf.

Weitaus wichtiger ist der zu erbringende Nachweis der unterschiedlichen amorphen Anteile, der aus den Grafiken schwer zu entnehmen ist und über die Software TOPAS berechnet wird. Wie bereits erwähnt, können amorphe Anteile in entsprechenden Reflexen oder in der Untergrundfunktion sein. Diese Anteile sind dadurch nicht gut zu sehen und werden über die Rietveld-Methode berechnet und nicht nur durch Reflexe bestimmt. Die blau markierten Reflexe können ein Teil des amorphen Anteils sein, wieso für TOPAS die eigentliche Modulierung des amorphen Bereichs nicht relevant ist und TOPAS somit den amorphen Anteil aus der Summe der kristallinen Anteile mit Hilfe des internen

Standards Silizium rechnet. Die Auswertung über Reflexe ist problematischer und sollte vermieden werden, da der Winkelbereich des amorphen Anteils sehr breit sein kann und nicht immer an derselben Stelle liegt, sodass breite Reflexe mit der Untergrundfunktion korrelieren können.

Eine vollständige Identifikation von allen kristallinen Phasen ist von untergeordneter Bedeutung, da der wesentliche Unterschied zwischen den besser und schlechter freisetzenden Tabletten in dem teilweise vorliegenden amorphen Anteil begründet liegt. Durch die Granulation von NapSo mit einem maximalen LOD von $> 21\%$ nach SPRÜHEN III liegt nach der Tablettierung eine reine kristalline Mischung aus Hydraten und weiteren kristallinen Einsatzstoffen vor, die das Freisetzungsverhalten der Tabletten signifikant verbessert. Obwohl sich theoretisch Kristalle durch das Überwinden der Gitterenergie im Vergleich zu amorphen Komponenten schlechter auflösen, setzen die NapSo-Tabletten mit einer reinen kristallinen Mischung besser frei, als NapSo-Tabletten mit amorphen Anteilen.

Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass die 36 °C des PPs ausreichend sind, die Aktivierungsenergie aufzubringen, die zur Überwindung der Gitterenergie notwendig ist. Zusätzlich kann während des Auflöserns ein exothermes Reaktionsverhalten auftreten, in dem die frei werdende Gitterenergie größer ist als die benötigte Aktivierungsenergie. Diese frei werdende Energie wird dann in den 36 °C warmen PP abgegeben, sodass für den weiteren Lösungsprozess zusätzliche Energie zur Verfügung steht. Sind nun neben den kristallinen Komponenten hohe Anteile amorpher Strukturen enthalten und der kristalline Anteil entsprechend stark reduziert, kann durch ein reduziertes exothermes Reaktionsverhalten weniger Energie in die Lösung abgegeben werden, was letztlich das Auflösungs- und Freisetzungsverhalten der Tabletten verlangsamen würde. Ergänzend zu dieser Theorie konnte bereits unter 3.8.2.1 und 3.8.3.1 nachgewiesen werden, dass die Kristallitgrößen der Hydrate in den Granulaten durch die LODs während der Granulation so beeinflusst werden können, dass möglicherweise während der Tablettierung amorphe Anteile entstehen. Die dadurch beeinflussten Kristallitgrößen der Hydrate in den Tabletten bestätigen ebenfalls den Einfluss durch die Tablettierung, durch teilweise Vergrößerung und Verkleinerung der resultierenden Kristallite. Bis auf NapSo \cdot 2 \cdot H₂O Typ II konnte jedoch kein weiteres Hydrat in den Tabletten einen Zusammenhang zu den bereits nachgewiesenen Beeinflussungen durch die LODs der Granulation bestätigen. Jedoch ist dieser Zusammenhang des NapSo \cdot 2 \cdot H₂O Typ II nicht auf eine Verbesserung der Freisetzung zurückzuführen, da die Chargen mit einem LOD $> 21\%$ die größeren Kristallite des NapSo \cdot 2 \cdot H₂O Typ II besitzen und sich im Vergleich zu den kleineren Kristalliten des NapSo \cdot 2 \cdot H₂O Typ II, mit LODs $< 20\%$, schlechter auflösen und freisetzen würden.

Durch diesen Nachweis konnte bestätigt werden, dass das Freisetzungsverhalten der Tabletten nicht durch die Kristallitgrößen der Hydrate, sondern durch das Vorliegen amorpher Anteile beeinflusst werden konnte. Die Ursache für die Entstehung der amorphen Anteile ist ein LOD $< 20\%$ nach SPRÜHEN III des Granulationsprozesses, weshalb kleinere und wenig stabile Kristallite des

NapSo*0*H₂O in den Granulaten entstehen, die während der anschließenden Tablettierung zerstört und zu amorphen Anteilen abgebaut werden. Eine Beeinflussung der Granulate bzw. der Tabletten durch eine sehr hohe Temperatur der Stempel während der Tablettierung kann jedoch ausgeschlossen werden, da die Temperatur der Stempel am Ende einer Produktionskampagne nur maximal 30 °C erreicht. Aus diesem Grund ist die HPK von ca. 26 kN ± 5 kN für den Phasenübergang kleinerer Kristallite verantwortlich, der jedoch nur bei NapSo-Granulaten beobachtet werden konnte, deren maximaler LOD bei < 20 % nach SPRÜHEN III lag.

Ergänzend soll noch mal erwähnt werden, dass bei der Charge T102, trotz fehlender amorpher Anteile, eine Verbesserung des Freisetzungsverhaltens nur bei weicheren, mit 5 kN geringerer HPK hergestellten Tablettenkernen zu erkennen gewesen ist. Die spezifikationsgerechten sowie mit 5 kN höherer HPK tablettierte härteren Tabletten setzen nicht signifikant besser frei. Die anderen beiden Chargen ohne amorphe Anteile setzen bei allen HPKen besser frei, unabhängig von der Bruchfestigkeit der Tablette. Wie bereits unter 3.7 bestätigt, tritt bei der Charge T102 im Vergleich zu den Chargen T101 und T103 ein weiterer Einflussfaktor auf, der nicht mit den LODs nach der letzten Trocknungsphase oder mit einer Hydratstufe und deren Kristallitgrößen in Verbindung gebracht werden kann. Der Anteil des Grobanteils hat neben den amorphen Anteilen einen entscheidenden Einfluss auf das Freisetzungsverhalten, der möglichst nicht > 2 % sein sollte.

Somit kann bestätigt werden, dass die Granulate, unabhängig vom LOD nach SPRÜHEN III keine unterschiedlichen Hydratmischungsverhältnisse enthalten, jedoch für die darauffolgende Tablettierung und Freisetzung maßgeblich bestimmend sind. Aus diesem Grund sind bei der Bewertung der Granulate, die Granulate zu favorisieren, die mit einem LOD > 21 % im SPRÜHEN III hergestellt wurden, da diese die größten und stabilsten Kristallite vom NapSo*0*H₂O enthalten, obwohl das Freisetzungsverhalten der Granulate dadurch negativ beeinflusst wird. Ergänzend zu den LODs nach SPRÜHEN III, hatte der finale LOD nach der letzten Trocknungsphase einen weiteren Einfluss auf die Kristallitgröße des NapSo*0*H₂O, indem die Reduzierung des LODs nach der letzten Trocknungsphase, eine weitere Verkleinerung der Kristallitgröße bedingt.

4. Zusammenfassung

Mit den in dieser Arbeit gezeigten Ergebnissen konnte der Nachweis erbracht werden, dass der Wirbelschichtgranulationsprozess von NapSo mit Cellulose, PVP und Wasser durch die Entwicklung von zwei NIR-Methoden zur Bestimmung des LODs und der Partikelgröße während der Granulation at-line zuverlässig überwacht werden kann. Die Methodenentwicklung und Validierung erfolgte in Anlehnung an die ICH Guideline Q2 und bestätigte die validen Vorhersagen der Parameter und die damit verbundene Vergleichbarkeit zur derzeitigen Referenzanalytik. Durch den Einsatz der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs konnten gezielt verschiedene LODs nach SPRÜHEN III und am Ende der letzten Trocknungsphase während der Wirbelschichtgranulation eingestellt werden, um die Beeinflussung der Granulate und deren Weiterverarbeitung zu Tabletten zu untersuchen.

A) NIR-Methode zur Bestimmung des LODs

Die mit PLS-Regression und Testset-Validierung kombinierte NIR-Methodenentwicklung zur Bestimmung des LODs von NapSo-Granulaten während der Granulation führte zu sehr guten Korrelationen. Strukturunterschiede der NapSo-Hydrate, die mit unterschiedlichen LODs in Verbindung stehen, führten in Kombination mit Temperatureinflüssen zu Einschränkungen in der Anwendbarkeit der Methode, indem alle LODs < 12 % von SPRÜHEN I nicht in der NIR-Methode erfasst und berücksichtigt werden konnten. Da jedoch für die NIR-Methode die sicheren Vorhersagen des LODs nach SPRÜHEN III sowie nach der letzten Trocknungsphase für die Granulation maßgeblich bestimmend sind und die Vorhersagen in den restlichen Sprüh- und Trocknungsphasen zur Information dienen, kann der Ausschluss des Bereiches < 12 % von SPRÜHEN I vernachlässigt werden.

Weitere Einflussfaktoren, die berücksichtigt wurden, sind die sich ständig wechselnden Produkttemperaturen, die von 24 – 48 °C im Intervall von 3 °C in der Methode erfasst wurden, sowie die Basislinienverschiebungen, die durch Streueffekte unterschiedlicher Partikelgrößen verursacht wurden.

Durch die Anwendung der MSC in den zuvor ausgewählten spektralen Bereichen, die teilweise keine Informationen oder spektrales Rauschen enthielten, konnten in Kombination mit der 1st. Der. als spektrale Datenvorbehandlung die definierten Einflussfaktoren reduziert bzw. ausgeschlossen werden. Die resultierende Güte der NIR-Methode ergab einen RMSE von 0,26 % für den Kalibrierungsdatensatz und 0,27 % für den Validierungsdatensatz.

Die abschließende Validierung dieser resultierenden NIR-Methode zur Bestimmung des LODs bestätigt die Robustheit, die Präzision und die Linearität im Vergleich zur derzeitigen Referenzmethode, der thermogravimetrischen Bestimmung des LODs. Die Messunsicherheit

gegenüber der Referenzmethode beträgt nur $\pm 0,1\%$ und steigt auf $\pm 0,2\%$ beim Vermessen kalter Granulate an. Trotz dessen, dass die Genauigkeiten der Vorhersagen durch unterschiedliche Temperaturen geringfügig beeinflusst werden, ist die Vergleichbarkeit zur Referenzmethode gegeben, da die at-line Bestimmung in Echtzeit erfolgt und somit die Granulate unmittelbar nach der Entnahme aus dem Granulator, im warmen Zustand vermessen werden. Auch die geringe Messunsicherheit bei den warmen Granulaten ist zu vernachlässigen, da durch die schnellen Analysen der NIR-Methode gezielt ein LOD im Granulat eingestellt werden kann, der mit einer Messunsicherheit von $\pm 0,1\%$ immer sicher innerhalb der Spezifikationsgrenzen liegen würde.

B) NIR-Methoden zur Bestimmung der Partikelgrößen

Auch bei der NIR-Methodenentwicklung zur Bestimmung der Partikelgrößen von $> 63\ \mu\text{m}$ und $> 100\ \mu\text{m}$ konnten die PLS-Regression und die Testset-Validierung angewendet werden, jedoch im kompletten Kalibrationsbereich und ohne Temperatureinflüsse während der Granulation. Die Spektren wurden nicht mit der voreingestellten internen Streukorrektur des Messmodus` der diffusen Reflexion aufgezeichnet, um alle Basislinienverschiebungen, die durch Streueffekte unterschiedlicher Partikelgrößen hervorgerufen wurden, isoliert zu berücksichtigen. Daher wurden die Spektren nach KM umgewandelt, um weitere chemische Informationen im Spektrum zu reduzieren und die physikalischen Informationen der Partikelgrößen hervorzuheben. Die anschließende PLS-Regression erfolgte dann mit den Messergebnissen der kumulativen Siebe $> 63\ \mu\text{m}$ und $> 100\ \mu\text{m}$ der Laserbeugung, die im Rahmen der Bewertung möglicher Einflussfaktoren und in der darauffolgenden Methodenentwicklung die besten Regressionen ergaben.

Die Definition der Wellenzahlbereiche erfolgte gezielt durch die Herausnahme der charakteristischen spektralen Wasserbereiche, die somit aus der NIR-Methode großzügig entfernt wurden. Die resultierenden NIR-Methoden verbesserten sich und wurden deutlich robuster und präziser, was einen RMSE von 2,54 % für den Kalibrierdatensatz und 3,18 % für die Validierung der Partikelgröße $> 63\ \mu\text{m}$ ergab. Für NIR-Methode der Partikelgröße $> 100\ \mu\text{m}$ betrug der RMSE 3,21 % für den Kalibrierdatensatz und 4,31 % für den Validierungssatz.

Die Präzision der Methoden konnte durch ein praktisches Beispiel einer zeitlich unabhängigen Charge sowie durch die Methodvalidierung bestätigt werden. Der direkte Methodenvergleich im Rahmen der Validierung bestätigt, dass die Messergebnisse beider Methoden am Ende des Sprühprozesses sowie am Ende der Granulation im Spezifikationsbereich vergleichbar sind. Somit ist der Einsatz der Methoden zur informativen Datenerhebung während der Granulation in Echtzeit gegeben und die wichtigen Partikelgrößen können sicher vorhergesagt werden.

Zusätzlich hat die Überprüfung der Robustheit auch gezeigt, dass durch einen anderen Laboranten sowie durch unterschiedliche Produkttemperaturen kein Einfluss zu erwarten ist, da alle Messwerte während der Granulation vergleichbar waren. Der nicht vorhandene Temperatureinfluss bestätigt die

richtige Vorgehensweise in der Methodenentwicklung, da die charakteristischen Wasserbereiche entfernt wurden, die bei der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs einen Temperatureinfluss bestätigten. Da die Vorhersagen sowohl bei warmen als auch bei kalten Granulaten absolut vergleichbar sind, kann eine Beeinflussung durch signifikante Wasserbereiche ausgeschlossen werden. Die maximale Messunsicherheit von $\pm 1,3\%$ im Spezifikationsbereich und von $\pm 2,1\%$ in den Sprühphasen bestätigt zudem, dass die Methode im Vergleich zur Referenzmethode als ausreichend robust und als informativer Prüfpunkt auch als ausreichend präzise bezeichnet werden kann.

C) Optimierung des Granulationsprozesses mithilfe der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs

Im letzten Teil dieser Arbeit konnte die Anwendbarkeit und Implementierung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs bestätigt werden. Hierfür wurden zunächst die im Rahmen der NIR-Datenerhebung angepassten Granulationsprozesse hinsichtlich ihrer Wirtschaftlichkeit sowie unter Berücksichtigung der Spezifikationsanforderungen des LODs bewertet. Die daraus resultierenden angepassten Prozessparameter der Granulation bestätigen eine verbesserte Produktqualität sowie eine Prozesszeitreduzierung. Auf der Grundlage des angepassten und optimierten Rezepts konnten gezielt mit Hilfe der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs, verschiedene LODs nach SPRÜHEN III sowie innerhalb der Endpunktspezifikation der Granulate eingestellt und auf ihr Hydratmischungsverhältnis untersucht werden. In diesem Zusammenhang konnte auch nachgewiesen werden, dass die Auflösungszeit von den im Labor hergestellten reinen NapSo-Hydraten in Abhängigkeit der Hydratstufe sowie von der Temperatur des Mediums beeinflusst wird. Dies diente dazu, die Ergebnisse der quantitativen Hydratphasenbestimmungen bei den Granulaten und Tabletten besser interpretieren zu können. Im $36\text{ }^{\circ}\text{C}$ warmen Puffermedium löst sich das NapSo $\cdot 0\cdot\text{H}_2\text{O}$, NapSo $\cdot 2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Typ II) und NapSo $\cdot 4\cdot\text{H}_2\text{O}$ am besten auf.

Die quantitative Phasenanalyse mit Hilfe der Rietveld-Auswertung bestätigt jedoch, dass alle Granulatchargen vergleichbare Anteile der nachgewiesenen Hydrate enthalten. In den Granulaten ist das NapSo $\cdot 1\cdot\text{H}_2\text{O}$ quantitativ am meisten enthalten. Somit konnte das Ziel, NapSo-Granulate mit einem Hydratgemisch, bestehend nur aus NapSo $\cdot 2\cdot\text{H}_2\text{O}$ und NapSo $\cdot 4\cdot\text{H}_2\text{O}$, mit einem zeitlich angepassten und schonenden Granulationsverfahren herzustellen, nicht erreicht werden.

Trotz des vergleichbaren Hydratmischungsverhältnisses in den Granulaten konnten Unterschiede in der Wirkstofffreisetzung der Granulate festgestellt werden, die auf unterschiedliche Kristallitgrößen des NapSo $\cdot 1\cdot\text{H}_2\text{O}$ zurückzuführen sind. Die unterschiedlichen Kristallitgrößen bestätigten wiederum einen Zusammenhang zu den LODs während der Granulation, indem hohe LODs nach SPRÜHEN III in Kombination mit hohen LODs nach der letzten Trocknungsphase die größten Kristallite bilden und sich im Vergleich zu den kleineren Kristalliten $\leq 366\text{ nm}$ am schlechtesten auflösen.

Neben den unterschiedlichen Freisetzungen beeinflussen die Kristallitgrößen auch die Hydrate in den Tabletten, da die großen Kristallite ≥ 637 nm gegenüber einer HPK von 26 kN ausreichend stabil sind, wohingegen die kleineren Kristallite teilweise zerstört werden. Diese Zerstörung der kleinen Kristallite führt teilweise zu einer hohen amorphen Menge in den Tabletten, die wiederum für ein schlechteres Freisetzungsverhalten verantwortlich ist. Eine zusätzliche Beeinflussung durch andere Hydrate oder Kristallitgrößen konnte qualitativ und quantitativ ausgeschlossen werden, sodass ausschließlich das Auftreten amorpher Anteile in den Tabletten das Freisetzungsverhalten der Tabletten negativ beeinflussen kann. Daraus ergibt sich die Erkenntnis, dass durch ein schonendes und kurzes Granulationsverfahren, in Kombination mit einem LOD > 21 % nach SPRÜHEN III sowie einem LOD nah an der oberen Spezifikationsgrenze nach der letzten Trocknungsphase, das Freisetzungsverhalten der Tabletten positiv beeinflusst werden kann.

Zusätzlich zu dieser Prozessoptimierung der Freisetzung, konnte die Produktqualität durch eine monomodale Partikelgrößenverteilung, die Ausbeute sowie die Prozesszeit verbessert werden, was die Notwendigkeit des Einsatzes der NIRS im Rahmen der PAT-Initiative der FDA und EMA bestätigt.

5. Summary

With the results established in this thesis, we were able to prove that the fluid bed granulation process of NapSo with cellulose, PVP and water can be monitored reliably at line during the granulation as the result of the development of two NIR methods for determining LOD and particle size. Method development and validation were carried out based on the ICH Guideline Q2 and confirmed the validity of forecasts of the parameters and their comparability with the current reference analysis systems. As a result of the use of the NIR method for determining the LOD, various LODs could be specifically set after SPRAYING III and at the end of the last drying phase during fluid bed granulation in order to examine the impact on the granules and their further processing into tablets.

A) NIR method for determining LOD

The NIR method for determining the LOD of NapSo granules during granulation was developed using the state-of-the-art and progressive multivariate data analysis - PLS regression, which was combined with the test set validation. Depending on the different LODs in the granules, the spectral data correlated very well with the reference values; however, they differed in the individual process phases of granulation. Since the LOD in NapSo is connected with the development of different hydrate stages, there were restrictions in the applicability of the methods during method development. This is due to influence on the spectral data since, in addition to the LODs, the structural difference in the hydrates could also be seen in the spectra. Within the NIR spectrum, these structural differences are defined by characteristic peaks which are additionally impacted by the temperature effects of the granules during granulation. The restriction of the calibration range of the method connected with it led to a situation in which all LODs < 12 % from SPRAYING I could not be covered and taken into account in the NIR method. Since, however, reliable forecasts of the LOD after SPRAYING III as well as after the last drying phase are decisive for granulation and the forecasts are used as information in the remaining spraying and drying phases, the exclusion of the < 12 % range in SPRAYING I can be neglected.

Further influencing factors taken into account are the constantly changing product temperatures, which were recorded from 24 – 48 °C in intervals of 3 °C using this method, as well as the base line shifts of the different particle sizes.

The MSC application in the pre-selected spectral ranges permitted the reduction and/or exclusion of the defined influencing factors in combination with the 1st derivation as spectral data preparation. The spectral ranges considered in the NIR method comprise the first harmonic vibrations and vibrational combinations of water and of the OH group. The spectral ranges < 4600 cm⁻¹ and > 9200 cm⁻¹ were removed since, in part, no information or spectral noise was discernible in these ranges. The resulting

quality of the NIR method showed an RMSE of 0.26 % for the calibration dataset and of 0.27 % for the validation dataset.

The final validation of the resulting NIR method for determining the LOD confirmed the robustness, precision and linearity compared with the current reference method, the thermogravimetric determination of LOD. Measurement uncertainty compared with the reference method is only ± 0.1 % and increases to ± 0.2 % in measuring of cold granules. In spite of the fact that the precision of forecasts is influenced by different temperatures, comparability with the reference method is ensured since the at-line determination is effected in real time and, as a result, the granules are measured immediately after they are removed from the granulator and in a warm state. The low measurement uncertainty in the warm granules can also be neglected, since, as a result of the fast analyses using the NIR methods, a LOD, which would always lie well within the specification limits with a measurement uncertainty of ± 0.1 %, can be established specifically in the granules.

B) NIR methods for determining particle sizes

In the NIR method development for the determination of particle sizes of $> 63 \mu\text{m}$ and $> 100 \mu\text{m}$, PLS regression and test set validation were also used. However, the two datasets were not comparable with the datasets of the NIR method for determining LOD, since this time, the full calibration range of granulation was taken into account, while temperature influences during granulation were not considered. Another important difference was already found in NIR data collection, since the spectra were not recorded using the pre-set internal scatter correction of the measurement mode of the diffuse reflection. This pre-setting of the NIR-method was used to determine the LOD; however, here it was used to reduce the base line shifts caused by scatter effects. For the NIR method for the determination of the particle size, all scatter effects resulting from a base line shift in the spectrum had to be shown and considered in isolation, if possible. Therefore, the spectra were considered according to Kubelka-Munk in order to reduce chemical information in the spectrum and emphasise the physical information of the particle sizes. The subsequent PLS regression was then carried out with the measurement results of the cumulative $> 63 \mu\text{m}$ and $> 100 \mu\text{m}$ screens of laser diffraction which provided the best regressions in the framework of the preliminary test and during subsequent method development.

The wave number ranges were specifically defined by removing the characteristic spectral water ranges which were comprehensively removed using the NIR method, as a result. Ultimately, only those spectral ranges which showed comparable base line shifts in both wet and dried granules were selected. The resulting NIR methods improved and became significantly more robust and precise which resulted in an RMSE of 2.54 % for the calibration dataset and of 3.18 % for the validation of the particle size of $> 63 \mu\text{m}$. The RSME of the $> 100 \mu\text{m}$ NIR-method was 3.21 % for the calibration dataset and 4.31 % for the validation dataset.

The methods' precision could be confirmed with the help of a practical example of a time-independent batch as well as through the validation of the method. The direct comparison of the methods in the framework of validation confirmed that the measurement results of both methods at the end of the spraying process and at the end of granulation are comparable within the specification range. As a result, the use of the methods for informative data collection during granulation is ensured in real time and the important particle sizes can be predicted reliably.

In addition, the robustness review has also shown that using another laboratory technician and different product temperatures would not be expected to have any impact since all measured values during granulation were comparable. The absence of any temperature influence confirms the correct approach in method development since the characteristic water ranges, which had confirmed the influence of temperatures in the NIR method for determining the LOD, were removed. Since the forecasts were absolutely comparable in both warm and cold granules, any impact by significant water ranges can be excluded. Moreover, the maximum measurement uncertainty of $\pm 1.3\%$ within the specification range and of $\pm 2.1\%$ in the spraying phases also confirmed that, compared with the reference method, the method can be referred as being sufficiently robust and sufficiently precise as an informative test point.

C) Optimisation of the granulation process with the help of the NIR method for determining LOD

In the last part of this thesis, the applicability and implementation of the NIR method for determining LOD was confirmed. The granulation processes adjusted in the framework of NIR data collection were evaluated in terms of their profitability and under consideration of the LOD specification requirements. The resulting adjusted granulation process parameters confirmed an improved product quality as well as process time reduction. On the basis of the adjusted and optimized formulation, various LODs after SPRAYING III as well as within the end point specification were specifically set with the help of the NIR method for determining LOD. The aim was to show that the different LODs can be used to change the NapSo hydrate mixture ratios in the granules. In this context, it could be proven that the dissolution time of the pure NapSo hydrates produced in a laboratory scale can be influenced depending on the hydrated stage as well as the medium temperature. This helps to interpret the results of the quantitative hydrate phase analysis in the granules and tablets. In the 36 °C buffer medium NapSo*0*H₂O, NapSo*2*H₂O (Type II) and NapSo*4*H₂O showed the best dissolution behavior.

However, with the help of the Rietveld analysis, quantitative phase analysis confirmed that all granule batches contain comparable shares of the verified hydrates. NapSo monohydrates accounted for the highest quantitative share in the granules. In spite of the comparable hydrate mixture ratios in the granules, differences in the dissolution of the active ingredient in the granules, which were due to the

different crystallite sizes of the NapSo monohydrates, were found. The different crystallite sizes confirmed a connection with the LODs during granulation with high LODs after SPRAYING III in combination with high LODs after the last drying phase forming the biggest crystallites and dissolving worst in comparison with the smaller crystallites ≤ 366 nm.

In addition to the different dissolution rates, the crystallite sizes also impacted the hydrates in the tablets since the big crystallites of ≥ 637 nm were sufficiently stable with regard to main compression forces of 26 kN, while the smaller crystallites were partly destroyed. In part, this destruction of the smaller crystallites led to a high amorphous quantity in the tablets, which were responsible for the worse dissolution characteristics. Any additional influence by other hydrates or crystallite sizes was excluded in terms of both quality and quantity, which means that the presence of amorphous components in the tablets alone can adversely influence the dissolution characteristics of the tablets. In summary, it could be established that a gentle and short granulation procedure in combination with a LOD of > 21 % after SPRAYING III and a LOD close to the specification limit after the last drying procedure can have a positive influence on the dissolution characteristics of the tablets.

In addition to this process optimisation of the dissolution, the product quality was improved by a monomodal particle size distribution, the yield as well as the process time which confirmed the need for the use of NIRS in the framework of the FDA and EMA PAT initiative.

6. Ausblick

Bezugnehmend auf die in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse konnten bereits in einer früheren Publikation [28] sowie im Kapitel 3.2.2 mit der Abbildung 14 die unterschiedlichen Kristallstrukturen der NapSo-Hydrate mit Hilfe der multivariaten Datenanalyse der NIR-Spektren unterschieden und nachgewiesen werden. Neben dem qualitativen Nachweis konnte auch ein quantitativer Nachweis erbracht werden, indem eine 1 : 1 (w/w) Mischung von $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ hergestellt und mittels NIRS vermessen wurde. Das Mischungsspektrum bestätigt das Vorliegen der charakteristischen Peaks der Reinphasen, jedoch mit veränderten Absorbanzeinheiten, was auf einen anderen bzw. niedrigeren Gehalt hindeuten würde. Anhand dieser Erkenntnisse besteht die Möglichkeit, mithilfe der multivariaten Datenanalyse der NIR-Spektren eine qualitative sowie quantitative NIR-Methode zur NapSo-Hydratbestimmung zu entwickeln. Als ideale Referenzmethode würden sich die XRPD-Analysen, die bisher am häufigsten für die quantitative Hydratphasenanalyse verwendet wurden, sehr gut eignen. Trotz der hohen Genauigkeit dieser Methode, hat sich die XRPD aufgrund des hohen zeitlichen und finanziellen Aufwands nicht durchgesetzt, was möglicherweise auch damit zu tun haben kann, dass die Wichtigkeit sowie die Eigenschaften und das damit verbundene technologische Verhalten der NapSo-Hydrate bisher nicht bekannt war. Da jedoch im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesen werden konnte, dass die Beeinflussung der NapSo-Hydrate für die technologische Performance sowie die daraus resultierende Qualität des Produkts maßgeblich bestimmend ist, muss die Möglichkeit gegeben sein, die NapSo-Hydrate qualitativ und quantitativ schnell analysieren zu können. Dafür eignet sich die NIRS, da eine NIR-Methode ergänzend zu der in dieser Arbeit entwickelten NIR-Methode zur Bestimmung des LODs ein weiterer Fortschritt zur Echtzeitüberwachung und Optimierung des Granulationsprozesses bedeutet. Eine Fortsetzung für die NIR-Methodenentwicklung zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von NapSo-Hydraten ist daher möglich.

Die Entwicklung dieser Methode könnte neben der Anwendung bei Granulaten auch auf Tabletten sowie auf lackierte Tabletten ausgeweitet werden, da zusätzlich zu den in dieser Arbeit veröffentlichten Ergebnissen auch gezeigt werden konnte, dass die Wirkstofffreisetzung durch die Lackierung mit einem blauen Opadry Schmuck- und Schlucklack nochmals verbessert werden kann.

Es ist denkbar, dass diese positive Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung ebenfalls durch die NapSo-Hydrate verursacht wird, da die Beeinflussung durch Feuchtigkeit und Temperatur gegeben ist. Um dies nachzuweisen, sind weitere Untersuchungen im Rahmen der Hydratbeeinflussung während des Coatings von NapSo-haltigen Tabletten notwendig, um auch den Verarbeitungsprozess des Coatings von NapSo noch besser zu verstehen. Somit ergibt sich erneut eine zweigeteilte Untersuchung, die zum einen die analytische NIR-Methodenentwicklung und zum anderen die Beeinflussung der technologischen Performance von NapSo während des Coatings von Tabletten beinhalten würde.

7. Anhang

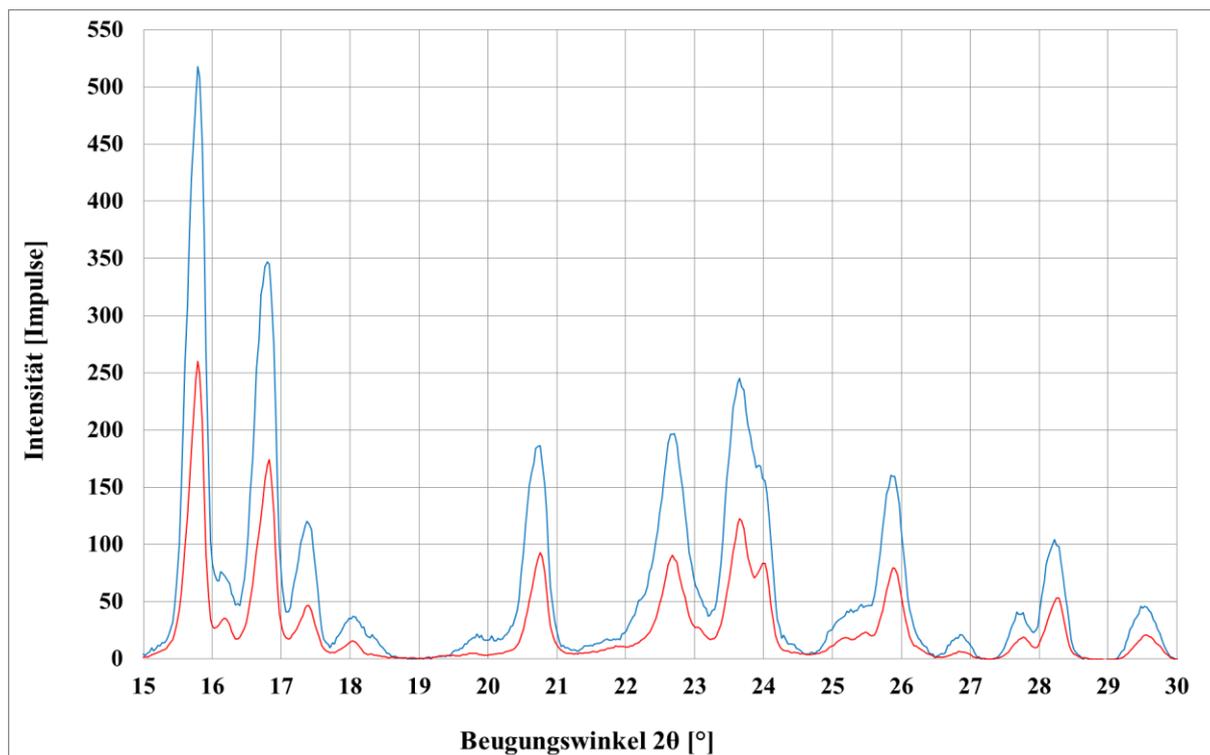


Abbildung-A 1: XRPD-Diffraktogramme vom NapSo-Granulat **nicht vorbehandelt** und mit Mörser und Pistill **zerkleinert** – Beugungswinkel von 15 – 30 2θ [°].

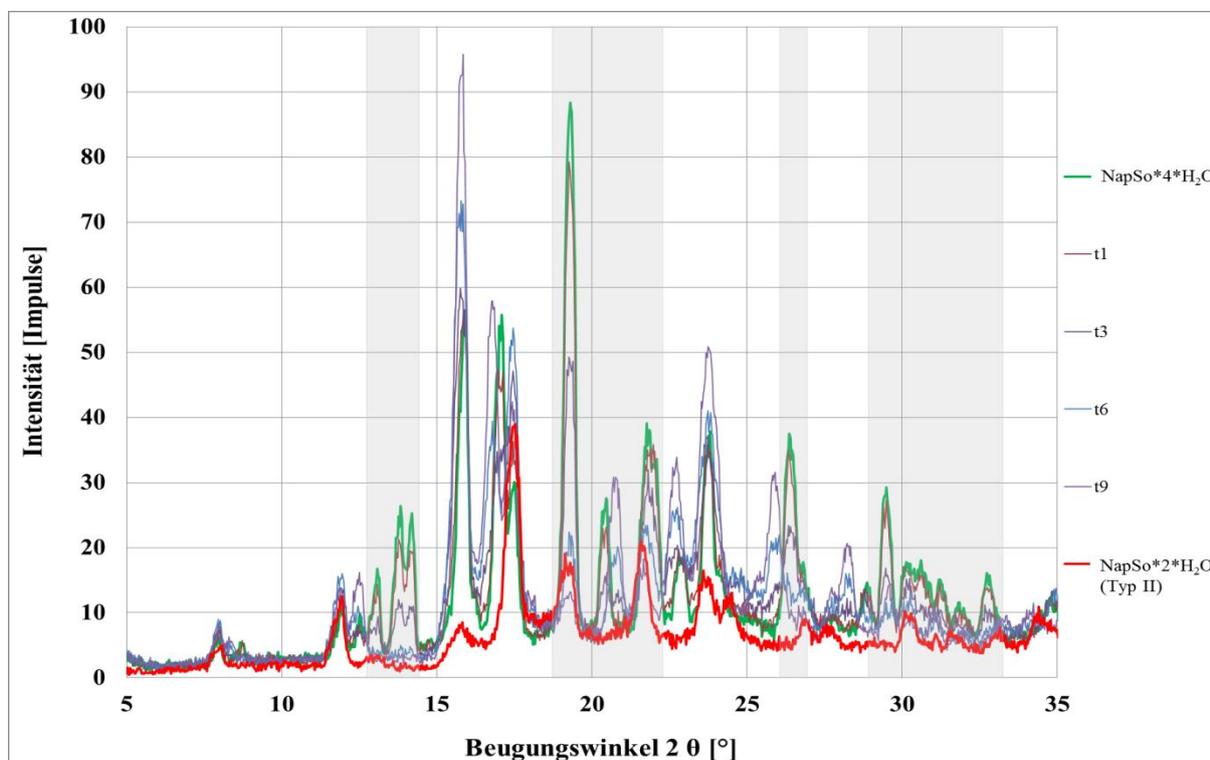


Abbildung-A 2: XRPD-Diffraktogramme des $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ über den zeitlichen Verlauf und die damit verbundene Zunahme von $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II.

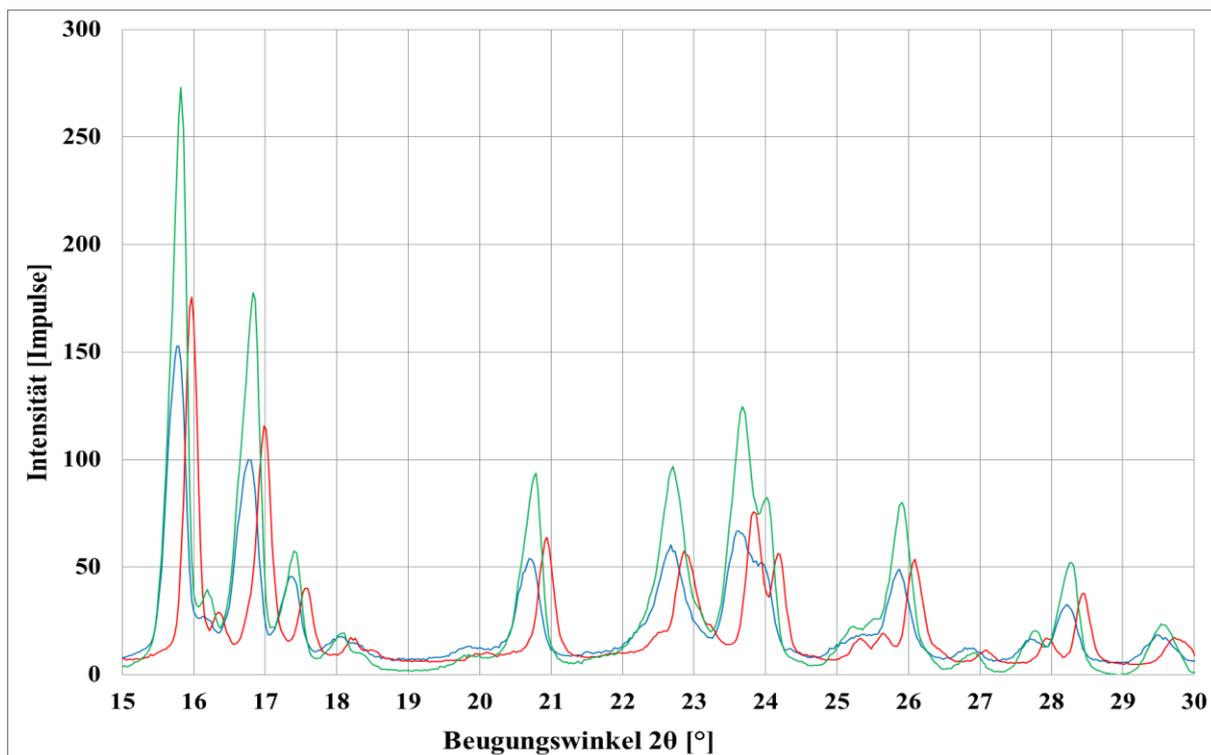


Abbildung-A 3: XRPD-Diffraktogramme eines NapSo-Granulats, vermessen mit unterschiedlichen Probenhaltern (1) Granulat, vertiefter Probenhalter; (2) gemörstertes Granulat, mit Si, ohne Vertiefung; (3) gemörstertes Granulat, mit Si, vertieft.

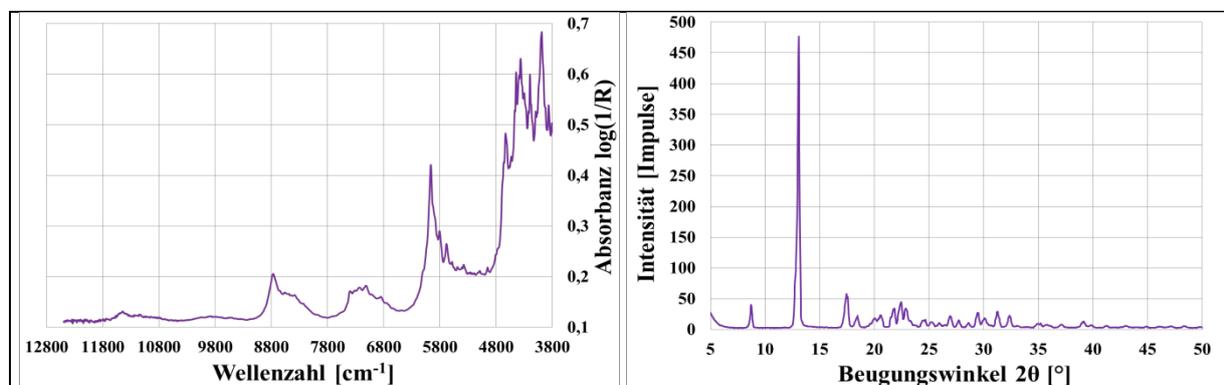


Abbildung-A 4: Kommerzielles und getrocknetes NapSo, dargestellt im MSC-vorbehandelten NIR-Spektrum (links) und im XRPD-Diffraktogramm (rechts).

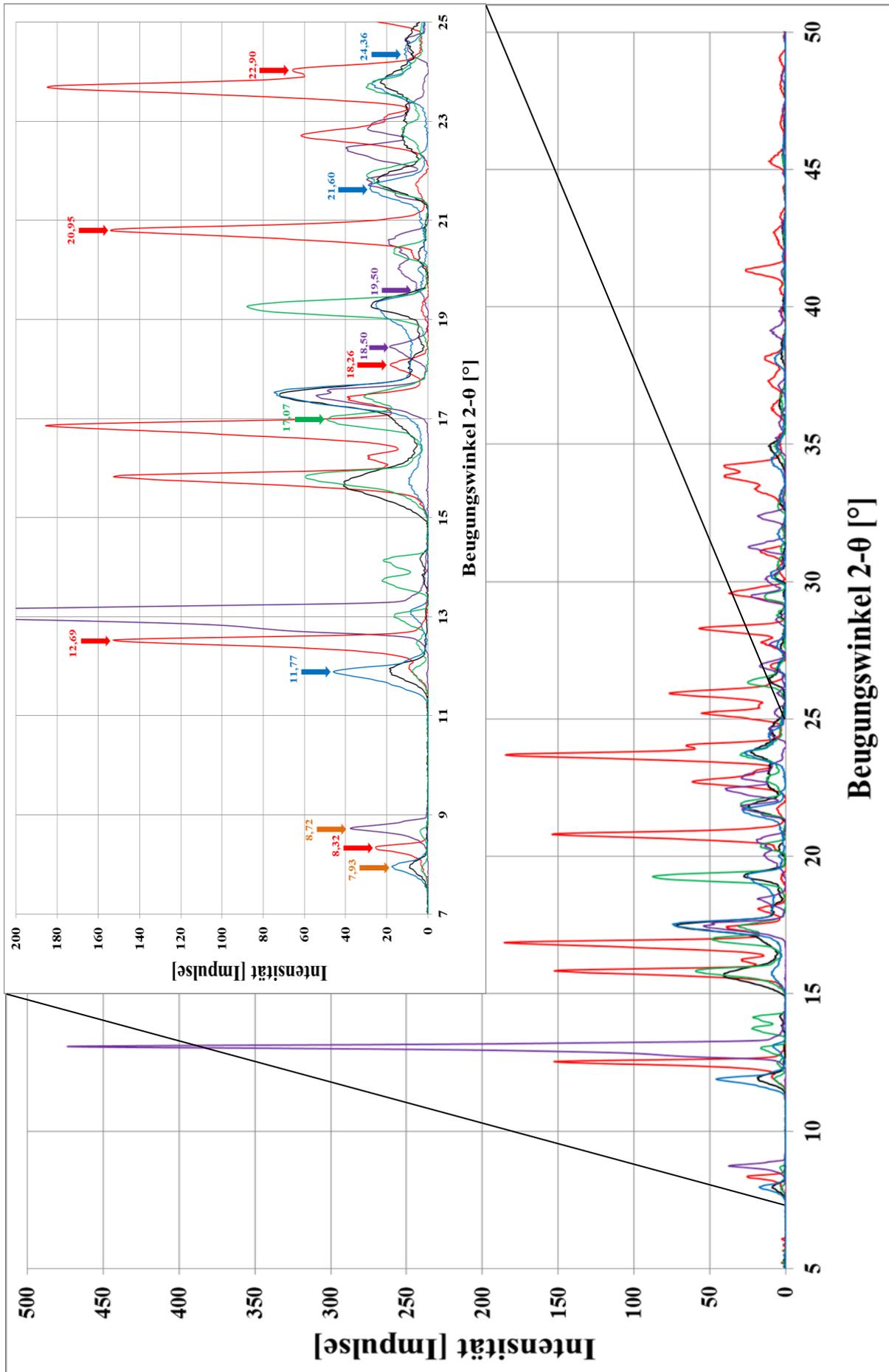


Abbildung-A 5: XRPD-Diffraktogramm von $\text{NapSo} \cdot 0 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NapSo} \cdot 1 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ I, $\text{NapSo} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Typ II, $\text{NapSo} \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

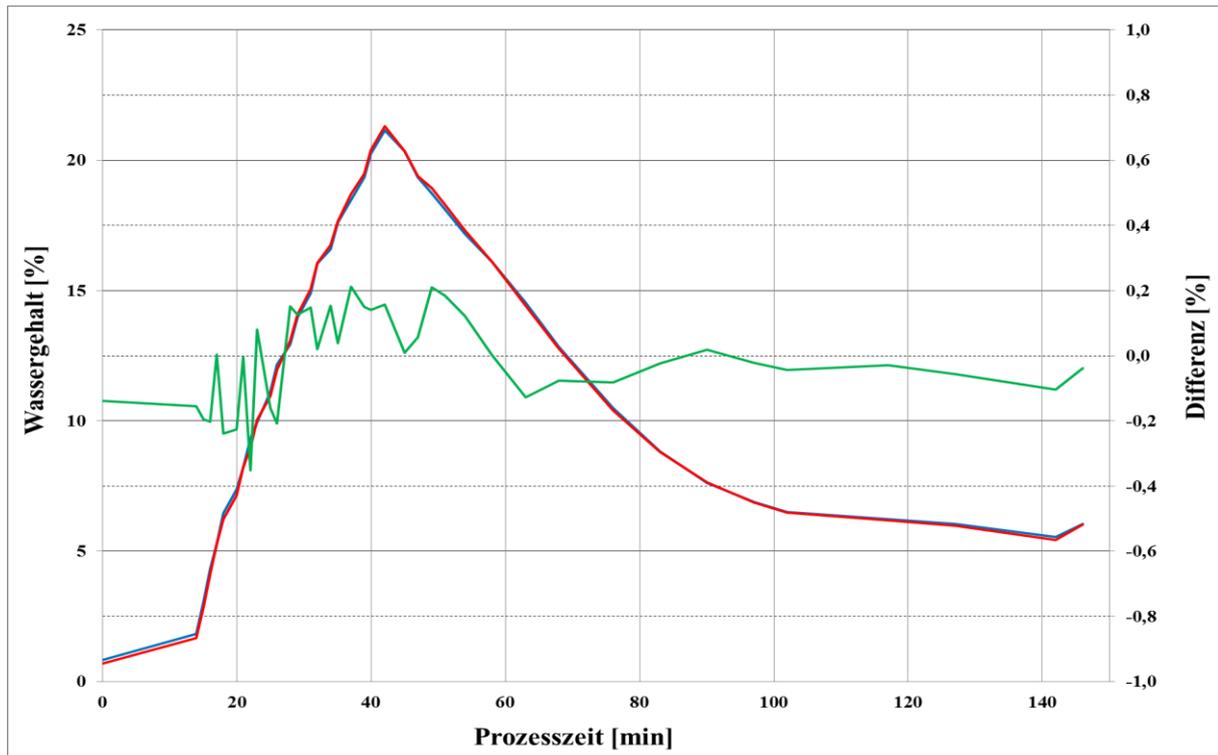


Abbildung-A 6: Referenzanalytische Betrachtung der Wassergehalte, bestimmt mit der **Karl-Fischer-Titration** und der **thermogravimetrischen Bestimmung**, inklusive der **Differenzen** beider Messwerte.

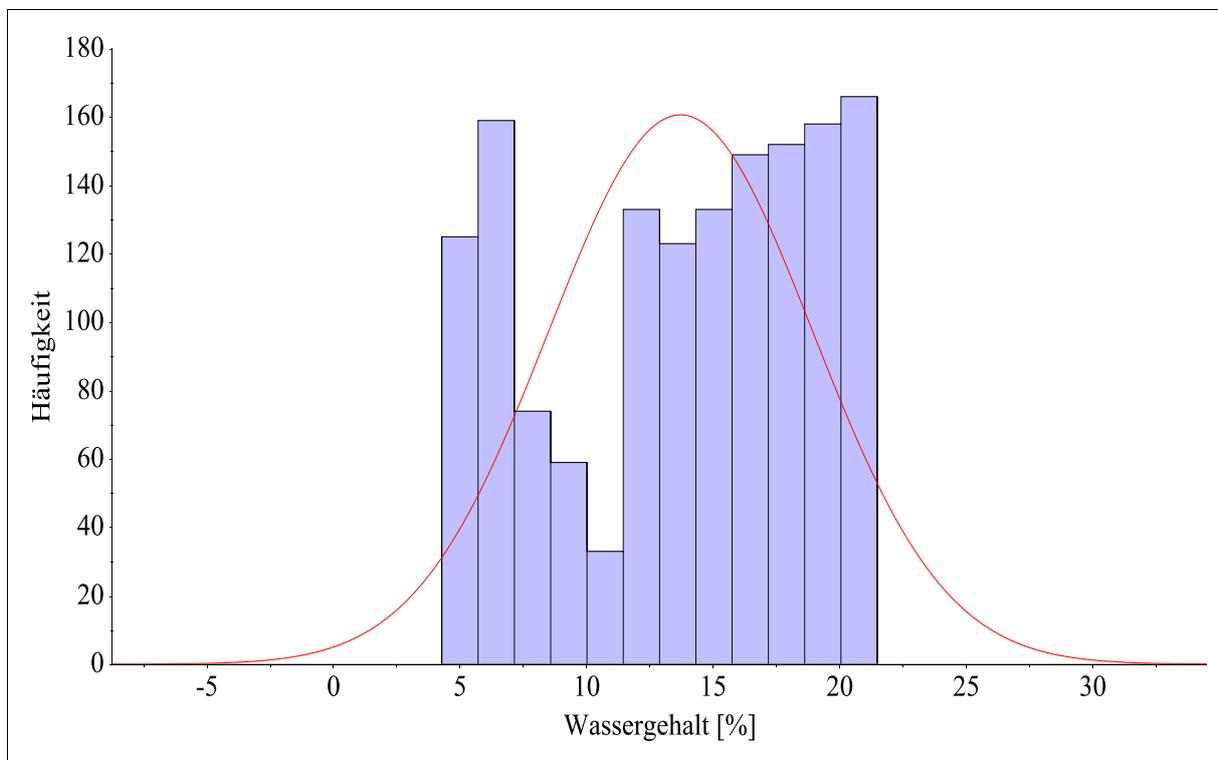


Abbildung-A 7: Histogramm Plot zur Darstellung der Gleichverteilung (Balken) und Normalverteilung (Kurve) aller Referenzwerte der LODs.

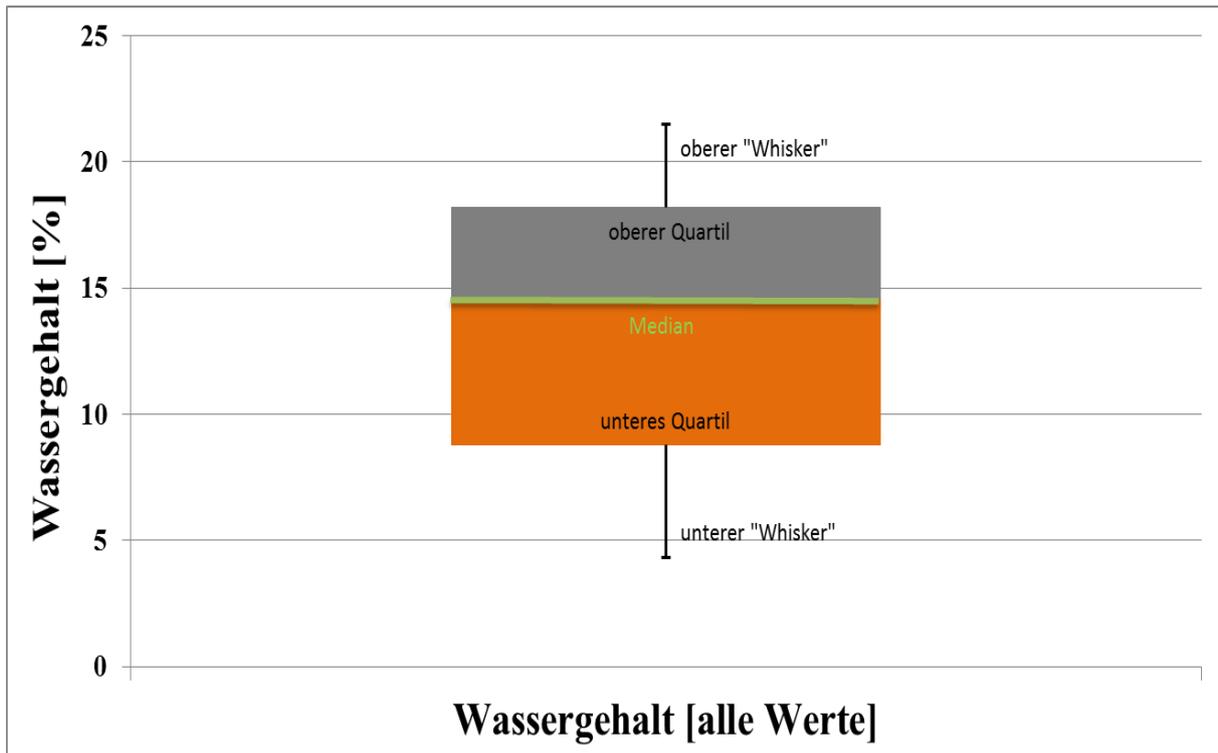


Abbildung-A 8: Box-Plot für den Wassergehalt als Referenzwert und Zielgröße der NIR-Methode.

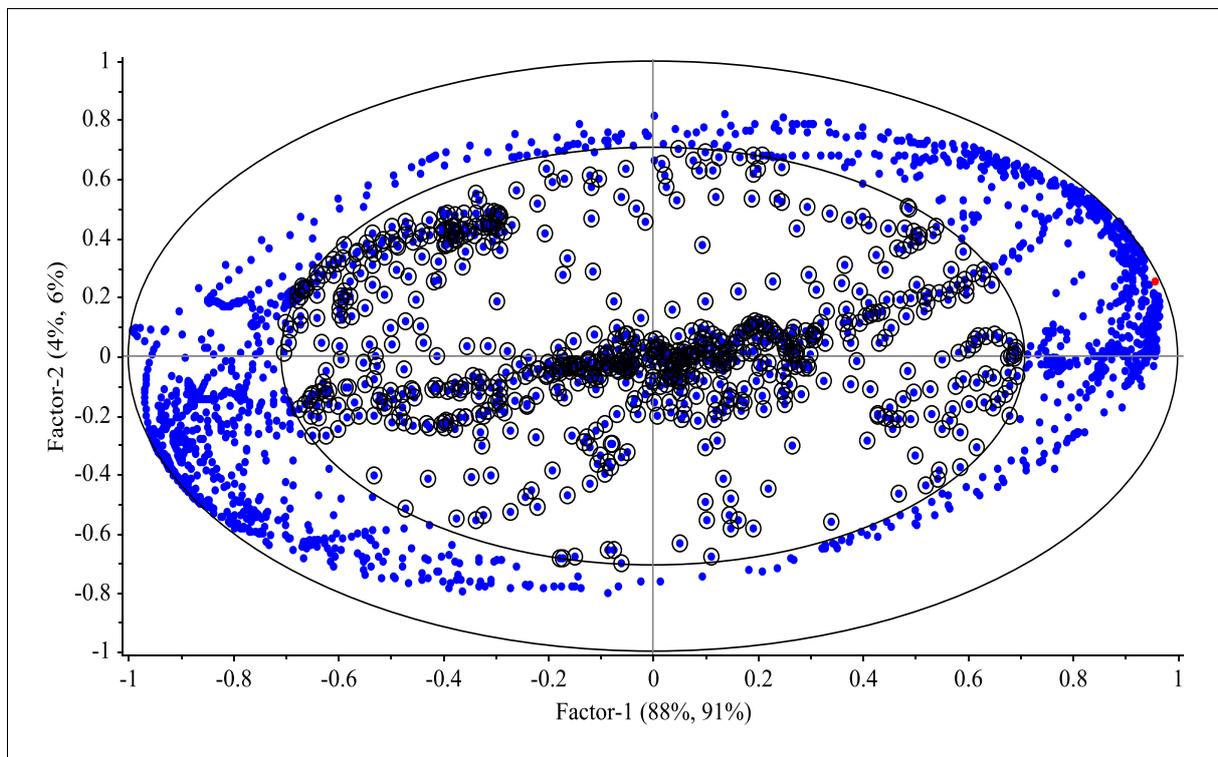


Abbildung-A 9: Korrelations-Loadings-Plot mit allen markierten Daten, die eine Korrelation geringer als 50 % auf den Faktoren-1 und -2 der NM-NIR-Wassergehaltsmethode zeigen.

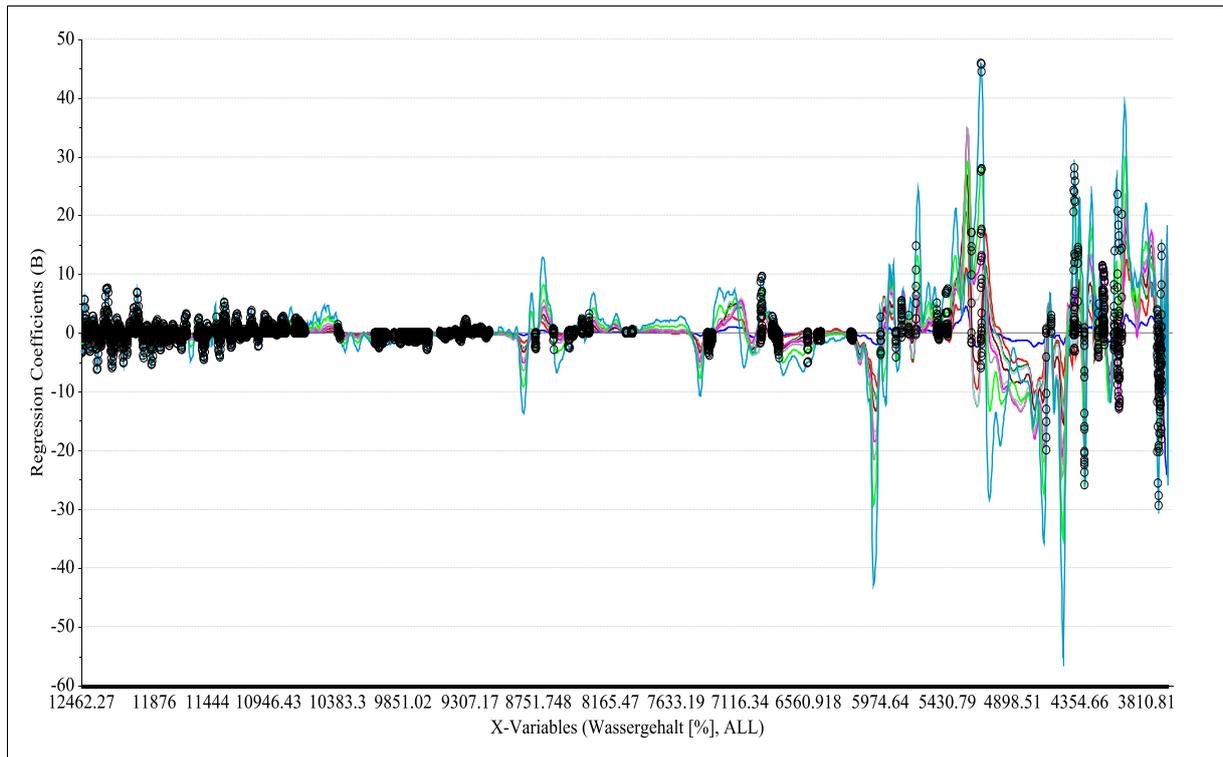


Abbildung-A 10: Markierte Regressionskoeffizienten, die durch die Markierung der Korrelations-Loadings der Abbildung-A 9 hervorgerufen wurden.

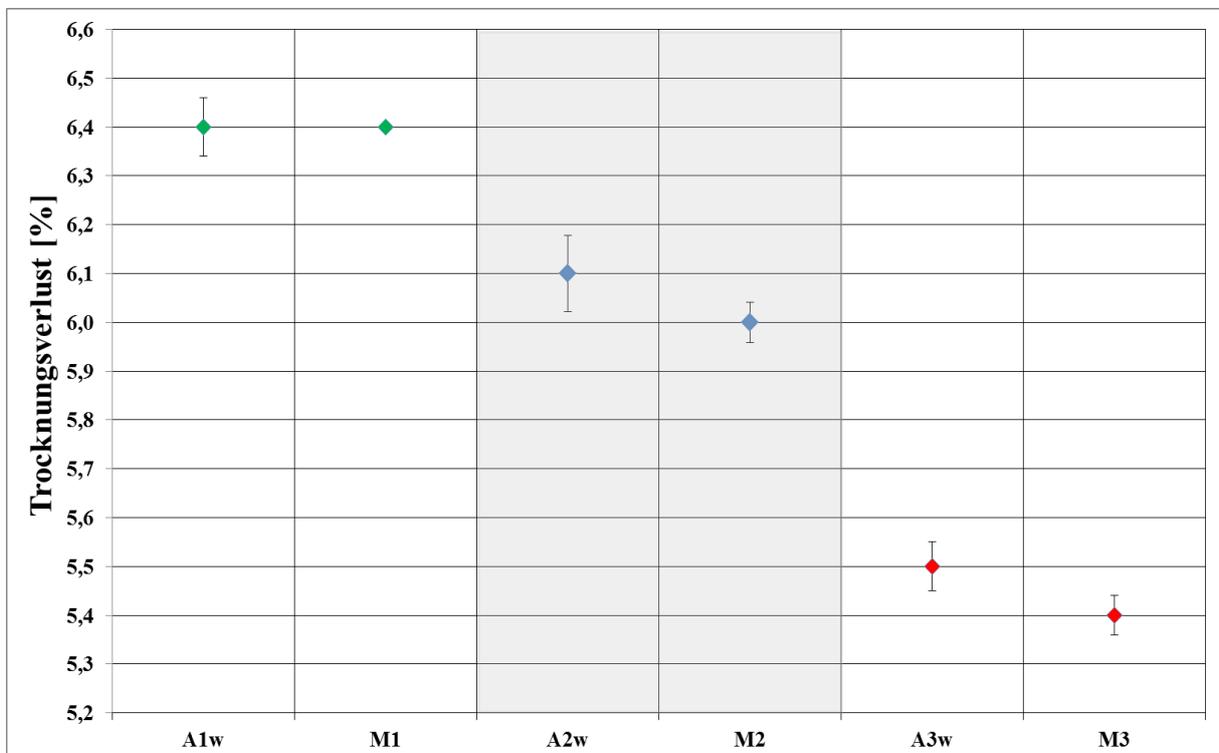


Abbildung-A 11: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der NIR (AXw)- und Referenzmethode (MX).

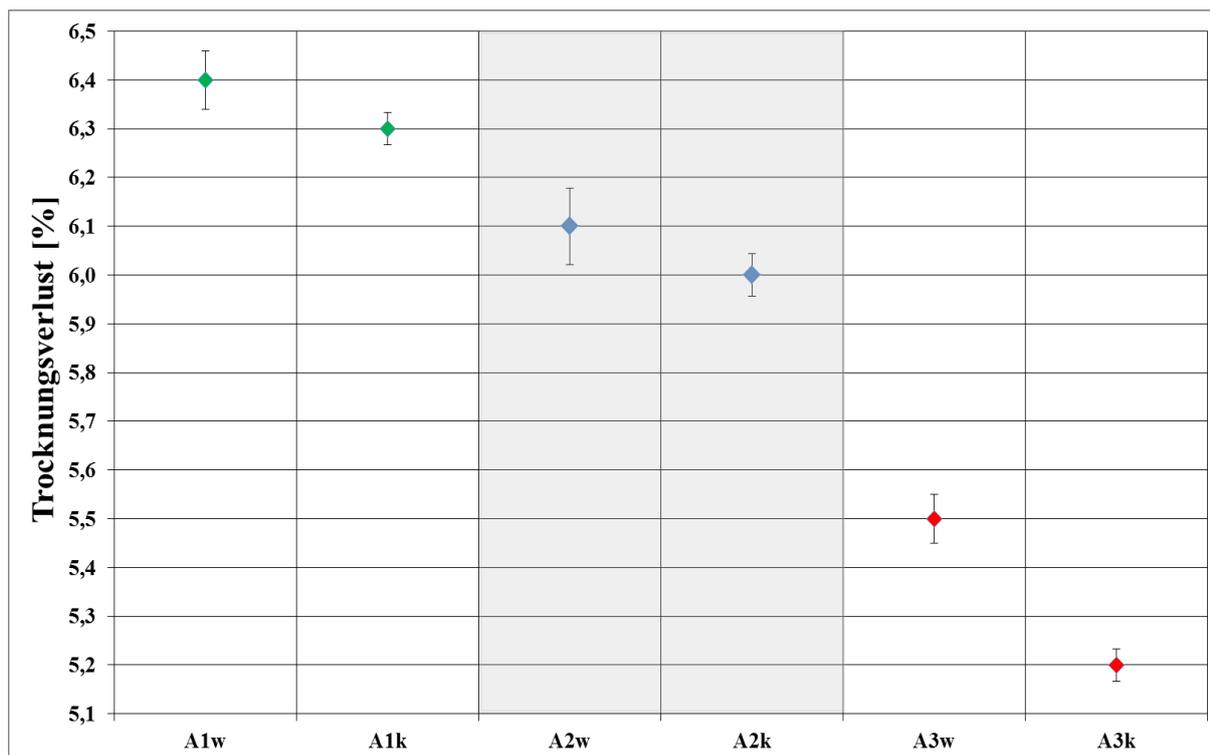


Abbildung-A 12: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Vorhersagen der NIR-Methode zwischen warmen (AXw) und kalten Granulaten (AXk) des Laboranten A.

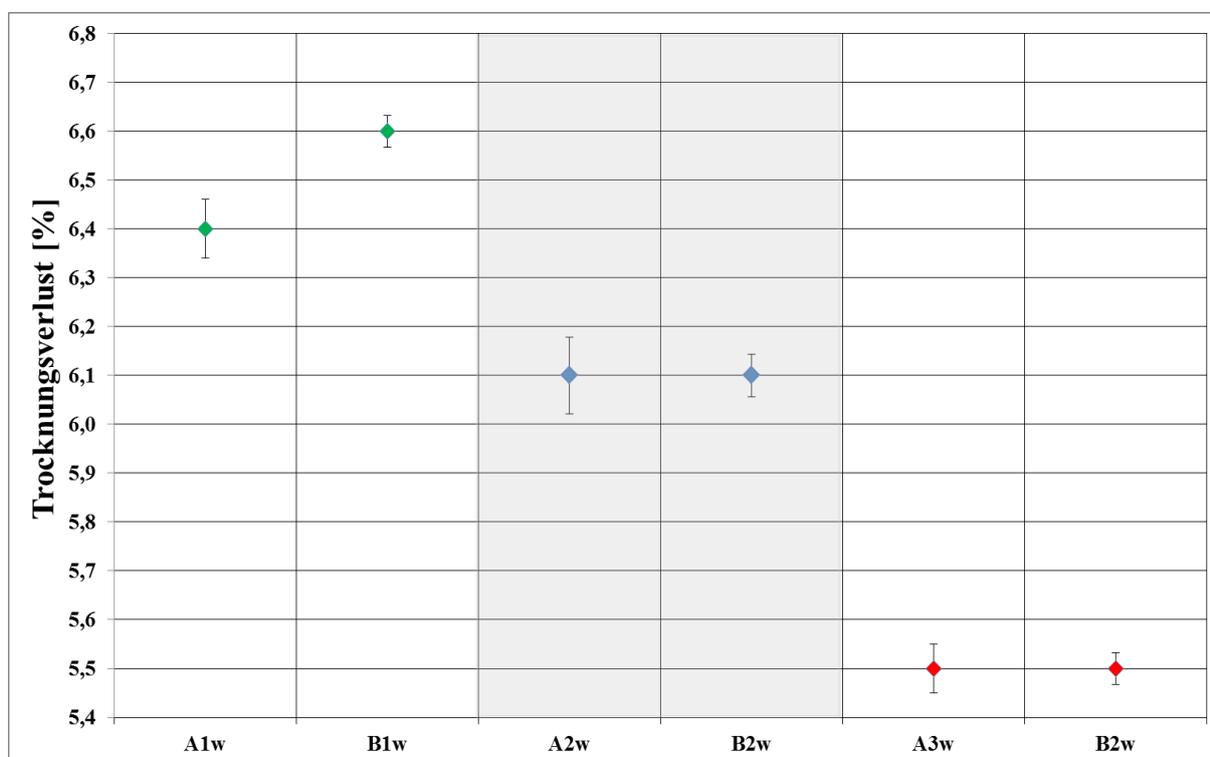


Abbildung-A 13: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Vorhersagen der NIR-Methode zwischen Laborant A (AXw) und Laborant B (BXk), gemessen mit warmen Granulaten.

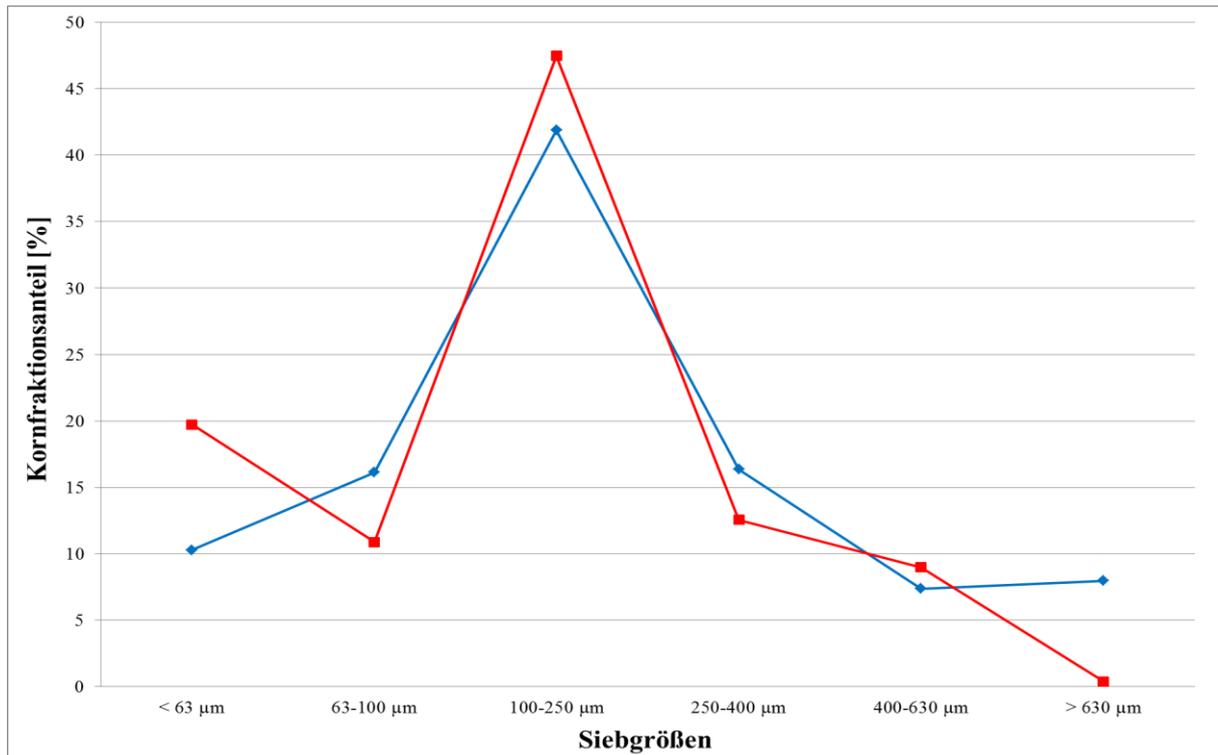


Abbildung-A 14: Partikelgrößenverteilung einer zufälligen Charge NapSo-Granulat, bestimmt mittels **Siebturmanalyse** und **Laserbeugung**.

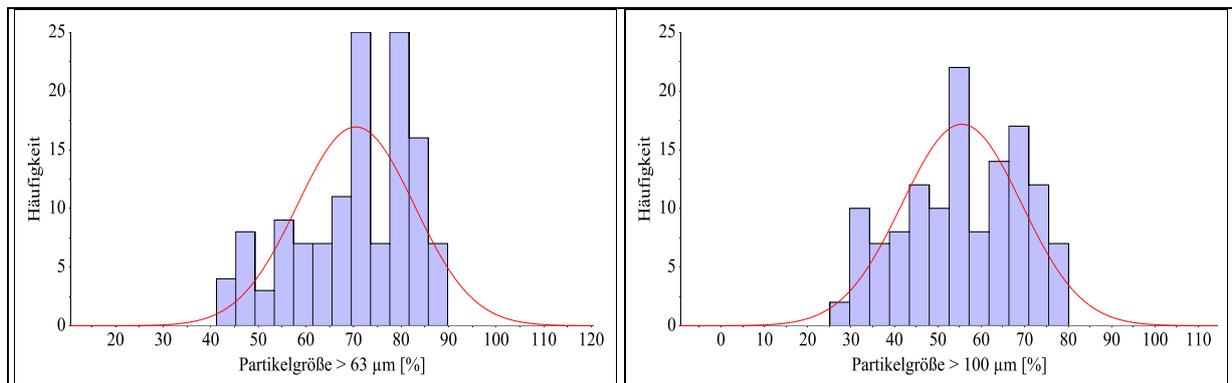


Abbildung-A 15: Histogramm-Plots zur Überprüfung der Gleichverteilung aller Referenzwerte der $> 63 \mu\text{m}$ und $> 100 \mu\text{m}$ Partikelgrößen.

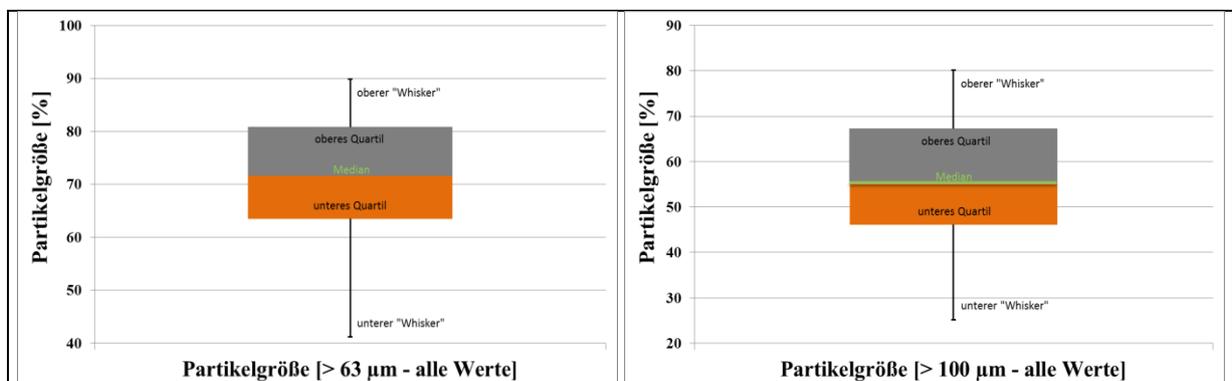


Abbildung-A 16: Box-Plots für die Partikelgrößen $> 63 \mu\text{m}$ (links) und $> 100 \mu\text{m}$ (rechts) als Referenzwerte und Zielgrößen der NIR-Methoden.

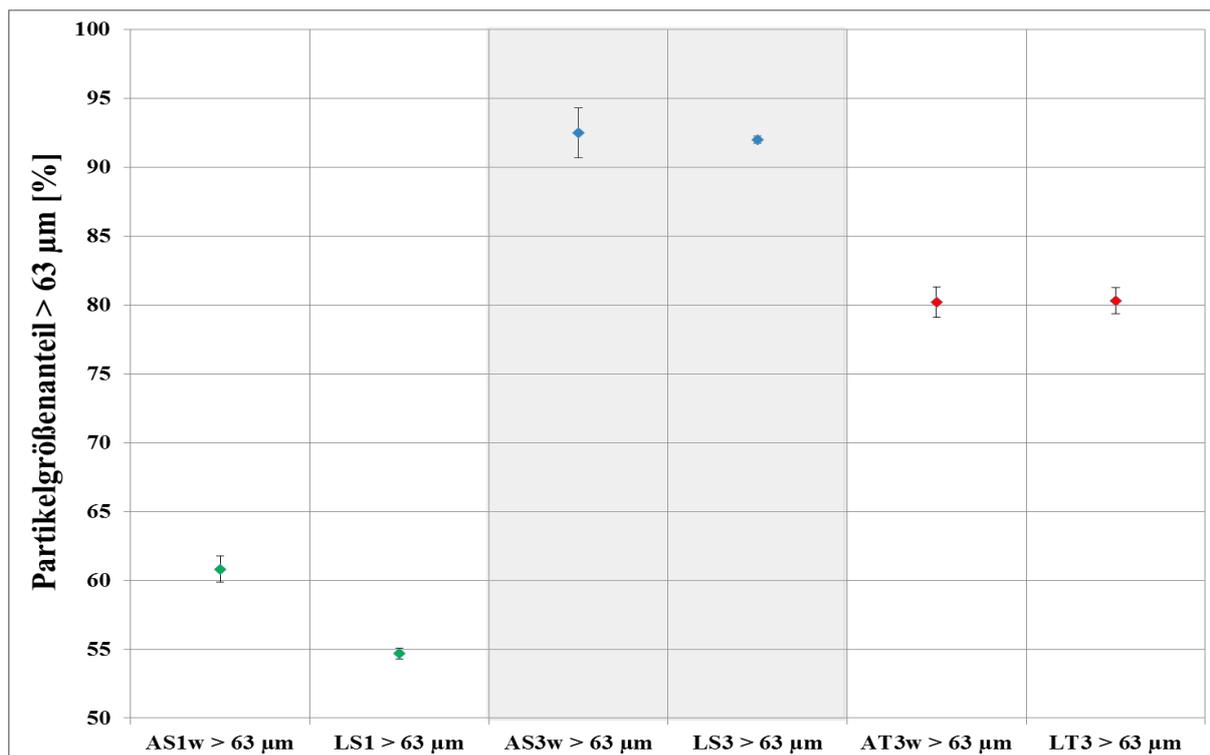


Abbildung-A 17: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der NIR (AXw) und Referenzmethode (LX).

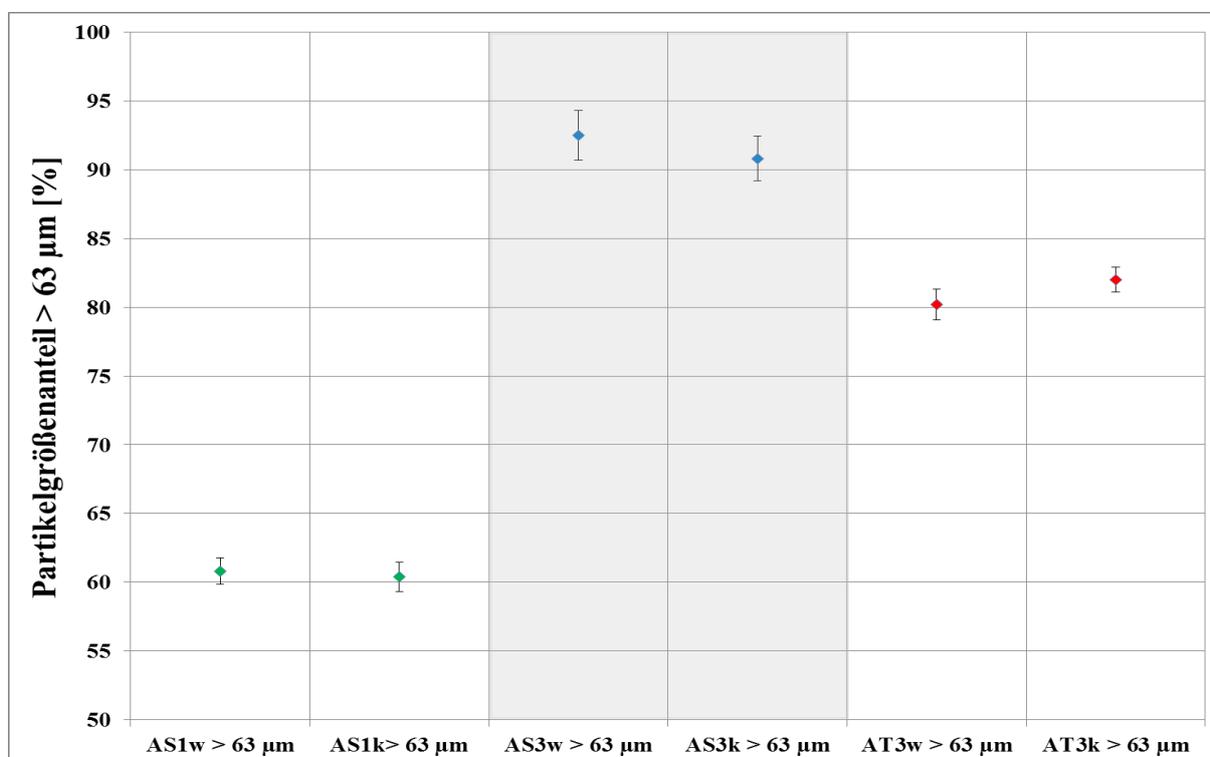


Abbildung-A 18: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Vorhersagen der NIR-Methode zwischen warmen (AXw) und kalten Granulaten (AXk) des Laboranten A.

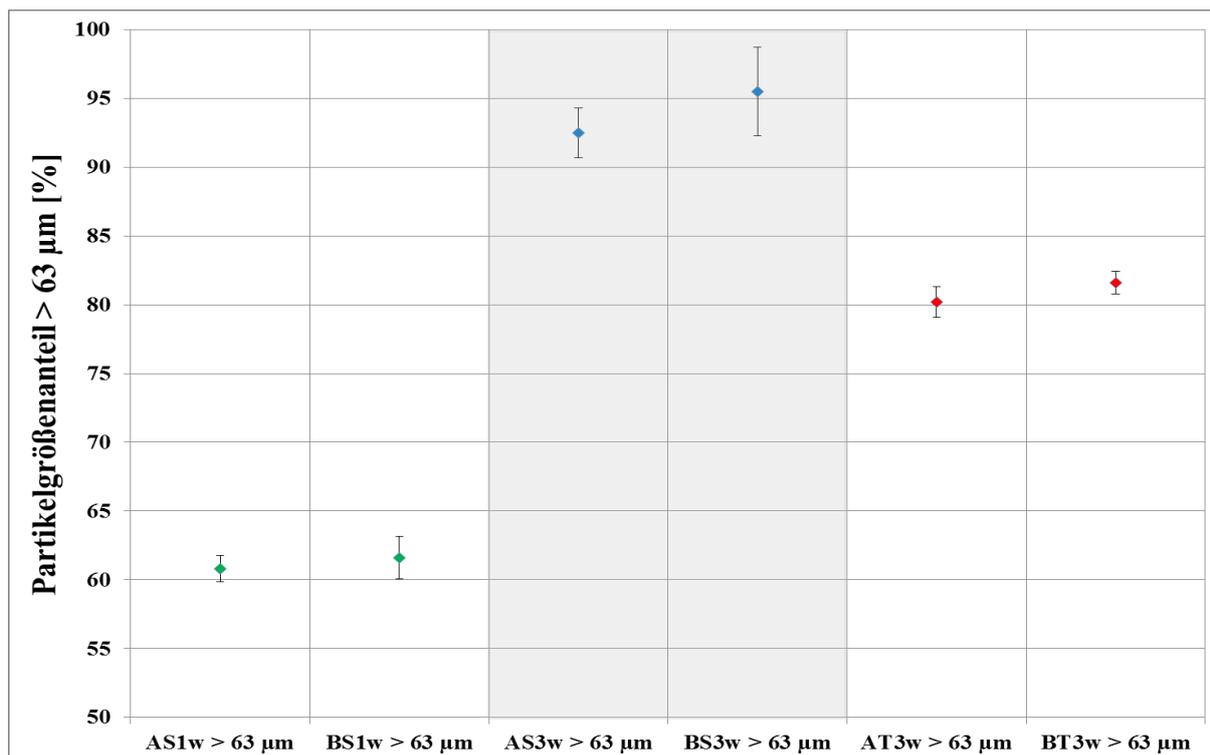


Abbildung-A 19: Vergleichende Darstellung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Vorhersagen der NIR-Methode zwischen Laborant A (AXw) und Laborant B (BXk), gemessen mit warmen Granulaten.

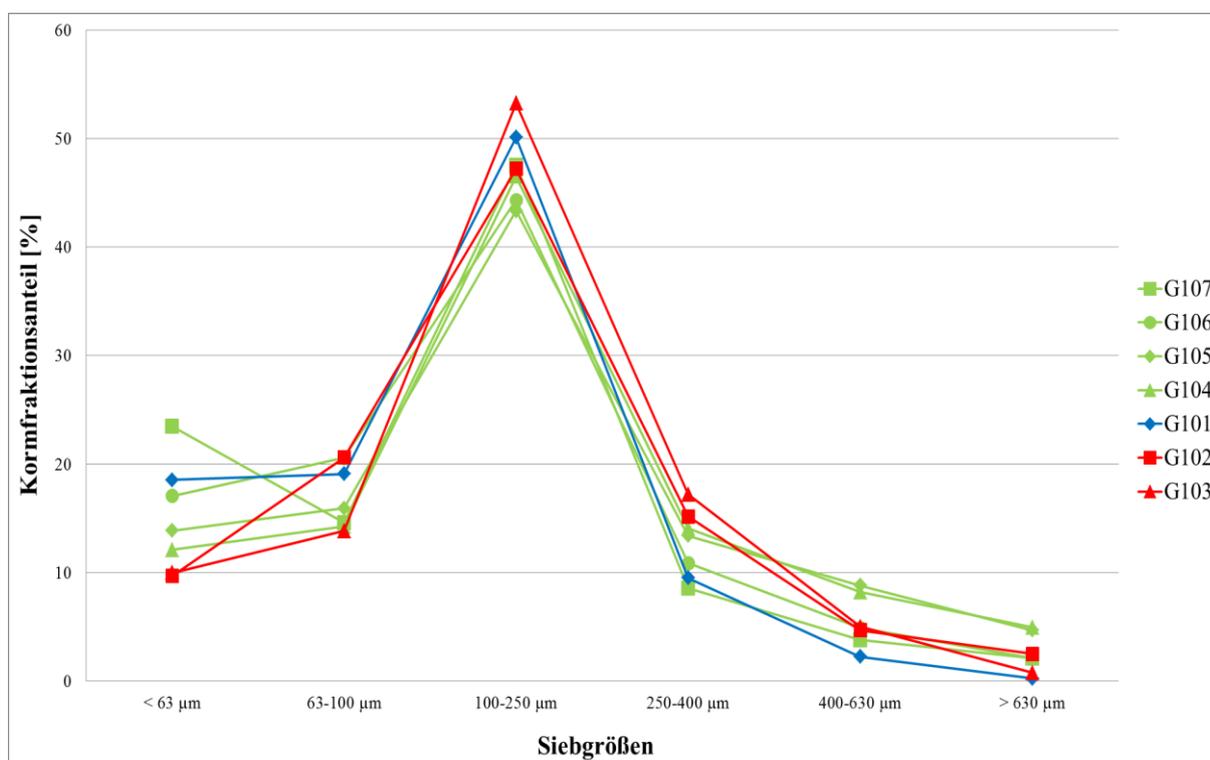


Abbildung-A 20: Partikelgrößenverteilungen der NapSo-Granulate aus Tabelle 35, bestimmt mittels Siebturm und Rüttelsieb.

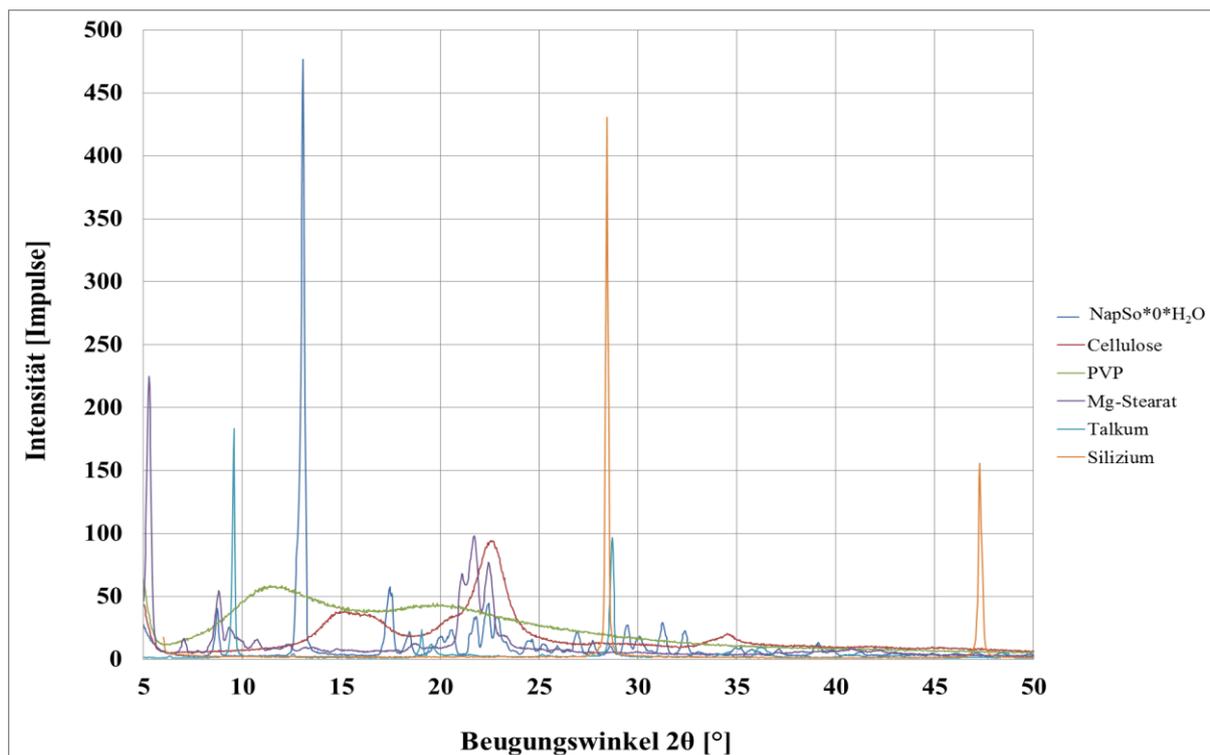


Abbildung-A 21: XRPD-Diffraktogramme von den in den Granulaten und Tabletten verwendeten Einsatzstoffen.

Probe	Spezifikation > 6 % Ergebnis (A1w) [%]	Spezifikation 6 % Ergebnis (A2w) [%]	Spezifikation < 6 % Ergebnis (A3w) [%]
1	6,5	6,0	5,5
2	6,3	6,1	5,5
3	6,4	6,3	5,6
4	6,4	6,1	5,5
5	6,4	6,1	5,4
6	6,5	6,1	5,5
Mittelwert	6,4	6,1	5,5
Standardabweichung	0,075	0,098	0,063
Variationskoeffizient ($\leq 2,0\%$)	1,2	1,6	1,2
Messunsicherheit	6,40 \pm 0,03	6,1 \pm 0,04	5,5 \pm 0,03
Vertrauensbereich (P = 0,95)	6,34 – 6,46	6,02 – 6,18	5,45 – 5,55
Korrelationskoeffizient	0,997		
Steigung – R ²	0,994		

Tabelle-A 1: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs durch die Bewertung der Wiederholpräzision, Linearität und Robustheit mit warmen Granulaten vom Laborant A (AXw), entnommen während der Granulation.

Probe	Spezifikation > 6 % Ergebnis (M1) [%]	Spezifikation 6 % Ergebnis (M2) [%]	Spezifikation < 6 % Ergebnis (M3) [%]
1	6,4	6,0	5,3
2	6,4	6,0	5,3
3	6,4	6,0	5,4
4	6,4	6,0	5,4
5	6,4	6,1	5,4
6	6,4	6,1	5,4
Mittelwert	6,4	6,0	5,4
Standardabweichung	0,000	0,052	0,052
Variationskoeffizient ($\leq 2,0\%$)	0,0	0,9	1,0
Messunsicherheit	6,4 \pm 0,00	6,00 \pm 0,02	5,40 \pm 0,02
Vertrauensbereich (P = 0,95)	6,4 \pm 0,00	5,96 – 6,04	5,36 – 5,44
Wiederholpräzision – RSD	0,8	0,8	1,7
Vergleichspräzision – RSD	0,8	1,5	2,0
F-Test ($\alpha = 5\%$, 1-seitig) – P	0,000	0,092	0,334
t-Test ($\alpha = 5\%$, 2-seitig) – P	0,611	0,096	0,003

Tabelle-A 2: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs durch einen direkten Methodenvergleich mit der thermogravimetrischen Bestimmung (M) des LODs bei RT.

Probe	Spezifikation > 6 % Ergebnis (A1k) [%]	Spezifikation 6 % Ergebnis (A2k) [%]	Spezifikation < 6 % Ergebnis (A3k) [%]
1	6,3	5,9	5,2
2	6,2	6,0	5,2
3	6,3	6,0	5,2
4	6,3	5,9	5,3
5	6,3	6,0	5,2
6	6,3	5,9	5,2
Mittelwert	6,3	6,0	5,2
Standardabweichung	0,041	0,055	0,041
Variationskoeffizient ($\leq 2,0\%$)	0,7	0,9	0,8
Messunsicherheit	6,30 \pm 0,02	6,0 \pm 0,02	5,2 \pm 0,02
Vertrauensbereich (P = 0,95)	6,27 – 6,33	5,96 – 6,04	5,17 – 5,23
Korrelationskoeffizient	0,990		
Steigung – R ²	0,980		
Wiederholpräzision – RSD	1,43	1,88	3,72
Vergleichspräzision – RSD	1,72	2,29	3,85
F-Test ($\alpha = 5\%$, 1-seitig) – P	0,103	0,113	0,179
t-Test ($\alpha = 5\%$, 2-seitig) – P	0,003	0,005	0,000

Tabelle-A 3: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs durch die Bewertung der Wiederholpräzision, Linearität und Robustheit vom Laboranten A bei RT.

Probe	Spezifikation > 6 % Ergebnis (B1w) [%]	Spezifikation 6 % Ergebnis (B2w) [%]	Spezifikation < 6 % Ergebnis (B3w) [%]
1	6,6	6,1	5,5
2	6,6	6,2	5,5
3	6,6	6,2	5,4
4	6,5	6,1	5,5
5	6,5	6,1	5,5
6	6,5	6,1	5,5
Mittelwert	6,6	6,1	5,5
Standardabweichung	0,055	0,052	0,041
Variationskoeffizient (2,0 %)	0,8	0,8	0,7
Messunsicherheit	6,60 ± 0,02	6,10 ± 0,02	5,50 ± 0,02
Vertrauensbereich (P = 0,95)	6,56 – 6,64	6,06 – 6,14	5,47 – 5,53
Korrelationskoeffizient	0,991		
Steigung – R ²	0,981		
Wiederholpräzision – RSD	1,39	1,23	0,94
Vergleichspräzision – RSD	1,72	1,23	0,94
F-Test (α = 5 %, 1-seitig) – P	0,251	0,092	0,179
t-Test (α = 5 %, 2-seitig) – P	0,006	0,721	0,600

Tabelle-A 4: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung des LODs durch die Bewertung der Wiederhol- und Vergleichspräzision, der Linearität und der Robustheit im Vergleich zum Laboranten B, vermessen mit warmen Granulaten.

Messwert Partikelgröße	RMSEC [%]	RMSEV [%]	R ² -V	Faktoren	Kalibrationsbereich [%]	rel. Fehler [%]
d10	2,32	2,92	0,95	5	51	5,73
d50	7,26	9,24	0,94	5	126	7,33
d90	16,89	21,74	0,91	5	269	8,08
63 – 100 µm	1,95	2,34	0,95	4	10	23,40
> 63 µm	1,87	2,28	0,95	4	38	6,00
> 100 µm	2,34	2,83	0,95	4	45	6,29

Tabelle-A 5: Bewertung der Regression unterschiedlicher Partikelgrößen.

Probe	S1 Ergebnis (AS1w) [%]	S3 Ergebnis (AS2w) [%]	T3 Ergebnis (AT3w) [%]
1	61,4	90,3	81,3
2	59,9	92,9	78,4
3	60,2	96,4	78,7
4	62,8	90,4	80,1
5	59,6	93,1	80,9
6	60,6	91,6	81,7
Mittelwert	60,8	92,5	80,2
Standardabweichung	1,183	2,270	1,375
Variationskoeffizient ($\leq 6,0\%$)	1,9	2,5	1,7
Messunsicherheit	60,8 \pm 1,1	92,5 \pm 2,1	80,8 \pm 1,3
Vertrauensbereich (P = 0,95)	59,8 – 61,8	90,7 – 94,3	79,1 – 81,3
Korrelationskoeffizient	0,997		
Steigung – R ²	0,993		

Tabelle-A 6: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung der $> 63\ \mu\text{m}$ Partikelgröße von NapSo-Granulaten durch die Bewertung der Wiederholpräzision, Linearität und Robustheit mit warmen Granulaten bei unterschiedlichen Wassergehalten.

Probe	S1 Ergebnis (LS1) [%]	S3 Ergebnis (LS3) [%]	T3 Ergebnis (LT3) [%]
1	54,2	91,9	79,2
2	55,1	92,4	79,6
3	54,7	92,2	79,4
4	54,2	92,1	81,6
5	54,4	91,7	81,9
6	55,4	91,5	79,8
Mittelwert	54,7	92,0	80,3
Standardabweichung	0,497	0,333	1,183
Variationskoeffizient ($\leq 6,0\%$)	0,9	0,4	1,5
Messunsicherheit	54,7 \pm 0,5	92,0 \pm 0,5	80,3 \pm 1,1
Vertrauensbereich (P = 0,95)	54,3 – 55,1	91,7 – 92,3	79,3 – 81,3
Wiederholpräzision – RSD	7,43	1,70	1,52
Vergleichspräzision – RSD	7,59	1,70	1,52
F-Test ($\alpha = 5\%$, 1-seitig) – P	0,040	0,000	0,375
t-Test ($\alpha = 5\%$, 2-seitig) – P	0,000	0,628	0,930

Tabelle-A 7: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung der $> 63\ \mu\text{m}$ Partikelgröße durch einen direkten Methodenvergleich mit der dynamischen Lichtstreuung (L) bei RT.

Probe	S1 Ergebnis (AS1k) [%]	S3 Ergebnis (AS3k) [%]	T3 Ergebnis (AT3k) [%]
1	60,3	90,8	82,3
2	59,8	92,9	80,9
3	59,2	93,4	80,7
4	62,9	88,3	82,2
5	59,6	89,9	82,1
6	60,7	89,3	83,8
Mittelwert	60,4	90,8	82,0
Standardabweichung	1,326	2,024	1,121
Variationskoeffizient ($\leq 6,0\%$)	2,2	2,2	1,4
Messunsicherheit	60,4 \pm 1,2	90,8 \pm 1,9	82,0 \pm 1,0
Vertrauensbereich (P = 0,95)	59,3 – 61,5	89,2 – 92,4	81,1 – 82,9
Korrelationskoeffizient	0,994		
Steigung – R ²	0,988		
Wiederholpräzision – RSD	2,00	0,88	1,45
Vergleichspräzision – RSD	2,00	2,51	2,12
F-Test ($\alpha = 5\%$, 1-seitig) – P	0,404	0,403	0,332
t-Test ($\alpha = 5\%$, 2-seitig) – P	0,656	0,205	0,031

Tabelle-A 8: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung der $> 63\ \mu\text{m}$ Partikelgröße durch die Bewertung der Wiederholpräzision, Linearität und Robustheit vom Laboranten A bei RT.

Probe	S1 Ergebnis (BS1w) [%]	S3 Ergebnis (BS2w) [%]	T3 Ergebnis (BT3w) [%]
1	60,5	101,1	79,9
2	61,2	91,1	83,0
3	59,5	98,8	81,5
4	62,0	92,2	82,2
5	61,1	92,9	81,4
6	65,1	96,8	81,5
Mittelwert	61,6	95,5	81,6
Standardabweichung	1,920	4,024	1,026
Variationskoeffizient ($\leq 6,0\%$)	3,1	4,2	1,3
Messunsicherheit	59,92 \pm 1,8	98,48 \pm 3,7	82,04 \pm 0,9
Vertrauensbereich (P = 0,95)	60,1 – 63,1	92,3 – 98,7	80,8 – 82,4
Korrelationskoeffizient	0,999		
Steigung – R ²	0,999		
Wiederholpräzision – RSD	2,58	1,79	1,06
Vergleichspräzision – RSD	2,58	3,91	1,84
F-Test ($\alpha = 5\%$, 1-seitig) – P	0,156	0,117	0,269
t-Test ($\alpha = 5\%$, 2-seitig) – P	0,396	0,139	0,074

Tabelle-A 9: Überprüfung der NIR-Methode zur Bestimmung der $> 63\ \mu\text{m}$ Partikelgröße durch die Bewertung der Wiederholpräzision, Linearität und Robustheit im Vergleich zum Laboranten B mit warmen Granulaten.

8. Literaturverzeichnis

- [1] D. E. Wurster, Air-suspension technique of coating drug particles, *J. Am. Pharm. Ass.*, 48 (1959), pp.451-454.
- [2] D. E. Wurster, Preparation of compressed tablet granulations by the air-suspension technique II, *J. Am. Pharm. Ass.*, 49 (1960), pp. 82-84.
- [3] A. R. Gupte, Das Granulieren in der Wirbelschicht, *Pharm. Ind.*, 35 (1973), pp. 17-20.
- [4] T. Koch, Modellierung der kontinuierlichen Wirbelschichtagglomeration, Dissertation, Fakultät für Brauwesen und Lebensmitteltechnologie, Technische Universität München, (1995).
- [5] W. Herrmann, Verfahren und Kosten der Agglomeration, *CIT*, 51 (1979), pp. 277-282.
- [6] Food and Drug Administration and others: Guidance for Industry, PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. Internet PDF Dokument, 2004, URL: <http://www.fdagov/cder/guidance/6419fnl.pdf> [Stand 08 03 2007].
- [7] J. Luybaert, D. L. Massart, Y. Vander Heyden, Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis, *Talanta*, 72 (2007), pp. 865-883.
- [8] M. Blanco, I. Villarroya, NIR spectroscopy: a rapid-response analytical tool, *Trends Anal. Chem.*, 21 (2002) 240-250.
- [9] EMA – European Commission - Directorate-General for Health and Food Safety, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation, (2015).
- [10] International Council for Harmonization of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, *Pharmaceutical Development Q8 (R2)*, 4, (2009).
- [11] FDA Guidance for Industry, *Process Validation: General Principles and Practices*, (2011).
- [12] <https://www.minitab.com/de-de/products/minitab/education/> [Abrufdatum: 14. 05. 2017].
- [13] <http://www.camo.com/process-suite/process-pulse/> [Abrufdatum: 14. 05. 2017].
- [14] D. J. Wargo, J. K. Drennen, Near-infrared Spectroscopic Characterization of Pharmaceutical Powder Blends, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 8 (1996), pp. 1415-1423.
- [15] P. Frake, D. Greenhalgh, S. M. Grierson, J. M. Hempenstall, D. R. Rudd, Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy, *Int. J. Pharm.*, 151 (1997), pp. 75-80.

- [16] M. Andersson, S. Folestad, J. Gottfries, M. O. Johansson, M. Josefson, K.-G. Wahlund, Quantitative Analysis of Film Coating in a Fluidized Bed Process by In-Line NIR Spectrometry and Multivariate Batch Calibration, *Anal. Chem.*, 72 (2000), pp. 2099-2108.
- [17] M. Otsuka, Comparative particle size determination of phenacetin bulk powder by using Kubelka–Munk theory and principal component regression analysis based on near-infrared spectroscopy, *Powder Technol.*, 141 (2004), pp. 244-250.
- [18] A. Eustaquio, M. Blanco, R. D. Jee, A. C. Moffat, Determination of paracetamol in intact tablets by use of near infrared transmittance spectroscopy, *Analytica Chimica Acta*, 383 (1999), pp. 283-290.
- [19] K. List, K.-J. Steffens, Überwachung und Steuerung von Granulationsprozessen mit Hilfe der Nah-Infrarot-Spektroskopie, *Pharm Ind*, 58 (1996), pp. 347-353.
- [20] P. Frake, D. Greenhalgh, S. M. Grierson, J. M. Hempenstall, D. R. Rudd, Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy, *Int. J. Pharm.*, 151 (1997), pp. 75-80.
- [21] G. Radtke, Herstellung von Retardmatrixpellets durch Direktpelletierung mit der wäßrigen Polymerdispersion Eudragit RS30D in der Wirbelschicht unter NIR In-Prozeß-Kontrolle, Dissertation, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, (1997).
- [22] M. Jamrógiewicz, Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology, *J Pharm Biomed Anal.*, 66 (2012), pp. 1-10.
- [23] G. Reich, Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications, *Adv. Drug Del. Rev.*, 57 (2005), pp. 1109-1143.
- [24] W. Luo, J. Wu, X. Wang, X. Lin, H. Li, Near infrared spectroscopy combination with PLS to monitor the parameters of naproxen tablet preparation process, *Anal. Methods*, 5 (2013), pp. 1337-1345.
- [25] B. Bakri, M. Weimer, G. Hauck, G. Reich, Assessment of powder blend uniformity: Comparison of real-time NIR blend monitoring with stratified sampling in combination with HPLC and at-line NIR Chemical Imaging, *Eur. J Pharm. Biopharm.* 97 (2015), pp. 78-89.
- [26] A. J. O'Neil, R. D. Jee, A. C. Moffat, Measurement of the cumulative particle size distribution of microcrystalline cellulose using near infrared reflectance spectroscopy, *Analyst.*, 124 (1999), pp. 33-36.
- [27] M. C. Pasikatan, J. L. Steele, C. K. Spillman, E. Haque, REVIEW: Near infrared reflectance spectroscopy for particle size analysis of powders and ground materials; *J Near Infrared Spectrosc.*, 9 (2001), pp. 153-164.
- [28] D. Rajjada, K. Koradia, M. Larsen, V. Koradia, C. Cornett, J. Rantanen, NIR based approach to evaluate anhydrate-hydrate transformations, *The Electronic Conference on Pharmaceutical Sciences, ECPS (2011)/Future Manufacturing of Pharmaceuticals.*

- [29] S. I. Farag Badawy, M. M. Menning, M. A. Gorko, D. L. Gilbert, Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer, *Int. J. Pharm.*, 198 (2000), pp. 51-61.
- [30] M. Wikberg, G. Alderborn, Compression characteristics of granulated materials II. Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability and porosity measurements, *Int. J. Pharm.*, 62 (1990), pp. 229-241.
- [31] H. Seager, I. Burt, J. Ryder, P. Rue, The relationship between granule structure, process of manufacture and the tableting properties of a granulated product. Part III. Tablet structure and biopharmaceutical properties, *Int. J. Pharm. Tech. Prod. Manuf.*, (1981), pp. 41-50.
- [32] M. Banks, M. E. Aulton, Fluidised-bed granulation: A Chronology, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17 (1991), pp. 1437-1463.
- [33] T. Schaefer, O. Worts, Control of fluidized bed granulation. I. Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.*, 5 (1977a), pp. 51-60.
- [34] T. Schaefer, O. Worts, Control of fluidized bed granulation. II. Estimation of droplet size of atomized binder solutions, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.*, 5 (1977b), pp. 178-193.
- [35] T. Schaefer, O. Worts, Control of fluidized bed granulation. III. Effects of inlet air temperature and liquid flow rate on particle size and size distribution. Control of moisture content of granules in the drying zone, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.*, 6 (1978a), pp. 1-13.
- [36] T. Schaefer, O. Worts, Control of fluidized bed granulation. IV. Effects of binder solution and atomization on granule size distribution, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.*, 6 (1978b), pp. 14-25.
- [37] T. Schaefer, O. Worts, Control of fluidized bed granulation. V. Factors affecting granule growth, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.*, 6 (1978c), pp. 69-82.
- [38] L. Malaj, Impact of solid state properties of sodium naproxen hydrates on their technological performance, PhD-thesis, School of Advanced Studies in Pharmaceutical Sciences (XXI Cycle) - Doctorate course in Pharmaceutical sciences (2009).
- [39] K. R. Morris, U. J. Griesser, C. J. Eckhardt, J. G. Stowell, Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 48 (2001), pp. 91-114.
- [40] M. Römer, J. Heinämäki, I. Miroshnyk, N. Kivikero, N. Sandler, J. Rantanen, J. Yliruusi, Phase transformation of erythromycin A dihydrate during fluid bed drying, *J. Pharm. Sci.*, 97 (2008), pp. 4020-4029.
- [41] A. Jørgensen, J. Rantanen, M. Karjalainen, L. Khriachtchev, E. Räsänen, J. Yliruusi, Hydrate Formation During Wet Granulation Studied by Spectroscopic Methods and Multivariate Analysis, *Pharm. Res.*, 19 (2002), pp. 1285-1291.

- [42] P. Bansal, K. Haribhakti, V. Subramanian, F. Plakogiannis, Effect of Formulation and Process Variables on the Dissolution Profile of Naproxen Sodium from Tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20 (1994), pp. 2151-2156.
- [43] L. Malaj, R. Censi, P. Di Martino, Mechanisms for Dehydration of Three Sodium Naproxen Hydrates, *Cryst. Growth Des.*, 9 (2009), pp. 2128-2136.
- [44] D. Rajada, A. D. Bond, F. H. Larsen, C. Cornett, H. Qu, J. Rantanen, Exploring the solid-form landscape of pharmaceutical hydrates: transformation pathways of the sodium naproxen anhydrate-hydrate system, *Pharm. Res.*, 30 (2013), pp. 280-289.
- [45] J.-S. Song, Y.-T. Sohn, Crystal forms of naproxen, *Arch. Pharm Res.*, 34 (2011), pp. 87-90.
- [46] L. Malaj, R. Censi, Z. Gashi, P. Di Martino, Compression behaviour of anhydrous and hydrate forms of sodium naproxen, *Int. J. Pharm.*, 390 (2010), pp. 142–149.
- [47] K. M. N. Burgess, F. A. Perras, A. Lebrun, E. Messner-Henning, I. Korobkov, D. L. Bryce, Sodium-23 solid-state nuclear magnetic resonance of commercial sodium naproxen and its solvates, *J. Pharm. Sci.*, 101 (2012), pp. 2930-2940.
- [48] P. J. Harrington, E. Lodewijk, Twenty Years of Naproxen Technology, *Organic Process Research & Development*, 1 (1997), pp. 72-76.
- [49] Y.-s. Kim, Crystallization and Solid-State Transformation of Pseudopolymorphic Forms of Sodium Naproxen, PhD-thesis, Georgia Institute of Technology, (2008).
- [50] E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, WVG Stuttgart, 10. Auflage, (2013).
- [51] A. Brayfield - Martindale, *The Complete Drug Reference* (2014), Pharmaceutical Press.
- [52] Bauer, Frömming, Führer, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, (2017).
- [53] A. Wade, P. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Washington: American Pharmaceutical Association, London: The Pharmaceutical Press (1994) 2. Auflage.
- [54] J. Tonnellier, Online-Überwachung der Granulateigenschaften Wassergehalt und Partikelgröße in der Wirbelschicht mit der NIR-VIS-Spektroskopie und Untersuchungen zur Porosität von Granulaten mit der Quecksilberporosimetrie, Dissertation, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (2008).
- [55] M. Hemati, R. Cherif, K. Saleh, V. Pont, Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics, *Powder Technol.*, 130 (2003), pp. 18-34.
- [56] P. Kleinbudde, P. Serno, *Granulieren*, Editio Cantor Verlag, Taschenbuch, August (2007).
- [57] I. Fix, Anwendung der quantitativen Röntgendiffraktometrie (QXRD) in der pharmazeutischen Analytik, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn (2004).

- [58] C. Beyer, J. Maasz, Röntgendiffraktometrie in der Pharmazie, Pharmazie in unserer Zeit – DPhG, 16 (1987), pp. 12-29.
- [59] T. Westphal, Quantitative Riedveld-Analyse von amorphen Materialien, Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (2007).
- [60] J. R. Connolly, Introduction Quantitative X-Ray Diffraction Methods, EPS400-001 (2010).
- [61] R. Allmann, Röntgen-Pulverdiffraktometrie, Claustahler Tektonische Hefte 29, Sven von Loga, (1994).
- [62] Bruker AXS GmbH, Einführung in die Pulverdiffraktometrie, Präsentation und XRD Schulung des Training Centers Karlsruhe.
- [63] A. D. Bond, C. Cornett, F. H. Larsen, H. Qu, D. Rajjada, J. Rantanen, Structural basis for the transformation pathways of the sodium naproxen anhydrate–hydrate system, IUCrJ, (2014), pp. 328-337.
- [64] A. D. Bond, C. Cornett, F. H. Larsen, H. Qu, D. Rajjada, J. Rantanen, Interpreting the Disordered Crystal Structure of Sodium Naproxen Tetrahydrate, Cryst. Growth Des., (2013), pp. 3665-3671.
- [65] L. B. McCusker, R. B. Von Dreele, D. E. Cox, D. Louer, P. Scardi, Riedveld refinement guidelines; J. Appl. Cryst., 32 (1999), pp. 36-50.
- [66] Bruker AXS GmbH, Introduction to TOPAS, Präsentation und TOPAS Schulung des Training Centers Karlsruhe.
- [67] P. Scherrer, Bestimmung der Grösse und der Inneren Struktur von Kolloidteilchen Mittels Röntgenstrahlen, Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften, Göttingen. Mathematisch-Physikalische Klasse, 2 (1918), pp. 98-100.
- [68] M. Eckert, M. von Laue and the discovery of X-ray diffraction in 1912, Ann.Phys (Berlin) 524, 5 (2012), pp. A83-A85.
- [69] McClure WF: 204 years of near infrared technology: 1800-2003. Journal of Near Infrared Spectroscopy, 11 (2003), pp. 487-518.
- [70] K. A. Bakeev, Process Analytical Technology, Blackwell Publishing Ltd (2005).
- [71] W. Kessler, Multivariate Datenanalyse, WILEY-VCH Verlag GmbH und Co KGaA, Weinheim (2007).
- [72] M. Otto, Chemometrics (2007).

- [73] Kim H. Esbensen, *Multivariate Data Analysis - in practice*, CAMO Software, 5th Edition (March 7, 2010)
- [74] G. Radke, K. Knop, B. C. Lippold, *Nahinfrarot (NIR)-Spektroskopie: Grundlagen und Anwendung aus pharmazeutischer Sicht*, *Pharm. Ind.*, 61 (1999), pp. 848-857.
- [75] R. Carl, S. Gerlach, C. Russel: The effect of composition on UV-vis-NIR spectra of iron doped glasses in the systems Na₂O/MgO/SiO₂ and Na₂O/MgO/Al₂O₃/SiO₂. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 353 (2007), pp. 244-249.
- [76] H. Y. Cen, Y. He: Theory and application of near infrared reflectance spectroscopy in determination of food quality. *Trends in Food Science & Technology*, 18 (2007), pp. 72-83.
- [77] M. Chang, P. J. Chu, K. X. Xu: Study on noninvasive detection using NIR diffuse reflectance spectrum for monitoring protein content in milk powder. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 27 (2007), pp. 43-45.
- [78] Bruker Optik GmbH, TECHNICAL note – The Bruker ROCKSOLIT™ Interferometer, T14-04/01.
- [79] O. Ziegelbalg, *Entwicklung einer Methode zur quantitativen Bestimmung von Zitronensäure in Tabletten mittels NIR-Spektroskopie*, [Diplomarbeit], Burscheid, (2001).
- [80] T. V. Herkert: *Evaluierung einer NIR-Methode zur On-line Qualitätssicherung von Pharmazeutika auf der Verpackungsstraße*. Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, (2001).
- [81] H. Rein: NIR-VIS-Spektroskopie. *DAZ* 2000 50: 45-58.
- [82] P. S. Jeckel, *Bestimmung wesentlicher Tablettenparameter mit der Hilfe der Nahinfrarot-Spektroskopie*, Dissertation, Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn, (2008).
- [83] J. Y. Chen, C. Iyo, F. Terada, Effect of multiplicative scatter correction on wavelength selection for near infrared calibration to determine fat content in raw milk, *J Near Infrared Spectrosc.*, 10 (2002), pp. 301-307.
- [84] D. L. Massart, B. G. M. Vandeginste, L. M. C. Buydens, S. De Jong, P. J. Lewi, J. Smeyers-Verbeke, *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics*, *J. Chem. Inf. Institute of Technology*, 38 (1998), pp. 1254-1254.
- [85] M. Blanco, J. Coello, H. Iturriaga, S. MasPOCH, C. De La Pezuela, Effect of Data Preprocessing Methods in Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy for the Determination of the Active Compound in a Pharmaceutical Preparation, *Appl. Spectrosc.*, 51 (1997), pp. 240-246.
- [86] T. Isaksson, T. Naes, The Effect of Multiplicative Scatter Correction (MSC) and Linearity Improvement in NIR Spectroscopy, *Appl. Spectrosc.*, 42 (1988), pp. 1273-1284.

- [87] P. Kubelka, F. Munk, Ein Beitrag zur Optik der Farbanstriche, *Z. Tech. Phys.*, 12 (1931), pp. 593–601.
- [88] P. Kubelka, New Contributions to the Optics of Intensely Light-Scattering Materials. Part I, *J. Opt. Soc. Am.*, 38 (1948), pp. 448–457.
- [89] J. Hauser, J. Baßler, *OPUS Grundkurs für NIR-Anwender – OPUS IDENT und verwandte Methoden (Grundlagen und Anwendungen)*, Bruker Optik GmbH, Ettlingen (2009).
- [90] Y. S. Kim, D. VanDerveer, A. P. Wilkinson, R. W. Rousseau, Anhydrous sodium naproxen, *Acta Crystallogr.*, 60 (2004), pp. 419-420.
- [91] S. Groß, *Multivariate Korrektur des Temperatureinflusses in der NIR-spektroskopischen Materialfeuchtebestimmung*, Dissertation, Georg-August-Universität, Göttingen, (2009).
- [92] *Camo Training zur Multivariaten Datenanalyse und Spektroskopie für Anwender*, Referent: Prof. Dipl. Phys. Waltraud Kessler, Reutlingen (2014) und Dormagen (2017).
- [93] Horwitz, William, and Richard Albert. "Precision in analytical measurements: Expected values and consequences in geochemical analyses." *Fresenius' journal of analytical chemistry* 351., 6 (1995), pp. 507-513.
- [94] J. Ermer and John H. McB Miller, eds. *Method validation in pharmaceutical analysis: A guide to best practice*. John Wiley & Sons, (2006).
- [95] <http://flexikon.doccheck.com/de/Magensaft>, [Abrufdatum: 08.01.2018]
- [96] <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2002/daz-21-2002/uid-6074>, [Abrufdatum: 08.01.2018]
- [97] C.-D. Herzfeldt, J. Kreuter; *Grundlagen der Arzneiformlehre – Galenik 2*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (1999).

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. P. Imming und Herrn Prof. Dr. K. Mäder möchte ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit sowie für das mir entgegengebrachte Vertrauen auch über diese Arbeit hinaus danken.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Frau Bianca Bär und meinem Sohn Karl Leopold Bär, für die menschliche Unterstützung und Motivation. Dieser Dank gilt ebenso meinen Eltern, Gabriele und Rainer Bär, meiner Schwester Carolin Bär sowie meiner Großmutter Ursula Bär, die mir den Wunsch, Pharmazie zu studieren, erfüllt haben. Danken möchte ich außerdem meine Schwiegereltern Silke Buchholz und Bernd Buchholz, dass sie mir den Rücken freigehalten haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Herrn Dr. Christian Schleicher und Herrn Dr. Wolfgang Fischer danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit im Rahmen der Forschungsk Kooperation mit der Universität Halle-Wittenberg, bei der Bayer Bitterfeld GmbH, Bitterfeld-Wolfen durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Andrea Heym geb. Brock und Herrn Dr. Heiko Debus für die intensive, freundliche und konstruktive Betreuung dieser Arbeit, für die wertvollen Diskussionen und Anregungen sowie für die vorbildliche und produktive Arbeitsatmosphäre im Bereich der Qualitätskontrolle und der Prozesstechnologie.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Dr. Stephan Tosch von der Bayer AG für die zahlreichen XRPD-Messungen und Diskussionen sowie Herrn Dr. Stefan Haaga von der Firma Bruker AXS GmbH für die Schulungen und Auswertungen zur qualitativen und quantitativen Phasenanalyse im Rahmen der XRPD-Untersuchungen.

Danken möchte ich außerdem Frau Prof. W. Kessler für die fachlichen Diskussionen im Rahmen verschiedener Seminare und Workshops zum Thema Multivariater Datenanalyse und Methodenentwicklung mittels NIR-Spektroskopie sowie für das abschließende Korrekturlesen. Auch bei Frau Kerstin Kühn möchte ich mich für die vielen Stunden Korrekturlesen herzlichst bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau K. Allner, Frau E. Krause, Herrn S. Burtke, Herrn N. Petermann, Frau Ina Wilde, Herrn R. Breitwieser und Herrn Tobias Jäger für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung zahlreicher Experimente.

10. Curriculum Vitae

Persönliche Angaben

Name: David Karl Bär
 Titel: Diplom-Pharmazeut
 Geburtsdatum/ -ort: 20.02.1986 in Lutherstadt Wittenberg
 Staatsangehörigkeit: Deutsch
 Geschlecht: Männlich

Beruflicher Werdegang

Seit 04/2018	Laborleiter – Quality Control bei der Bayer Bitterfeld GmbH
02/16 – 03/18	Prozesstechnologe bei der Bayer Bitterfeld GmbH
03/14 – 01/16	Doktorarbeit im Rahmen des ForschungsKooperationsvertrages zwischen der Martin Luther Universität Halle-Wittenberg, Abteilung der pharmazeutischen Chemie, Prof. Imming und der Bayer Bitterfeld GmbH „NIR-Spektroskopie zur at-line-Überwachung des Wassergehalts und der Partikelgröße von Naproxen-Natrium-Granulaten im Wirbelschichtprozess und Anwendung der Methoden zur Optimierung des Prozesses und des Freisetungsverhaltens von Tabletten“
01/14 – 01/16	Apotheker in der Apotheke am Gimritzer Damm in Halle (Saale)
05/13 – 10/13	Pharmazeut im Praktikum bei der Neuen Apotheke in Halle (Saale)
10/12 – 04/13	Pharmazeut im Praktikum bei der Bayer Bitterfeld GmbH – Diplomarbeit „Entwicklung einer Methode zur quantitativen Bestimmung von Granulaten mit einem Nahinfrarot-Spektrometer“
07/08 – 09/08	Facharbeiter bei der Max-Planck-Gesellschaft „Enzymologie der Proteinfaltung“ in Halle (Saale) – Chemielaborant

Akademischer und schulischer Werdegang

12/13	Approbation zum Apotheker, Abschluss: drittes Staatsexamen
10/12 – 10/13	Pharmazeut im Praktikum
10/08 – 10/12	Studium der Pharmazie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Abschluss: zweites Staatsexamen (Pharmazeut)
09/05 – 06/08	Ausbildung zum Chemielaboranten bei der Max-Planck-Gesellschaft Deutschland, Institut für „Enzymologie der Proteinfaltung“ in Halle (Saale) Abschluss: Facharbeiter
09/92 – 08/05	Schulische Ausbildung, Abschluss: Abitur

Auszeichnungen

2008	Bester im Beruf 2008 der IHK Halle/Dessau Bester im Beruf 2008 der Max-Planck-Gesellschaft Deutschland
------	---

Halle (Saale) im April 2018

David Bär

11. Veröffentlichungen

Auszüge dieser Arbeit wurden an folgender Stelle vorab veröffentlicht:

Bär D., Debus H., Grune C., Tosch S., Fischer W., Mäder K., Imming P.,
Improving the drug release of Naproxen Sodium tablets by preparing granules and tablets with a
preferred mixing ratio of hydrates,
Eur. J. Pharm. Biopharm. 121 (2017) pp. 90-96, doi:10.1016/j.ejpb.2017.09.011

Bär D., Debus H., Brzenczek S., Fischer W., Imming P.
Determining Particle Size and Water Content by Near-Infrared Spectroscopy in the Granulation of
Naproxen Sodium,
J. Pharm. Biomed. Anal. 151 (2018) pp. 209-218, doi:10.1016/j.jpba.2018.01.005

**Erklärungen nach § 5 Abs. 2 b und c Promotionsordnung
der Naturwissenschaftlichen Fakultät I -
Biowissenschaften der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg**

Hiermit erkläre ich, dass ich meine Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit wurde noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale) im April 2018

David Bär