

**NIR- und Raman-Spektroskopie zur multivariaten Kontrolle des Reaktionsfortschrittes der thermischen Calcinierung von Natriumhydrogencarbonat im Wirbelschichtprozess und verschiedener Qualitätsparameter von ASS-haltigen Brausetabletten**



**MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT  
HALLE-WITTENBERG**

# **DISSERTATION**

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.) der Naturwissenschaftlichen Fakultät I – Biowissenschaften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

**Herrn Kevin Frenkel**

Halle (Saale), 2023



## Gutachter:

01. **Prof. Dr. rer. nat. habil. Peter Imming**  
(Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg)
02. **Prof. Dr. rer. nat. habil. Karsten Mäder**  
(Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg)
03. **Prof. Dr. rer. nat. habil. Andreas Link**  
(Universität Greifswald)

Datum der Abgabe: 18.04.2023  
Datum der Disputation: 20.09.2023







Niemand  
weiß, was er  
kann, bevor er  
es versucht

**PUBLILIUS SYRUS**

Römischer Autor (1. Jh. v. Chr.)



## **Bemerkungen zur Dissertationsschrift**

Seitenanzahl:	122 Seiten
Rohseitenanzahl*:	ca. 92 Seiten
Zeichenanzahl**:	366 699 Zeichen

\* Seitenanzahl ohne Abbildungen und leeren Zwischenräumen

\*\* Zeichenanzahl der kompletten Dissertation (inkl. Anhang)

Die Wahl des männlichen Pronomens wurde zur besseren Übersicht gewählt und soll in dieser Arbeit alle Geschlechter ansprechen (m/w/d).

# INFO



## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungen.....	V
1 Einleitung und Ziele.....	1
1.1 Pulveranalytik des eingesetzten Materials und anschließende Stabilitätsstudie am Beispiel von ASS-haltigen Brausetabletten.....	1
1.2 Entwicklung von NIR- und Raman-Methoden zur At-Line Überwachung des Reaktionsfortschrittes von Natriumhydrogencarbonat im Wirbelschichtprozess.....	2
1.3 Methodentransfer der NIR- und Raman-Methoden und Neukalibrierung zur In-Line Überwachung des Reaktionsfortschrittes von Natriumhydrogencarbonat im Wirbelschichtprozess.....	4
1.4 Entwicklung von NIR- und Raman-Methoden zur At-Line Überwachung diverser Qualitätsparameter von ASS-haltigen Brausetabletten.....	5
2 Materialien, Reagenzien und Methoden.....	7
2.1 Materialien.....	7
2.1.1 Natriumhydrogencarbonat.....	7
2.1.2 Natriumcarbonat (Anhydrat).....	7
2.1.3 Citronensäure (Anhydrat).....	7
2.1.4 Acetylsalicylsäure.....	7
2.1.5 Salicylsäure (SaS).....	8
2.2 Reagenzien.....	8
2.3 Methoden.....	9
2.3.1 Calciniervverfahren.....	9
2.3.2 Herstellung binärer Gemische.....	11
2.3.3 Herstellung der Tablettiermischungen.....	11
2.3.4 Tablettierung und Verpackung.....	12
2.3.5 Stabilitätsstudie.....	13
2.3.6 NIR-Spektroskopie.....	14
2.3.7 Raman-Spektroskopie.....	15
2.3.8 Entwicklung und Bewertung von At-Line Kalibriermodellen zur Bestimmung von Natriumhydrogencarbonat.....	16

---

2.3.9	Entwicklung und Bewertung eines Methodenübertrages sowie In-Line Neukalibrierung zur Bestimmung von Natriumhydrogencarbonat .....	19
2.3.10	Entwicklung und Bewertung chemometrischer Kalibriermodelle zur Bestimmung von CQAs einer Braustablette .....	25
2.3.11	Salzsäuretitration .....	26
2.3.12	Thermogravimetrische Bestimmung (TGA) .....	26
2.3.13	HPLC-Analytik .....	27
2.3.14	Karl-Fischer-Titration .....	28
2.3.15	Säureneutralisationskapazität .....	28
2.3.16	pH-Wert-Messung .....	29
2.3.17	Zerfall .....	29
2.3.18	Laserlichtbeugung .....	29
2.3.19	Stereomikroskop .....	29
2.3.20	Bruchfestigkeitsmessung (und Messung des Tablettenhabitus) .....	30
2.3.21	Messung der Sorptionsisothermen .....	30
2.3.22	Messung der Schütt- und Stampfdichte .....	30
2.3.23	Messung des Böschungswinkels .....	31
2.3.24	Messung des Wandreibungswinkels .....	32
2.3.25	Messung der Fließfähigkeit .....	32
2.3.26	Raster-Elektronen-Mikroskopie .....	33
2.3.27	Messung der Streifenhöhen (Puffing) .....	34
2.3.28	Porositätsmessung .....	34
3	Ergebnisse und Diskussion .....	36
3.1	Ausgangsstoffanalyse von partiell calciniertem Material im Vergleich zu binäreingewogenen Gemischen aus Natriumhydrogencarbonat und Natriumcarbonat .....	36
3.1.1	Fließfähigkeitsuntersuchung .....	36
3.1.2	Partikelgrößenverteilung (Laserlichtbeugung) .....	39
3.1.3	Sorptionskinetik/Sorptionsisothermen .....	41

---

3.1.4	Raster-Elektronen-Mikroskopie (REM).....	43
3.2	Stabilitätsstudie am Beispiel von ASS-haltigen Brausetabletten .....	44
3.2.1	Mischung, Tablettierung und Verpackung .....	44
3.2.2	Optik und Geruch .....	45
3.2.3	Streifenhöhenmessung (Puffing).....	46
3.2.4	ASS-Gehalt und Abbauproduktbestimmung.....	48
3.2.5	Bruchfestigkeit und Auflösezeit.....	51
3.2.6	Fazit der Ausgangsstoffanalyse und der Stabilitätsstudie .....	53
3.3	Vergleich zweier Verfahren zur Auswahl einer Referenzanalytik für anschließende Methodenerstellungen .....	54
3.4	Einflussparameter auf At-Line Spektren .....	55
3.4.1	Auswahl des Probensets .....	56
3.4.2	Partikelgrößeneinflüsse .....	56
3.4.3	Standzeit an Laborbedingungen .....	57
3.4.4	Optische Dichte .....	59
3.4.5	Temperatur .....	60
3.5	Quantitative At-Line Raman- und NIR-Modelle zur Bestimmung des Natriumhydrogencarbonatgehaltes.....	60
3.5.1	NIR-Modelle .....	61
3.5.2	At-Line Raman-Modelle .....	65
3.5.3	Auswahl und Vergleich.....	69
3.6	Methodentransfer der At-Line Raman- und NIR-Modelle auf In-Line Equipment inkl. einer In-Line Neukalibrierung zur Bestimmung des Natriumhydrogencarbonatgehaltes ...	70
3.6.1	Direkter Übertrag .....	70
3.6.2	Kennard-Stone Algorithmus .....	71
3.6.3	Model Updating.....	73
3.6.4	Standardisierungsmethoden .....	76
3.6.5	Slope-Bias-Correction.....	87
3.6.6	Vollständige Rekalibrierung .....	89

---

3.6.7	Statistische Tests für einen erfolgreichen Methodenübertrag mit Transferanalyse	94
3.7	At-Line Modelle zur Bestimmung diverser Qualitätsparameter ASS-haltiger Brausetabletten .....	98
3.7.1	NIR-Modelle .....	98
3.7.2	Raman-Modelle .....	114
4	Zusammenfassung .....	118
5	Ausblick .....	121
6	Summary .....	VII
7	Anhang .....	IX
7.1	Weitere Abbildungen .....	IX
7.2	Weitere Tabellen .....	XXII
8	Verzeichnisse .....	LIII
8.1	Literaturverzeichnis .....	LIII
8.2	Verzeichnis der Tabellen .....	LXX
8.3	Verzeichnis der Abbildungen .....	LXXIV
8.4	Softwareverzeichnis .....	LXXX
9	Danksagungen .....	LXXXI
10	Veröffentlichungen .....	LXXXIII
11	Selbstständigkeitserklärung .....	LXXXIV



**Abkürzungen**

<b>1st Der.</b>	1 <sup>st</sup> Derivative
<b>2nd Der.</b>	2 <sup>nd</sup> Derivative
<b>API</b>	Active Pharmaceutical Ingredient
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>ASSA</b>	Acetylsalicylsalicylsäure
<b>B{Zahl}</b>	binäres Gemisch mit einem {Zahl} Soll-Gehalt an Natriumhydrogencarbonat
<b>BC</b>	Baseline-Correction (eine Datenvorverarbeitungsmethodik)
<b>C{Zahl}</b>	calciniertes Material mit einem {Zahl} Soll-Gehalt an Natriumhydrogencarbonat
<b>ca.</b>	circa
<b>cNabi</b>	calciniertes Natriumhydrogencarbonat
<b>CQA</b>	Critical Quality Attribute
<b>CS</b>	Citronensäure
<b>CV</b>	Cross-Validation
<b>DS</b>	Direct Standardisation (Transferverfahren)
<b>DÜ</b>	Direkter Übertrag (Transferverfahren)
<b>DVV</b>	Datenvorverarbeitung
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>Fa.</b>	Firma
<b>Ha</b>	Hausner-Faktor
<b>HPLC</b>	High-Performance Liquid Chromatography
<b>k</b>	lokale Komponenten (bei PDS/RPDS)
<b>KS</b>	Kennard-Stone
<b>MSC</b>	Multiplicative Scatter Correction (eine Datenvorverarbeitungsmethodik)
<b>MU</b>	Model Updating (Transferverfahren)
<b>NaBi</b>	Natriumhydrogencarbonat
<b>NaCa</b>	Natriumcarbonat
<b>NIR</b>	Nahes-Infrarot
<b>PAT</b>	Process-Analytical-Technology
<b>PC</b>	Principal Component
<b>PCA</b>	Principle Component Analysis
<b>PDS</b>	Piecewise Direct Standardisation (Transferverfahren)
<b>PE</b>	Polyethylen
<b>Ph. Eur.</b>	Pharmacopoeia Europaea

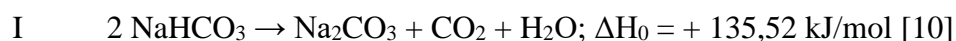
---

<b>PLS</b>	Partial-Least-Squares
<b>R<sup>2</sup></b>	Bestimmtheitsmaß
<b>RDS</b>	Reverse Direct Standardisation (Transferverfahren)
<b>REM</b>	Raster-Elektronen-Mikroskopie
<b>rF</b>	relative Feuchte
<b>RMSE{C/V/P}</b>	Root-Mean-Square-Error {of Calibration/Validation/Prediction}
<b>RPDS</b>	Reverse Piecewise Direct Standardisation (Transferverfahren)
<b>RSS</b>	Residual sum of squares
<b>SaS</b>	Salicylsäure
<b>SBC</b>	Slope-Bias-Correction (Transferverfahren)
<b>SNK</b>	Säureneutralisationskapazität
<b>SNV</b>	Standard Normal Variate (eine Datenvorverarbeitungsmethodik)
<b>Spec_Diff</b>	spektrale Differenz
<b>TGA</b>	Thermogravimetrie
<b>TS</b>	Trockenschrank
<b>VMD</b>	Vacuum Mixer Dryer
<b>w</b>	Fensterbreite (bei PDS/RPDS)
<b>WSG</b>	Wirbelschichtgranulator/Wirbelschichtgranulation
<b>z. B.</b>	zum Beispiel

# 1 Einleitung und Ziele

## 1.1 Pulveranalytik des eingesetzten Materials und anschließende Stabilitätsstudie am Beispiel von ASS-haltigen Brausetabletten

In der pharmazeutischen Herstellung gibt es diverse Arzneiformen, die zur oralen Einnahme bestimmt sind. Besonders etabliert – vor allem bei Patienten mit Schluckbeschwerden – sind Brausetabletten, die die Vorteile von festen Formulierungen mit denen der flüssigen kombinieren [1,2]. Solche Arzneiformen können die Adhärenz der Patienten erhöhen [2,3]. Bei der Formulierung einer Brausetablette wird schnell deutlich, dass neben einer organischen Säurekomponente (oft CS (Citronensäure) oder Weinsäure) ein hoher Anteil auf einen basischen Bestandteil, wie z. B. (zum Beispiel) NaBi (Natriumhydrogencarbonat) und NaCa (Natriumcarbonat) entfällt [4]. Häufig verwendet wird das Hydrogencarbonatsalz, da es einen sehr hohen Kohlenstoffdioxidindex im Vergleich zur Carbonatkomponente aufweist [3]. Dadurch wird eine erhöhte Auflösegeschwindigkeit in Wasser erzielt. Dennoch wird auch eine reaktivitätsvermindernde Komponente (bei z. B. einem Defekt der Verpackung) benötigt, die beispielsweise durch das NaCa erreicht wird [3,5]. Das Anhydrat soll die Fähigkeit aufweisen, Feuchtigkeit aus der Luft zu sorbieren und durch Bildung stabiler Hydrate einer vorzeitigen Brausereaktion vorzubeugen [6–8]. Dagegen ist das vorhandene NaBi unempfindlich gegenüber Luftfeuchtigkeit [9]. Um dieses wichtige Trockenmittel in einer Brausetablette zu integrieren, gibt es verschiedene Ansätze. Ein wesentliches Instrument ist die Verwendung von partiellen Calcinierungsmethoden, bei welchen eine Oberflächenumwandlung des NaBi zum NaCa vollzogen wird. Die Reaktion ist in Gleichung I. dargestellt und startet bei ca. 82 °C [10]:



Diese Methoden können beispielsweise im WSG (Wirbelschichtgranulator) (2.3.1) oder im Drehrohrofen praktiziert werden. Eine in dieser Studie verwendete Möglichkeit zur Calcinierung im Pilotmaßstab kann auch durch einen VMD (Vacuum Mixer Dryer) – einem Kontaktrocknungsgerät mit integrierten Mischwerkzeugen – erreicht werden. Zwei der in der Literatur wenig erörterten Vorteile des Calcinierungsverfahrens stellen härtere Tabletten und eine verbesserte Formgebung im Gegensatz zu binär eingewogenen Mischungen dar [11]. Jedoch steht dem die enorme Zeit- und Kostenersparnis der Herstellung des binären Konglomerates gegenüber. Im Rahmen der Arbeit sollen Vor- und Nachteile der beiden Verfahren anhand einer Feststoffanalyse und Stabilitätsstudie geklärt werden. Darüber hinaus sollen Kenntnisse gesammelt werden, welche Menge an NaCa zur Verarbeitung notwendig ist.

Da heutzutage oft Analgetika in solchen Formulierungen eingesetzt werden, wird diese Studie anhand des Wirkstoffes ASS (Acetylsalicylsäure) durchgeführt. Die Gehälter der Abbausubstanzen der ASS beeinflussen die Qualität maßgeblich [12] und sind seitens behördlicher Auflagen auf einen Maximalwert begrenzt. Aber auch die organoleptischen Parameter (z. B. Verfärbungen, Geruch) und die Zerfallszeit müssen den Qualitätsvorgaben entsprechen. Zur Qualitätssicherung gehört auch eine einwandfreie Herstellung, bei der Kompaktierbarkeit, Fließeigenschaften und Partikelgrößen eine fundamentale Rolle spielen. Diese und weitere Parameter der Herstellung und Lagerung sollen im Rahmen dieser Dissertationsschrift geklärt werden.

## **1.2 Entwicklung von NIR- und Raman-Methoden zur At-Line Überwachung des Reaktionsfortschrittes von Natriumhydrogencarbonat im Wirbelschichtprozess**

Aus Kapitel 1.1 geht hervor, dass das Calcinierungsverfahren als probates Werkzeug in der pharmazeutischen Industrie zum partiellen Umsatz von NaBi zu NaCa etabliert ist. Eine effiziente Herstellmöglichkeit stellt dabei die Wirbelschichttechnik dar. Diese wurde erstmalig 1959 von Wurster beschrieben und wird heutzutage für diverse Formulierungen eingesetzt [13]. Die WSG (Wirbelschichtgranulation) stellt ein komplexes industrielles Verfahren mit diversen Einstellparametern und Einflüssen dar, welche unter anderem von Schäfer und Worts ausgiebig erörtert wurden [14–18]. Zur Umsetzung der Calcinierung bietet sich dieses Herstellverfahren gut an, da Wärmewiderstände auf Grund der kontinuierlichen Produktbewegung reduziert werden können, was zu einer homogeneren Oberflächenreaktion führt [10]. Jedoch handelt es sich bei der WSG um einen diskontinuierlichen Prozess [19], welcher außerdem durch jahreszeitliche Witterungseinflüsse variieren kann. Da beim Calcinierungsprozess besonders enge Spezifikationsgrenzen registriert sind, kann es in der Praxis oft zu sogenannten OOS(out-of-specification)-Ereignissen kommen. Dadurch kann viel Material verworfen werden. Deshalb macht es nicht nur auf Grund der Komplexität der Wirbelschichtgranulation, sondern auch auf Grund ökonomischer Aspekte Sinn, kontinuierliche Prozessüberwachungen einzurichten, wie sie von der FDA (Food and Drug Administration) in ihrer "Guidance for Industry" beschrieben werden [20]. Anhand sogenannter PAT(Process-Analytical-Technology)-Werkzeuge sollen kritische Informationen erhalten werden sowie zeitaufwändige und stichprobenartig durchgeführte Off-Line Analysen entfallen [21]. At-Line Methoden sollen dabei auch zu einer gleichbleibenden Produktqualität und zu einer erleichterten Freigabe des Produktes beitragen [20,22,23]. Bei der Anwendung dieser werden Proben unmittelbar aus dem Prozessstrom entnommen und zügig analysiert [20,21]. Weitere Dokumente wie die Qualitätsrichtlinien der

ICH (International Council of Harmonisation) [24–28], der Annex 15 EU GMP (Good Manufacturing Practice) Leitfaden [29], der EMA (European Medicines Agency) Leitfaden für neue NIR(Nahes Infrarot)-Einrichtungen [30] oder das Ph. Eur. (Pharmacopoeia Europaea) [31] befassen sich mit der Einrichtung solcher Technologien. Auch auf Grund der Implementierungsempfehlung durch mehrere der eben genannten Richt- bzw. Leitlinien bedienen sich pharmazeutische Industrien immer häufiger an solchen PAT-Werkzeugen, wie z. B. der NIR- oder der Raman-Spektroskopie. Diese haben nicht nur ein weites Einsatzpotential, wie z. B. bei Mischprozessen, Granulationen und Tablettierungen [22,32], sondern bieten weiterhin auch schnelle Messraten sowie eine geringe Probenvorbereitung bei nicht-destruktiven Messungen [33,34]. Solche Verfahren liefern die Möglichkeit eine CPV (Continued Process Verification) von CQAs (Critical Quality Attributes) zu erreichen. Die NIR-Spektroskopie zeigt oft stark überlappende Antwortprofile, wodurch Messungen nur anhand mehrerer Wellenzahlen durchgeführt werden können und eine chemometrische Auswertung zwingend erforderlich ist [35,36]. Oft erfordert die Entwicklung robuster und leistungsfähiger Kalibriermodelle einen erheblichen Zeitaufwand und stellt damit eine anspruchsvolle Aufgabe dar [37]. Doch jede multivariate Kalibrierung erfordert auch effektive Standardmethoden zur Referenzwertbestimmung. Ziel dieser Studie war ein Vergleich zweier industriell durchgeführter Verfahren der Salzsäuretitration und der TGA (Thermogravimetrischen Analyse). Der thematische Schwerpunkt liegt jedoch auf der Erstellung mehrerer PLS(Partial-Least-Square)-Kalibrierungen, mit welchen der Gehalt von NaBi in einem calcinierten Produkt so genau wie möglich vorhergesagt werden soll. In der vorliegenden Studie liegt die Spezifikationsgrenze bei einem Gehalt von 85 – 90 % NaBi. Zuvor sollen jedoch einige Quereinflüsse auf die Modelle bzw. spektrale Antwort geprüft werden. Ein wesentliches Ziel stellt die Minimierung dieser Quereinflüsse durch die Auswahl geeigneter spektraler DVV (Datenvorverarbeitungen) und durch eine adäquate Probenhandhabung dar. Daraufhin sollen die Modelle und Verfahren untereinander verglichen werden, indem Gehälter von zeitlich unabhängig aufgenommenen Chargen mit den Modellen vorhergesagt werden. Teile dieser Fragestellung wurden bereits in der Diplomarbeit von Frenkel diskutiert [8].

### 1.3 Methodentransfer der NIR- und Raman-Methoden und Neukalibrierung zur In-Line Überwachung des Reaktionsfortschrittes von Natriumhydrogencarbonat im Wirbelschichtprozess

Die multivariate At-Line Kalibrierung kann nutzbringend im Vergleich zur konventionellen chemischen Nassanalytik in der pharmazeutischen Industrie Anwendung finden. Um jedoch eine frühzeitige Trenderkennung mit sofortiger Anpassungsmöglichkeit und eine schnelle bzw. einfachere Bewertung der CQAs zu gewährleisten, sollten auch In-Line Prozessanalysenverfahren in bestehende Herstellprozesse implementiert werden [38]. Durch die erhaltenen Echtzeitinformationen können Produktspezifikationen leichter gehalten oder die Prozesse in eine gewünschte Richtung gelenkt werden, um Chargenverluste zu verhindern [21,38]. Eine schnelle und praktische Möglichkeit liefert die Integration optischer Glasfasersonden am Herstellprozess. Bei In-Line Analysen werden die Messungen ohne Entnahme der Probe im Prozess durchgeführt [20,21]. Jedoch gestaltet sich die Anwendung erstellter At-Line Modelle auf In-Line Equipment häufig sehr schwer, da durch abweichende Hardware die spektrale Antwort (z. B. Intensitätsunterschiede) derselben Probe deutlich verändert sein kann [35,39–44]. Neben der Verwendung eines zur Kalibrierung veränderten Spektrometertyps findet auch eine Änderung der Messbedingungen (unter anderem Veränderung des Probenabstandes) statt. Weitere Variationen, wie die Alterung der Ausrüstung, physikalische/chemische Differenzen der Chargen oder Veränderungen der Umgebungsbedingungen können diese Problematik weiterhin verschärfen, indem Signale instabil oder Absorptionsbanden verschoben werden können [40,44–51]. Dies kann mit einem Funktionsverlust eines robusten Modells einhergehen. Zur Lösung dieses Problems stehen neben einer zeitaufwändigen Neukalibrierung auch andere Strategien zur Verfügung. Zu nennen sind hier beispielsweise Transfertechniken zum Kalibrierungsübertrag, welche die Kompatibilität des Ursprungsmodells auf neue Messbedingungen erhöhen sollen [35,38,39,52]. Besonders bekannte Möglichkeiten stellen unter anderem die univariate SBC (Slope-Bias-Correction) oder multivariate Standardisierungsmethoden (direkt oder revers) dar [40,43–45,52,53]. Standardisierungsverfahren, die als erstes von Wang et al. [53] beschrieben wurden, sind mathematische Algorithmen, die spektrale Variationen (z. B. Intensitäts- und/oder Wellenzahlenunterschiede) zweier Instrumente glätten können [40,53–55]. Kalibrierungsübertragungen wurden in der Vergangenheit häufig auf NIR-Equipment durchgeführt [35,39,52,56–59], wobei es auch einige populäre Transfermethoden bei der Raman-Spektroskopie gibt [37,38,60–62]. Darüber hinaus gibt es auch eine Möglichkeit physikalische Unterschiede zu überwinden, wie beispielsweise bei einem Modellübertrag von

Pulverspektren auf intakte Tabletten eindrucksvoll bewiesen wurde [63]. Ein weiteres Beispiel einer Übertragungsmethodik ist die SBC. Diese überarbeitet nicht den spektralen Habitus, sondern nur das Ergebnis der Vorhersage [39,40,64]. Bekannte Beispiele für die erfolgreiche Anwendung dieser Methodik lieferten unter anderem Brouckaert et al. mit verbesserten Fehlern für einen Transfer bei Flüssigwaschmittel [38] oder Bergman et al. mit einem NIR-Übertrag bei festen Formulierungen [39]. Da in der Pharmaindustrie oft nur ein geringes Kontingent an Proben für eine komplette Neukalibrierung zur Verfügung steht, erwiesen sich Transferverfahren oft als kostengünstigere Alternative, verbunden mit einem geringeren praktischen Aufwand. Regierungsbehörden wie die EMA beschäftigten sich schon lange mit einem Methodentransfer zwischen NIR-Instrumenten, unter anderem in ihrem Leitfaden „Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations“ [30]. Dabei zeigt die EMA jedoch nur die Möglichkeit des Übertrages auf und gibt keine standardisierten Parameter oder Leitlinien für einen geglückten Transfer an [30]. Diese Richtlinie empfiehlt mathematische Kompensationen anzuwenden und bei nicht zufriedenstellenden Resultaten eine zeitintensive Neukalibrierung durchzuführen. Die vorliegende Arbeit orientiert sich zum einen an der Guideline und ist zum anderen angelehnt an eine von Smith et al. veröffentlichte Bewertung diverser Qualitäts- und Statistikparameter, um deren Anwendbarkeit zu beurteilen [65,66]. Ziele dieser Untersuchungen sind eine Implementierung von Glasfasersonden in den Prozessstrom, die Übertragung der zuvor erstellten multivariaten At-Line Gehaltsmodelle mithilfe der Methoden des DÜ (Direkter Übertrag), des MU (Model Updating), der SBC, der DS bzw. RDS (Direct bzw. Reverse Direct Standardisation) und der PDS bzw. RPDS (Piecewise bzw. Reverse Piecewise Direct Standardisation). Darüber hinaus ist ein Teil der Analyse ein Vergleich des NIR- und Ramantransfers bzw. ein Vergleich des Übertrages zweier Modellarten, die entweder nur WSG- oder auch TS(Trockenschrank)-Proben beinhalten. Die Transfermodelle werden aber auch der In-Line Kalibrierung gegenübergestellt.

#### **1.4 Entwicklung von NIR- und Raman-Methoden zur At-Line Überwachung diverser Qualitätsparameter von ASS-haltigen Brausetabletten**

In der Industrie gibt es diverse Anforderungen an die pharmazeutischen Erzeugnisse, wie z. B. geeignete Herstellungs-, Lagerungs- und Transportbedingungen. Deshalb ist es besonders wichtig, dass bei allen Schritten des Produktlebenszyklus – bis zur Abgabe an den Patienten – eine Kontrolle stattfindet [67]. Durch die langen Lagerzeiten und den Transport ist es von großem Belang, dass auch das Endprodukt, oft Tabletten, den hohen Qualitätsanforderungen

entsprechen. Bei der Freigabe der Handelsware ist die Endproduktkontrolle ein zeitbestimmender Schritt, der den Benefit der stetigen Tablettenproduktion (kontinuierliches Verfahren) mit einer restriktiven Prüfung verhindert. Durch eine kürzere „time-to-market“ könnten PAT-Werkzeuge auch bei der Herstellung bzw. Tablettierung deutliche Vorteile zur konventionellen Analytik bringen [36]. Da neben vielen pharmazeutischen Rohstoff- bzw. Pulver-Anwendungen viele erfolgreiche Modelle zur Bestimmung von Tabletteneigenschaften in der Literatur zu finden sind [36,67–74], sollte dieser Ansatz auch bei einer handelsüblichen Brausetablette, die calciniertes Zwischenprodukt enthält, möglich sein. An dieser Stelle ist es nötig auf die Möglichkeiten der chemischen, aber auch auf die der physikalischen Quantifizierung einzugehen. So konnten z. B. Raman-Signaländerungen bei unterschiedlichen Bruchfestigkeiten [75–77] auftreten oder mittels NIR-Spektroskopie Tablettenhärten [67,68,78,79], Zerfallszeiten [71] oder Porositäten [77] ermittelt werden. Gerade Tablettenhärten spielen z. B. beim Transport der Ware eine besondere Rolle [68]. Darüber hinaus gibt es auch eine Vielzahl an Studien zur Bestimmung von Auflöseprofilen [73,74,80,81], wie z. B. auch bei Theophyllin-Matrix-Tabletten, deren Auflöseverhalten mittels NIR erfolgreich bestimmt werden konnte [73]. Ein besonders kritischer Punkt der Pharmaindustrie stellt die chemische Stabilität in Formulierungen über die Zeit dar [12]. Deshalb erscheint es wichtig, chemische Informationen des Wirkstoffes zu selektieren, wie es z. B. Tomuta et al. zur Charakterisierung des Indapamidgehaltes in intakten Tabletten getan haben [70]. Jedoch sind auch die entstandenen Abbauprodukte qualitätsbeeinflussend [12] und benötigen eine zuverlässig-zügige Bestimmung. Auch hier gibt es mehrere Studien zur Quantifizierung von Abbauprodukten des APIs (Active Pharmaceutical Ingredient) [12,69,82]. Bei ASS findet eine Hydrolyse zu Salicylsäure und Essigsäure statt [12,83,84] mit welcher spätere Veresterungen einhergehen können. Wie hier deutlich wird können NIR- und Raman-Analytik chemische und physikalische Merkmale in ihren Spektren tragen, die sich jedoch oft überschneiden. Ziele dieser Analyse sind die quantitative multivariate Erstellung von NIR- und Raman-Methoden für ausgewählte chemische (API, Gehalt Excipients, Gehalt Abbauprodukte, SNK (Säureneutralisationskapazität), pH), aber auch verschiedener physikalischer Parameter (Bruchfestigkeit, Auflöszeit, Porosität). Im Anschluss werden die Methoden in einem Praxistest anhand unabhängig hergestellter Chargen auf die Routinetauglichkeit und Zuverlässigkeit getestet und bewertet. Zur Bewertung dienen wiederum verschiedene Statistikparameter.



## 2 Materialien, Reagenzien und Methoden

### 2.1 Materialien

#### 2.1.1 Natriumhydrogencarbonat

Das Material NaBi ist ein weißes, kristallines und geruchloses Pulver mit schwach alkalischen Eigenschaften [31,85]. NaBi ist unter Laborbedingungen nicht hygroskopisch [9]. Die Reinheit des eingesetzten NaBi der Fa. (Firma) Solvay Dombasle (Dombasle-sur-Meurthe, Frankreich) lag arzneibuchkonform zwischen 98 – 99 %.

#### 2.1.2 Natriumcarbonat (Anhydrat)

NaCa ist ein weißes, kristallines und geruchloses Pulver von alkalischem Geschmack [31]. Es liegen vielerlei Hydratisierungsstufen zwischen der Reinsubstanz bis zum Decahydrat vor. NaCa ist somit hygroskopisch [86,87]. Eine Reaktion zum NaBi erschien bei Lagerung des Materials möglich [85,87]. Deshalb wurde dieses unter Ausschluss von Sauerstoff aufbewahrt. Verwendet wurde das wasserfreie Natriumcarbonat der Fa. Fisher Chemical (Schwerte, Deutschland) und der Fa. Merck (Darmstadt, Deutschland). Der Gehalt lag bei 99,5 – 100,5 %.

#### 2.1.3 Citronensäure (Anhydrat)

Die verwendete CS Citric acid anhydrous granular der Fa. Cargill (Eddyville, USA) ist ein weißes und kristallines Pulver. Nach Mahlung mit einer Fitz-Mill-Mahlanlage (Fitzpatrick Company - Waterloo, Kanada) lag maximal 15 % Grobanteil (> 650 µm) und maximal 25 % Feingut (< 65 µm) vor. Es wurde unter Ausschluss von Atmosphärenbedingungen gelagert, damit keine potentielle Umwandlung zur Monohydratform möglich war. [88]. Der Gehalt lag bei 99,5 – 100,5 %.

#### 2.1.4 Acetylsalicylsäure

ASS ist ein typisches Analgetikum mit der IUPAC-Bezeichnung 2-(Acetyloxy)benzoesäure [89]. Es ist ein weißes, kristallines Pulver und wies einen arzneibuchkonformen Gehalt zwischen 99,5 – 101 % auf. Hergestellt wurde dies von Bayer Spanien (La Felguera, Spanien). Die Substanz wurde unter Ausschluss von Sauerstoff in Braunglasflaschen gelagert. Wichtige Abbaureaktionen sind unter anderem die Hydrolyse zur SaS [84,89–92] und das aus ASS und SaS resultierende Kondensationsprodukt ASSA (Acetylsalicylsalicylsäure) [84,89,93] (Abb. 1). Neben ASSA sind weitere Kondensationsprodukte denkbar.

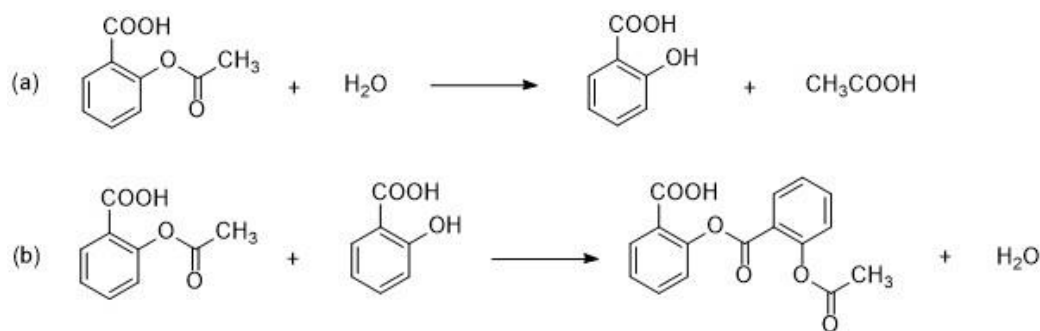


Abb. 1: (a) Hydrolyse von ASS zu SaS und Essigsäure und (b) Kondensationsreaktion der ASS und SaS zu ASSA und Wasser

### 2.1.5 Salicylsäure (SaS)

Die verwendete SaS der Fa. Fisher Scientific (Schwerte, Deutschland) ist ein kristallines, weißes Pulver und wies einen Gehalt von  $\geq 99\%$  auf. Gelagert wurde diese unter Feuchtigkeitsausschluss (Silica-Trockenmittel).

## 2.2 Reagenzien

Folgende Reagenzien wurden verwendet:

- Titrant Salzsäure (0,5 M) und Solvent gereinigtes Wasser für die Gehaltsbestimmung des Calcينات mittels automatischer Salzsäuretitration.
- Titrant Hydranal Composite 5 (Jod, Imidazol, 2-Methylimidazol, 2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol, Schwefeldioxid, Imidazolmonohydroiodid) der Fa. Honeywell Fluka (Morristown, USA), Solvent Hydranal Solvent (Methanol, wasserfrei) von Fa. Honeywell Fluka für die Karl-Fischer-Titration.
- p-Chlorbenzoesäure (0,5 M) der Fa. Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, Vereinigte Staaten), Natriumhydroxid-Lösung (0,1 M) und gereinigtes Wasser als interner Standard für die HPLC(High-Performance Liquid Chromatography)-Analytik.
- Verdünnte Phosphorsäure (85 % o-Phosphorsäure der Fa. Supelco (Bellefonte, USA) und gereinigtes Wasser 1:1 (v/v)) als Solvent für die HPLC-Analytik.
- Kaliumdihydrogenphosphat (monobasisch) der Fa. Thermo Fisher Scientific (Schwerte, Deutschland), 85 % o-Phosphorsäure der Fa. Supelco (Bellefonte, USA), Methanol für HPLC der Fa. Fisher Chemical (Schwerte, Deutschland) und gereinigtes Wasser als Laufmittel für die HPLC-Analytik

- Titrant Natriumhydroxid-Lösung (0,5 M), Solvent Salzsäure-Lösung (0,5 M) und gereinigtes Wasser zur Bestimmung der SNK.

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Calcinierungsverfahren

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei verschiedene Calcinierungsverfahren angewendet.

#### (A) Wirbelschichtgranulation

Die Calcinierung wurde in einem ca. (circa) 16 m hohen Top-Spray-WSG der Fa. Aeromatic-Fielder AG (Bubendorf, Schweiz) durchgeführt. Die Sprüharme, die sich an der Seite des WSG befinden, wurden bei dieser Reaktion nicht genutzt (Trockencalcinierung).

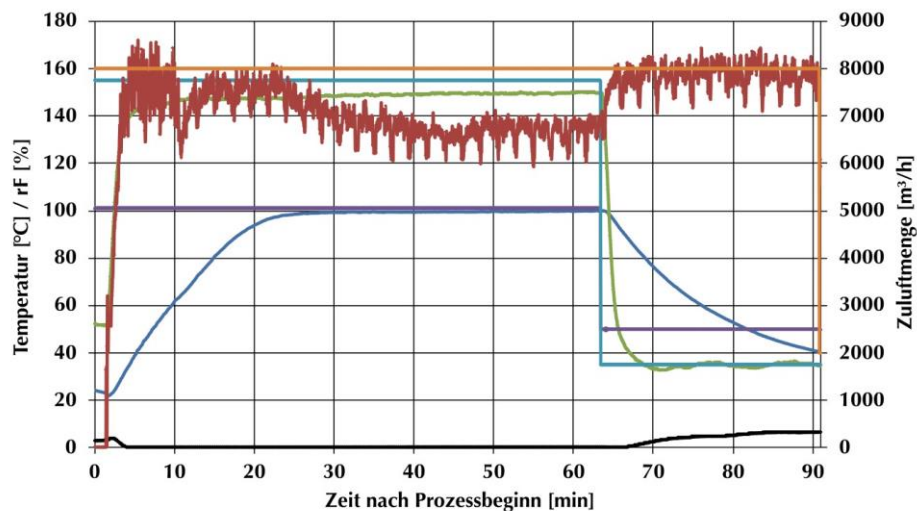


Abb. 2: Darstellung diverser Prozessparameter beim Calcinierungsprozess im WSG (Legende: Blau: Ist-Produkttemperatur; Grün: Ist-Zulufttemperatur; Lila: Soll-Produkttemperatur; Türkis: Soll-Zulufttemperatur; Rot: Ist-Zuluftmenge; Orange: Soll-Zuluftmenge; Schwarz: Ist-Zuluftfeuchte)

Durch eine Konditionierung der einströmenden Prozessluft wurde eine mögliche Hydratbildung [6,7] vermieden. Nach Befüllung des WSG mit dem Ausgangsmaterial wurde dieses ca. 1 h lang auf Temperaturen um 100 °C erhitzt und danach abgekühlt. Die Parameter der Temperaturen, der Zuluftmengen und der Feuchtebedingungen sind in Abb. 2 an einer ausgewählten Charge dargestellt (Außenluft: rF  $\approx$  73 % und T  $\approx$  13 °C). Insgesamt wurde mit Chargengrößen von ca. 1,7 t gearbeitet. Das Ergebnis war eine partiell calcinierte Substanz, die eine Spezifikation (Gehalt) von ca. 85 – 90 % NaBi aufwies. Im Rahmen der Analysen dieser Arbeit wurden Proben am Probenzieher über den kompletten Prozess gezogen, unter Ausschluss von Umluft gelagert und innerhalb max. 24 Stunden mittels NIR- und Raman-Analytik vermessen.

### (B) Trockenschrank

Der Umluft-TS FP240 der Fa. Binder (Tuttlingen, Deutschland) diente in erster Linie dazu, Proben zu erzeugen, die über die Spezifikationsgrenzen hinausragen. Dadurch war es bei der Modellerstellung möglich, einen breiten Assaybereich abzudecken und somit Extrapolationen in der späteren Routineanwendung zu vermeiden. Dazu wurden Probenschalen (Aluminium) des in 2.3.12 im Detail dargestellten Moisture Analyzers mit ca. 20 g NaBi befüllt. Sie wurden nach dem Vorheizprozess so platziert, dass sie nicht vor dem zentrierten Ventilator standen. Die Proben wurden aus dem auf 99 °C beheizten TS nach verschiedenen Zeitintervallen entnommen und unmittelbar danach in einer großen Glasflasche zur Homogenisierung geschüttelt. Zuletzt entnommene Proben wiesen einen Gehalt von ca. 73 % NaBi auf.

### (C) Vacuum Mixer Dryer

Zu einem späteren Zeitpunkt der Untersuchungen stand mit dem VMD HTC VT7 der Fa. AVA (Herrsching, Deutschland) ein weiteres Calciniertes Werkzeug zur Verfügung. Dieses ist ein 5 l großer horizontaler Mischrockner, der keinen Luft- oder Gasstrom benötigt. Es wurde hier mit einem Batchvolumen von knapp 5,5 kg bei einer Heiztemperatur von 130 °C gearbeitet.

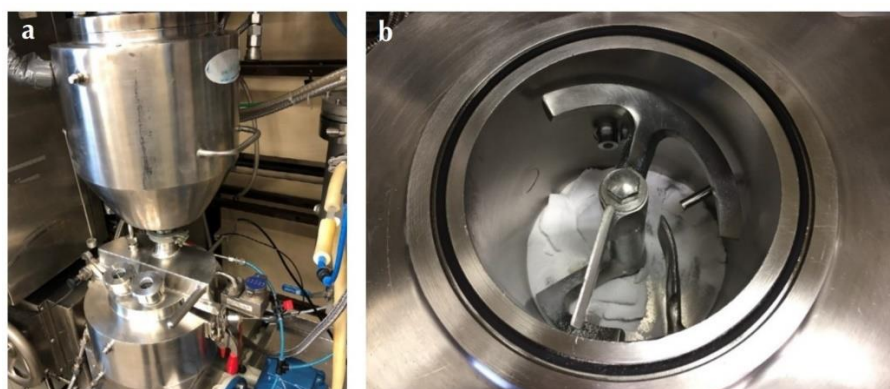


Abb. 3: (a) Außenansicht und (b) Innenansicht mit Rührwerk des AVA VMD (Vacuum Mixer Dryer) HTC VT7

Tab. 1: Soll- und Istgehaltswerte (arithmetische Mittelwerte) der hergestellten Chargen des VMD (TGA-Bestimmung)

Abkürzung	C90	C85	C80	C75	C70	C50
<b>Soll-Gehalt [%]</b>	90,00	85,00	80,00	75,00	70,00	50,00
<b>Ist-Gehalt [%]</b>	90,55	85,40	80,34	73,22	66,36	53,71

Dabei wurde die Wärme anhand einer 0,23 m<sup>2</sup> großen Oberfläche mittels Konduktion (beheizte Wände und Rührwerk) auf das Produkt übertragen. Durch Wärmeverluste heizte sich das Gut auf maximal 110 °C im Trocknungsprozess auf. Danach folgte die Kühlphase. Das Rührwerk wurde auf 25 rpm und der Druck auf 80 mbar eingestellt. Die Gesamtprozesszeit variierte

zwischen 90 bis 280 min. Eine Außen- (a) und Innenansicht (b) des VMD ist in Abb. 3 gezeigt. In Tab. 1 sind die Soll- und Ist-Werte (Bestimmung mittels TGA, Dreifachbestimmung) angegeben. Das Material C90 – C50 (calciniertes Material mit einem Gehalt von 90 – 50 % NaBi) wurde nur für die Tablettierung der Stabilitätsstudie (siehe 2.3.5) verwendet.

### 2.3.2 Herstellung binärer Gemische

Binäre Gemische wurden mittels Einwaage verschiedener Mengen NaBi und NaCa hergestellt. Einerseits wurden diese verwendet, um eine geeignete Referenzanalytik (TGA oder Salzsäuretitration) ausfindig zu machen. Dazu wurden zehn Proben hergestellt und die Referenzwerte mit den eingewogenen Gehältern verglichen. Verwendet wurde hier das NaCa der Fa. Fisher Chemical. Andererseits dienten binäre Gemische auch zur Durchführung der Stabilitätsstudie und der Einsatzstoffanalyse (3.1 und 3.2). Dazu wurden die Ist-Gehälter der VMD-Calciniierung (2.3.1) aus Tab. 1 mit einer binären Einwaage reproduziert und wie in 2.2.3 bzw. 2.2.4 beschrieben weiterverarbeitet. Zur Herstellung der Gemische B90, B85, B80, B75, B70 und B50 wurde das NaCa der Fa. Merck genutzt (binäres Gemisch mit einem Gehalt von 90, 85, 80, 75, 70, 50 % NaBi).

### 2.3.3 Herstellung der Tablettiermischungen

Zur Mischungsherstellung wurde ein Konusmischer LM20 der Fa. L.B. Bohle (Ennigerloh, Deutschland) verwendet. Dabei wurde eine Mischungsdauer von 6 min bei 25 rpm eingestellt.

Tab. 2: Soll-Gewicht einer Tablette der Stabilitätsstudie

Einsatzstoff	Soll-Gewicht [mg]	
ASS	100,1	
CS	298,0	
NaBi, C50 – C90, B50 – B90	501,9	Soll-Gewicht/Tablette: <b>Σ 900 mg</b>

Die Mischung wurde vor der Verpressung der Tabletten der Versuchsteile 3.1, 3.2 und 3.9 durchgeführt. Dabei durfte die Luftfeuchte maximal 32 % rF und die Temperatur maximal 25 °C betragen. Dies wurde durch Kondensationsentfeuchter und einer Raumklimatisierung erreicht. In Teil 3.2 wurde eine typische Brausetablette (ASS, CS, Base) hergestellt, bei der unterschiedliche Basenkomponenten ausgewählt wurden. Dabei wurde reines NaBi, mittels VMD cNaBi (calciniertes Natriumhydrogencarbonat) (C50 – C95, 6 Chargen, siehe 2.3.1) und binär hergestellte Gemische (B50 – B95, 6 Chargen, siehe 2.3.2) verwendet.

Tab. 3: Ober- und Untergrenzen des DoE (Design of Experiments) mit Mittelwerten für die NIR- und Raman-Tablettiermodelle (physikalisch und chemisch), \*: Calciniertes Natriumhydrogencarbonat mit einem Gehalt von 88 % (TGA-Messung)

Einsatzstoff	soll Obergrenze [mg]	soll Untergrenze [mg]	Mittelwert [mg]	
<b>Bestimmung physikalischer Parameter (Versuchsteil I)</b>				
ASS	165,1	135,1	150,1	
CS	491,5	402,2	446,9	
cNabi <sub>88%</sub> *	828,6	678,0	753,3	Soll-Gewicht/Tablette: <b>Σ 1350,3 mg</b>
<b>Bestimmung chemischer Parameter (Versuchsteil II)</b>				
ASS	180,1	120,1	150,1	
CS	536,2	357,5	446,9	
cNabi <sub>88%</sub> *	904,0	602,6	753,3	
SaS	18,0	0	9,0	Soll-Gewicht/Tablette: <b>Σ 1359,3 mg</b>

Das Sollgewicht pro Tablette zeigt Tab. 2. Es wurde mit Chargenansätzen von 1,0 kg gearbeitet. Für Teil 3.7 wurde für die Mischungsberechnung ein DoE (Design of Experiments) durchgeführt, welches möglichst mit einem geringem Versuchsaufwand genaue Aussagen über Wirkzusammenhänge von Einflussgrößen (Inputs) zur Zielgröße (Outputs) und den Störgrößen liefern kann [94]. In dieser Arbeit wurde ein teilfaktorieller Mischungsversuchsplan erarbeitet, der zum einen wirtschaftlicher, zum anderen aber auch kompakter und effizienter als der traditionelle Ansatz der vollfaktoriellen Analyse ist [95,96]. Der erste Versuchsteil umfasste insgesamt drei unabhängige Variablen (ASS, CS, cNaBi) und eine Pressdruckvariable (nicht aufgeführt in Tab. 3), welche sukzessiv während der Tablettierung verändert wurde. Die Chargengröße betrug 0,7 kg. Versuchsteil II bestand aus insgesamt vier unabhängigen Variablen (ASS, CS, cNaBi, SaS) und wiederum einer Pressdruckvariable (nicht aufgeführt in Tab. 3), welche zwischen zwei verschiedenen Verdichtungskraften  $F$  variiert wurde (zwei Oberstempelinstellungen). Ziel dieses Versuchsplanes war ein Einbringen erwarteter Routinevariabilität in spätere Modelle. Pro Charge wurden 0,5 kg hergestellt. Im ersten Versuchsteil wurden insgesamt neun und im zweiten Teil 17 Chargen gemischt und hergestellt. Darüber hinaus wurden weitere Chargen zur Vorhersage der CQAs hergestellt.

### 2.3.4 Tablettierung und Verpackung

Die Tablettierung erfolgte auf der Exzentertablettenpresse CPR-6 der Fa. Dott Bonapace (Mailand, Italien). Gearbeitet wurde mit einem Stempelwerkzeug (Fa. Dott Bonapace), mit welchem 14 mm bikonvexe, runde Braustabletten ohne Codierung hergestellt wurden. Auch im Rahmen der Tablettierung und Verpackung wurden die Bedingungen auf 32 % rF und 25 °C

festgelegt. In Teilversuch 3.1 wurde eine Tablettiergeschwindigkeit von 4 (Einstellungsgröße dieser Tablettiermaschine) bei einem Tablettengewicht von  $900 \pm 50$  mg und einer maximalen Steghöhe von 5 mm eingestellt. Die Zielbruchfestigkeit betrug  $65 \pm 25$  N, die durch Variation des Oberstempels erreicht werden konnte. Eine Überprüfung der Einhaltung dieser CQAs wurde am Anfang und am Ende jeder Tablettierung mit zehn Mustern durchgeführt. In Teilversuch 3.7 – I wurde eine Tablettiergeschwindigkeit von 5 eingestellt und mit einem Tablettengewicht von  $1350,3 \pm 80,0$  mg gearbeitet. Die Tablettiergeschwindigkeit des Versuches 3.7 – II betrug 5 (Einstellungsgröße dieser Tablettiermaschine). Die Spezifikation des Tablettengewichtes lag bei  $1359,3 \pm 80,0$  mg. Nachdem in Teilversuch 3.7 – II die Tabletten in PE(Polyethylen)-Tüten mit Trockenmittel gelagert wurden, musste für die Stabilitätsstudie eine dichtere Verpackung der Arzneimittel erfolgen. Dazu wurde eine Aluminiumverbundfolie mit einem dreischichtigen Aufbau gewählt, die außen über  $40 \text{ g/m}^2$  Papier und innen eine  $20 \text{ }\mu\text{m}$  Aluminiumschicht mit einer  $20 \text{ g/m}^2$  PE-Siegelschicht verfügte. Es wurden zunächst Leerbeutel mithilfe des Beutelfüllers RN-001-J-1905 (Fa. Bosch Packaging Systems AG – Beringen, Schweiz) hergestellt und versiegelt (Querheizung:  $160 \text{ }^\circ\text{C}$ /Längsheizung:  $145 \text{ }^\circ\text{C}$ , Siegeldruck: 5 bar). Die Leerbeutel konnten manuell mit jeweils zwei Tabletten befüllt und im Anschluss bei  $140 \text{ }^\circ\text{C}$  Siegeltemperatur, 5 bar Druck und 2 s Siegelzeit mit dem Laborsiegelgerät Kopp SGPE 3000 (Reichenbach an der Fils, Deutschland) gesiegelt werden.

### 2.3.5 Stabilitätsstudie

Die Stabilitätsprüfung ist ein essenzieller Bestandteil jeder Arzneimittelformulierung. In Versuchsteil 3.2 wurden Brausetabletten (Herstellung 2.3.3 und 2.3.4), die cNaBi aus dem VMD und binäre Gemische enthielten, miteinander verglichen. Dazu wurden die Formulierungen, gemäß ICH Q1A (R2)-Richtlinie bei  $40 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  und  $75 \% \text{ rF} \pm 5 \% \text{ rF}$  [97] über 85 d ( $\approx 12$  Wochen) eingelagert. Verwendet wurde die Konstantklimakammer VC100 der Fa. Weiss Technik GmbH (Reiskirchen, Deutschland). Ziel dieser isothermen Studie war es, Änderungen der verschiedene CQAs, wie die Streifenhöhe, den ASS-Gehalt sowie Abbauprodukte SaS und ASSA, die Bruchfestigkeit, das Auflöseverhalten und die äußere Beschaffenheit über die Zeit zu untersuchen und mögliche Aussagen über lagerstabilere Formulierungen und Schlüsselfaktoren treffen zu können. Es wurde eine vergleichende Studie durchgeführt. Die Entnahmepunkte sind in Tab. 4 zu finden. Einige Werte wurden eliminiert, z. B. auf Grund verschleppter SaS in Chromatogrammen, unplausiblen Werten oder Fehldurchführungen (z. B. kein Brechen der Tablette bei der Bruchfestigkeitsuntersuchung).

Ein Blaubadtest, der zum Anfang und zum Ende der Studie über alle Chargen durchgeführt wurde, soll die Dichtigkeit der Primärverpackung bestätigen.

Tab. 4: Die Prüfzeitpunkte der CQAs der Stabilitätsstudie

CQA	Kapitel (Ergebnisse)	0 d	14 d	29 d	43 d	57 d	71 d	85 d
Optik und Geruch	3.2.2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ASS-Gehalt/Abbauprodukte	3.2.4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bruchfestigkeit/Auflösezeit	3.2.5	✓	✓	✓	✓	✓		✓
Streifenhöhenmessung/ Puffing	3.2.3	in regelmäßigen Abständen						

### 2.3.6 NIR-Spektroskopie

Die NIR-Spektroskopie ist ein pharmazeutisch vielseitig einsetzbares PAT-Instrument [32], welches erst nach der Entdeckung der Chemometrie hohes Ansehen erlangt hat [32,98–102]. Durch die Anregung von Ober- und Kombinationsschwingungen entstehen Spektren ähnlich dem Habitus der UV-VIS-Spektroskopie [103]. In der At-Line Studie wurde als Mastergerät das FT-NIR MPA-Instrument von Bruker Optics (Ettlingen, Deutschland) verwendet.



Abb. 4: Befestigung zweier Sonden (links: Raman, rechts: NIR) mittels Flansch am WSG (In-Line Messung)

Die Spektren wurden im diffusen Reflexionsmodus aufgenommen. Bauteile des Gerätes sind eine Wolfram-Halogenlampe, mehrere Spiegelreflektoren, ein RockSolid™-Interferometer mit Cube-Cornern-Elementen zur Neujustierung und ein Blei(II)-Sulfid-Detektor [104]. Es wurden 16 Scans pro Messung durchgeführt und mit einer Auflösung von  $8 \text{ cm}^{-1}$  gearbeitet. Das Pulvergut wurde zur Messung in Vials des Typs Typ 20 mm Neck, Fiolax, clear HGB 1/ISO 719 mit den Abmessungen  $52,0 \times 22 / 1,2 \text{ mm}$  von Bruker Optics abgefüllt. Unter



Berücksichtigung der atmosphärischen Einflüsse und der optischen Dichte wurde eine Füllung von ca. 75 % gewählt. Um Hohlräume zu reduzieren, wurde das calcinierte Pulver vor den Messungen stark geschüttelt und danach dreimal auf einer Unterlage aufgestampft. Vor der Chargenaufnahme wurde ein Hintergrundspektrum aufgezeichnet und vom Probenspektrum subtrahiert. Zur Aufzeichnung der Daten diente das Lab-Werkzeug, welches in der Software Opus 8.5 von Bruker Optics integriert war. Das NIR-Gerät wurde auch zur Analyse der Tabletten der in 3.7 erstellten Modelle verwendet. Es wurden auch hier die eben genannten Messeinstellungen benutzt. Anstatt des Vials wurde die lose Tablette auf das Quarzglasfenster zur Durchleuchtung aufgelegt. Es wurden zwei Spektren (Ober- und Unterseite) pro Tablette aufgenommen. Zur In-Line Messung diente das Gerät Matrix-F von der Fa. Bruker Optics. Hierbei wurde mit einer Auflösung von  $8\text{ cm}^{-1}$  und mit 64 Scans pro Messung verfahren. Als Detektor diente eine Indium-Gallium-Arsenid-Einheit. An das Spektrometer wurden Lichtwellenleiter angeschlossen, die mit der Reflexionssonde Turbido SS316L der Fa. Solvias (Kaiseraugst, Schweiz) über einen Flansch am WSG (Abb. 4, rechte Sonde) gekoppelt waren. Als Fenster diente Saphirglas. Die Benutzeroberfläche CMET, welche in der Software Opus 8.5 eingebettet war, diente als zentrales Bedienprogramm des Spektrometers. Unplausible bzw. abnormale Spektren, die z. B. durch Handhabungs- oder Messfehler entstanden sind, wurden nicht zur späteren Kalibrierung verwendet. Für die grafischen Darstellungen und die Methodenentwicklungen wurden die Daten in die multivariate Analysesoftware The Unscrambler X 10.5 von CAMO Software AS (Oslo, Norwegen) [105] geladen und verarbeitet. Die beiden Systeme arbeiteten nach Herstellerspezifikation und wurden in regelmäßigen Abständen gewartet.

### 2.3.7 Raman-Spektroskopie

Ein weit verbreitetes Verfahren in der Halbleiter-, Polymer- und Pharmaindustrie ist die Raman-Spektroskopie [106–108], bei welcher es sich wie die NIR-Spektroskopie um ein PAT-Instrument handelt [109–111]. Es besitzt die Fähigkeit, hoch aufgelöste Banden zu generieren [110,111]. Bei der Raman-Spektroskopie handelt es sich um eine Schwingungsspektroskopie [110]. Für At-Line Aufnahmen wurde das Raman Bravo Handheld Spektrometer von Bruker Optics verwendet. Dabei wurde ca. 3 g Pulver locker in einen verschließbaren, transparenten PE-Beutel (HK-Pack, Omnilab, Größe:  $80 \times 120\text{ mm}$ ) gefüllt und in einer der unteren Ecken vermessen. Zur Anregung im Gerät ist ein Duo LASER™ als Lichtquelle integriert. Die Emissionswellenlängen liegen zwischen 700 und 1100 nm, wodurch eine spektrale Abdeckung zwischen  $3200$  und  $300\text{ cm}^{-1}$  gewährleistet wurde [112]. Als Detektor diente eine

CCD(charged-coupled device)-Einheit. Das Bravo Handheld ist mit der Sequentially Shifted Excitation™ Technologie ausgestattet, um mögliche Fluoreszenzen zu unterdrücken [113,114]. Die Auflösung des Geräts liegt zwischen 10 und 12  $\text{cm}^{-1}$ . Spektren wurden im automatischen Modus aufgenommen, mit der Software Opus 8.5 von Bruker Optics übertragen und mit The Unscrambler X 10.5 von CAMO Software AS [105] verarbeitet. Das Bravo Handheld wurde auch zur Messung später erstellter Tablettiermodelle (3.7) angewendet, wobei drei Spektren pro Tablettenseite (insgesamt sechs Spektren) aufgenommen wurden. Dabei wurde eine Tablette in einen eben genannten PE-Beutel gefüllt und dieser mit einem dunklen Tuch zur weiteren Fluoreszenzunterdrückung bedeckt. Die Tablette wurde händisch an der Öffnung des Laser-Austrittes vermessen. Als In-Line Instrument stand das Raman Multi Spec von Fa. tec5 (Steinbach, Deutschland) zur Verfügung. Dieses verfügt über einen 35 mW Diodenlaser und eine Auflösung von 7  $\text{cm}^{-1}$ . Eine CCD-Einheit wurde zur Detektion verwendet. Dieses Spektrometer wurde mittels Lichtwellenleiter mit der Sonde Tidus XP-20 der Fa. Hellma Analytics (Müllheim, Deutschland), wiederum über einen Flansch am WSG (Abb. 4, linke Sonde), gekoppelt. Die Messungen erfolgten durch ein Saphir-Fenster mit der Software Multi-Spec Pro II von tec5. Auch diese Spektren wurden später mit der Software The Unscrambler X 10.5 [105] multivariat ausgewertet. Auch hier wurden unplausible Spektren (z.B. durch Handhabungs- oder Messfehler) nicht zur späteren Modellierung benutzt. Beide Raman-Spektrometer arbeiteten nach Herstellerspezifikation und wurden in regelmäßigen Abständen gewartet. Die Raman-Spektroskopie wird weiterhin mehrfach in der Literatur für pharmazeutische Zwecke erwähnt [110,111,115,116].

### **2.3.8 Entwicklung und Bewertung von At-Line Kalibriermodellen zur Bestimmung von Natriumhydrogencarbonat**

Nach Aufnahme der At-Line NIR- und Raman-Spektren wurde eine chemometrische Modellkalibrierung durchgeführt. Bei der multivariaten Datenanalyse handelt es sich um eine mathematisch-statistische Methode [99,100,102], bei der nicht-zufällige Korrelationen gefunden werden sollen. Hierbei werden beobachtete Merkmale zu wenigen PCs (Principal Components) gebündelt [100]. Eine PC ist somit eine Reduzierung von Eigenschaften. Das mathematische Modell ist in Abb. 5 dargestellt. Dabei stellt Matrix X die ursprüngliche Datenmatrix dar. Matrix T (Gewichts- oder Scorematrix) liefert Einflüsse der Proben an einer PC. Die Matrix  $P^T$  (Faktoren- oder Loadingmatrix) gibt die Korrelation einer bestimmten Eigenschaft an einer PC an und die Residuenmatrix E (Error) zeigt alle unerklärten Informationen [100]. Alle multivariaten Modelle wurden unter Verwendung der PLS-

Regression [117] und des NIPALS-Algorithmus [118] entwickelt. Es wurde sich in dieser Arbeit anstatt einer CV (Cross-Validation) häufig für eine Testsetvalidierung entschieden. Demnach wurden die Proben in zwei verschiedene Datensets aufgeteilt; einem Kalibrierungsset und dem Validierungsset (Verhältnis ca. 2:1) [66,100,119].

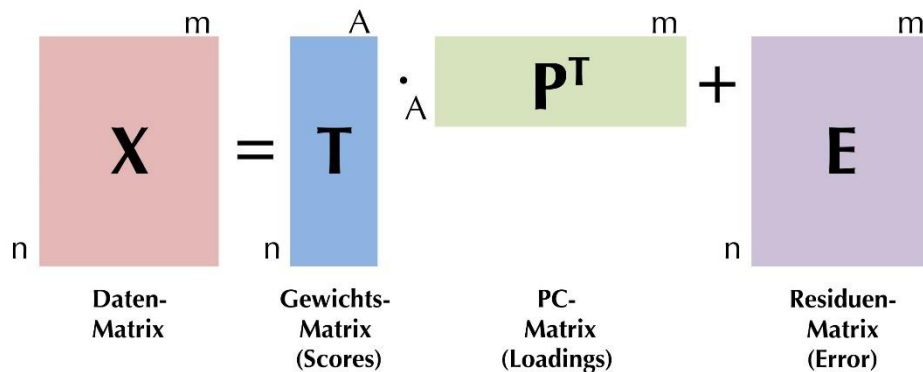


Abb. 5: Wichtige Matrices der PCA-Berechnung (bearbeitet, urspr. Abbildung von W. Kessler) [100,120]

Im Gegensatz zur CV hat die Testsetvalidierung einen höheren Aufwand, erfüllt aber durch höhere Robustheit und vorhandene Ausreißer eher die Praxis in der Pharmaindustrie [121]. Zur Varianzerhöhung waren eine Vielzahl an verschiedenen Proben, die unter divergenten Bedingungen und Einflüssen aufgenommen wurden, erforderlich. Es wurden nur WSG- und TS-Chargen in die Modelle integriert, da binäre Gemische keine repräsentativen Proben ergaben (3.4.1) und das VMD-Verfahren zu dem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung stand. Die Kalibrierungen umfassten Proben von 100,74 % bis 83,92 % (nur WSG-Proben-Modelle) und von 100,74 % bis 75,30 % (WSG und TS-Proben bzw. kombinierte Modelle). Darüber hinaus wurden zwei WSG-Chargen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen wurden, für eine Gehaltsvorhersage verwendet. Für diese Bestimmung wurden 57 Spektren herangezogen. Eine komprimierte Versuchsdurchführung ist in Abb. 6 dargestellt. Ausreißer wurden einerseits mit dem Hotelling's  $T^2$ -Test [122] erkannt (Proben mit großer Hebelwirkung). Andererseits diente der F-Residualtest dazu, Proben mit hoher Restvarianz zu finden, die durch das Modell schlecht beschrieben wurden. Bei Messungen kam es häufig zu spektralen Unterschieden (z. B. Basislinienverschiebungen) auf Grund einer inhomogenen Verteilung von Streuzentren, die ihrerseits auf unterschiedliche Partikelmorphologien zurückgeführt werden konnten [100]. Diverse DVV wurden angewendet, um diese unvermeidbaren Störeffekte zu entfernen. Darüber hinaus dienten DVV auch dazu, bessere Qualitätsparameter und eine höhere Güte beim daran anknüpfenden Methodentübertrag (3.6) zu erzielen. Diese sollen Geräteeffekte reduzieren und die Übertragbarkeit verbessern [65]. Es wurden folgende DVV bei der Analyse angewandt: (1) SNV (Standard Normal Variate)/MSC

(Multiplicative Scatter Correction) zur Spektrenangleichung und der Korrektur von Streueffekten und Partikelgrößeneinflüssen; (2) BC (Baseline correction); (3) 1st Der. (1. Ableitung) bzw. 2nd Der. (2. Ableitung) (hier: Savitzky-Golay-Algorithmus - Polynomordnung: 3, linke Punkte: 7, rechte Punkte: 7), um Streueffekte und Grundlinienvariationen zu eliminieren [100,123]. Es wurden auch Kombinationen aus mehreren DVV angewandt, da diese zu einer verbesserten Modellqualität geführt haben. Die Vorverarbeitung der Daten und ihre Auswirkungen sind in der Literatur ausführlich beschrieben [100,124–126]. Die DVV wurden für das gesamte Spektrum durchgeführt. Charakteristische Peaks und Bereiche wurden in der Raman- und NIR-Spektroskopie bewertet. Die Evaluation der Modelle in dieser Studie folgte Bär et al. [121] mit leichten Änderungen:

- (1) Niedrige Werte für den RMSEC, RMSEV und RMSEP (Root Mean Square Error of Calibration, Validation and Prediction). Niedrige Werte bestätigen geringere Abweichungen vom Referenzwert. Der RMSE-Wert konnte folgendermaßen berechnet werden [65,66,100] :

$$\text{II} \quad \text{RMSE (\%)} = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}}{n} = \frac{\sqrt{RSS_a}}{n}$$

Legende:

$y_i$ : Referenzwert

$\hat{y}_i$ : vorhergesagter Wert

$RSS_a$ : Residualsumme der Quadrate

$n$ : Probenanzahl

- (2) Eine hohes  $R^2$  (Bestimmtheitsmaß) der Daten schätzte die Qualität der Regression zwischen den Referenz- und den vorhergesagten Werten. Es beschrieb den Anteil der durch die unabhängige Variable  $x$  erklärte Varianz an der gesamten Varianz der abhängigen Variable  $y$  [100]. Dieser Wert sollte optimalerweise über 0,9 liegen (Richtwert für Feststoffanalysen) [104,127]. Zur Berechnung diente folgende Formel [100]:

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

Legende:

$y_i$ : Referenzwert

$\hat{y}_i$ : vorhergesagter Wert

$\bar{y}$ : Mittelwert der abhängigen Variable

$n$ : Probenanzahl

- (3) Eine optimale Anzahl an PCs, um erstens eine Überanpassung und das Hinzufügen von Rauschen und Ko-Korrelationen der Modelle und zweitens eine Unteranpassung zu vermeiden [99–102,104].
- (4) Ein Modellrauschen (geringes Rauschen in Loading-Plots), die Steigung (nahe 1) und der Offset (nahe 0) wurden ebenfalls berücksichtigt.

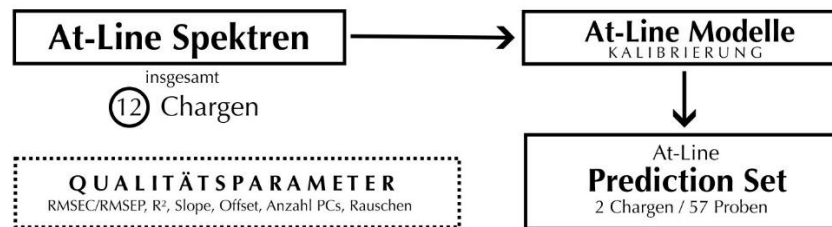


Abb. 6: Versuchsdurchführung zur Erstellung der At-Line Modelle

### 2.3.9 Entwicklung und Bewertung eines Methodenübertrages sowie In-Line Neukalibrierung zur Bestimmung von Natriumhydrogencarbonat

Nach der Erstellung der At-Line Modelle war es das Ziel diese auch als In-Line Werkzeuge ohne gänzliche Neukalibrierung nutzen zu können. Durch eine alternierende Probenpräsentation bzw. veränderten Spektrometertyps wurde durch Transferverfahren versucht einen erfolgreichen Methodenübertrag zu gewährleisten. Einen Überblick des Vorgehens liefert Abb. 7. Die zuvor erstellten At-Line Modelle beinhalteten zudem Spektren, bei denen korrespondierende In-Line Daten zur Verfügung standen. Anhand dieser fünf Chargen wurden charakteristische Spektren mithilfe des KS(Kennard-Stone)-Algorithmus ausgesucht, die als Transferset des Methodentransfers genutzt wurden. Dabei war es wichtig, dass die Proben auf beiden Geräten unter ähnlichen Bedingungen gemessen wurden, da die spektralen Unterschiede geringer ausfallen können [44]. Eine weitere wichtige Bedingung war die Angleichung der x-Achse der Geräte, da sonst Probleme bei dem Übertrag der Kalibrierung auftreten konnten [57]. Deshalb wurde im Vorhinein eine formbewahrende Spline-Interpolation zur Angleichung der Wellenzahlachse durchgeführt, ähnlich wie bei Pierna et al. [128]. Es wurden ausschließlich repräsentative Teilmengen verwendet [44,129]. Der angewendete KS-Algorithmus sucht maximal entfernte Proben im Loading-Plot aus, wodurch der Arbeitsraum bestmöglich repräsentiert wird [130,131]. Dieser beruht auf der Maximierung euklidischer Abstände und wird benutzt, um eine breite Variation zu gewährleisten [132]. Dieser wird folgendermaßen berechnet [132,133]:

$$IV \quad E_{\text{distance}}(p,q) = \sqrt{\sum_{j=1}^n [x_p(j) - x_q(j)]^2}$$

Legende:

$E_{\text{distance}}$ : Euklidische Distanz

$x_p$  und  $x_q$ : Spektroverspektoren der Probe  $p$  und Probe  $q$

$x(j)$ : Reflexionsantwort im  $j$ -ten Wellenband

$n$ : Anzahl der Wellenbänder

Die Probenanzahl des kompletten Transfersets (100 %) entsprach ca. 20 % des At-Line Kalibriersets. Nur Proben aus dem Kalibrierungssatz wurden ins Transferset aufgenommen, da bei Verwendung einer unabhängigen Teilmenge die Möglichkeit eines zu geringen Charakters wahrscheinlich wäre.

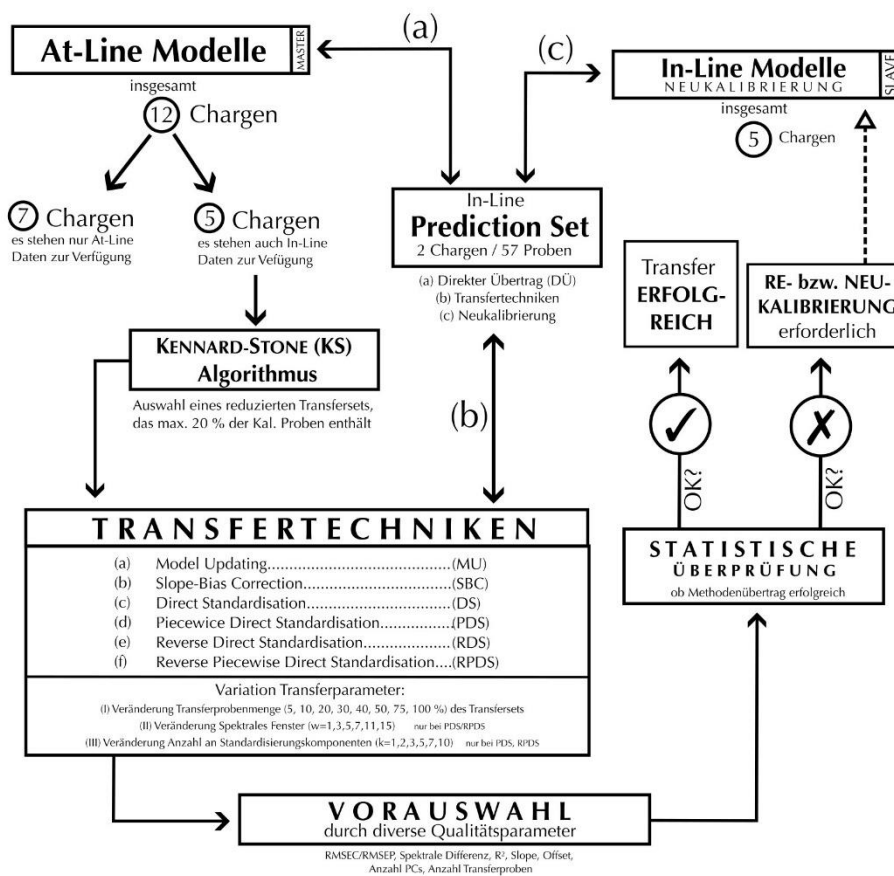


Abb. 7: Versuchsdurchführung zur Erstellung des Kalibrierübertrages/der In-Line Modelle

Weiteres zum Algorithmus findet man in gängiger Literatur [43,44,66,130]. Die durchgeführten Übertragsverfahren im Überblick:

#### (A) Direkter Übertrag

Bei einem DÜ wurde versucht, ohne Transfermethode Vorhersageproben zuverlässig zu bestimmen. Häufig ist dies nur bei Geräten des gleichen Herstellers oder des gleichen Typs erfolgreich [52,57]. Unter anderem können DVV die Ergebnisse stark verbessern.

**(B) Model Updating**

Hier wurde eine Rekalibrierung der At-Line Modelle durch Integration der durch die mittels KS-Algorithmus ausgewählten In-Line Spektren durchgeführt. Die Literatur zeigt, dass die Anzahl der Transferproben jedoch im Vergleich zu Standardisierungen größer sein kann [52].

**(C) Standardisierungsverfahren**

Standardisierungsmethoden bedienen sich mathematischen Algorithmen mit dem Ziel Spektren des Slave-Gerätes (in diesem Fall In-Line) den Spektren des Master-Gerätes (in diesem Fall At-Line) anzugleichen [35,57]. Zur Auswahl stehen hier unter anderem die DS (direkte Standardisierung), mit welcher jede einzelne Wellenzahl über das ganze Spektrum der sekundären Messung in Bezug zur primären gesetzt wird. [38].

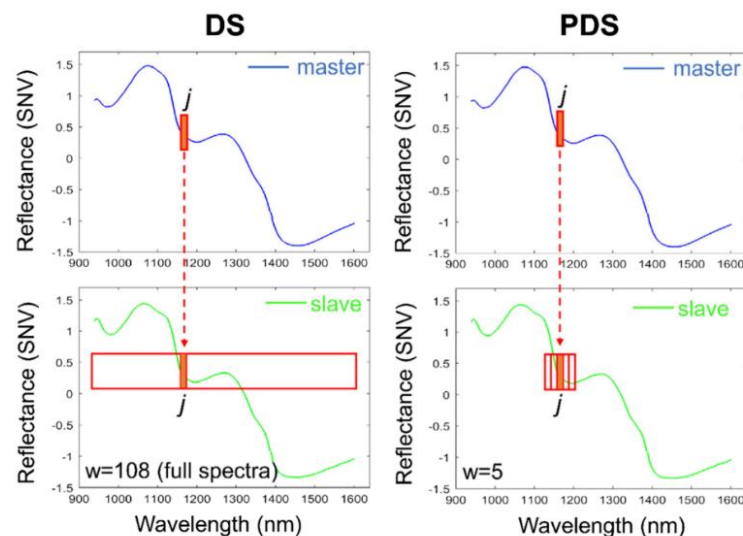


Abb. 8: Vergleich DS und PDS am Beispiel einer von Pu et al. durchgeführten Studie [133]

Im Gegensatz dazu arbeitet die PDS mit einem beweglichen Fenster  $w$  und verwendet nicht das komplette Spektrum [52]. Hierbei wird jede Variable der Slave- mit denen der Mastermethode in Beziehung gesetzt [38,133]. Es handelt sich um eine lokale multivariate Transfermethode, bei der eine Angleichung zwischen dem gleitenden Fenster des Sekundärintstrumentes an die Wellenzahlen des Primärintstrumentes stattfindet [39]. Bei der PDS-Methode ist somit eine Variation des spektralen Fensters  $w$  und der lokalen Standardisierungskomponenten  $k$  möglich. Diese Toleranzwerte wurden auf  $w = 1 - 15$  und auf  $k = 1 - 10$  festgelegt. Angegeben wurde immer die maximale Anzahl von lokalen Komponenten  $k$ . Mitunter konnten softwaretechnisch nur weniger Komponenten verarbeitet werden. In Abb. 8 werden die Unterschiede der direkten Standardisierungen deutlicher. Eine Korrelationsmatrix stellt die mathematischen Beziehungen her [37]. Eine weitere Möglichkeit boten die Reversen

Standardisierungen (RDS und RPDS), die analog zu der DS und PDS liefen. Jedoch wurden hier primäre Spektren (At-Line) so transformiert, dass sie den sekundären (In-Line) entsprachen. Dies scheint in einer späteren Routineanwendung die etwas angenehmere Variante zu sein, da das Modell ohne weitere Spektren-Standardisierung direkt im Prozess laufen kann [52]. Im Rahmen dieser Publikation wurden nur modifizierte Spektren verwendet, da z. B. Sohn et al. erklärten, dass die DVV vor der Standardisierung zu einem erfolgreichen Transfer beiträgt [38,49].

#### (D) Slope-Bias Correction

Gegenüber den Standardisierungsmethoden handelt es sich bei der SBC um eine univariate Transfertechnik [38,39]. Dabei werden die unkorrigierten Vorhersagen der In-Line Messungen mit den ursprünglichen Vorhersagen der At-Line Messungen derselben Probe linearisiert [38]. Durch Erfassung der Steigung und des Achsenabschnittes wurden die Vorhersagen des Predictionsets folgendermaßen korrigiert und grafisch dargestellt:

$$V \quad Y_{In,T} = \text{bias} + \text{slope} \cdot Y_{in} \quad [40,44]$$

Legende:

$Y_{In,T}$ : Korrigierter Wert der Vorhersage

$Y_{in}$ : Vorhersage aus einer In-Line erfassten Probe

Durch die Variationen diverser Transferparameter (Transferset, w, k) wurde im Anschluss daran eine Vorauswahl getroffen, bevor die einzelnen Verfahren statistisch verglichen wurden. Dies diente der besseren Übersicht und der Reduzierung auf eine überschaubare Modellanzahl. Folgende Qualitätsattribute wurden dazu verwendet:

- (1) Niedrige RMSE-Werte (vor allem RMSEP)
- (2) Nur bei Standardisierungsverfahren: Niedrige Werte der Spec\_Diff (spektralen Differenz), um zu bewerten, wie sich transformierte Spektren mit denen des Master-Gerätes gleichen. Beispielsweise wurden bei der PDS transformierte Spektren mit den At-Line Spektren und bei der RPDS mit den In-Line Spektren verglichen. Die Spec\_Diff wurde wie folgt berechnet [133]:

$$VI \quad \text{Spec\_Diff} (\%) = \frac{\sqrt{\sum [(X_1)_{ij} - (X_2)_{ij}]^2}}{\sqrt{\sum (x_1)_{ij}^2}} \cdot 100 \quad (i=1 \dots m; j=1 \dots n)$$



Legende:

$X_1$  und  $X_2$ :  $m \times n$  Matrix vom Master bzw. Slave-Instrument

$m$ : Anzahl der Proben                       $n$ : Anzahl der Wellenzahlen

$X_{i,j}$ : Wert des  $i$ -ten und  $j$ -ten Elementes der Matrix.

- (3) Eine hohes Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ )
- (4) Steigung (nahe 1) und Offset (nahe 0)
- (5) Eine möglichst geringe Anzahl an lokalen Komponenten  $k$ . Diese zeigen in der Regel robustere Modelle
- (6) Eine möglichst geringe Anzahl an Transferproben

Nach der Auswahl der optimierten Kennzahlen jeder Transfermethode fand eine statistische Überprüfung, die angelehnt an der Empfehlung von Smith et al. ist [65,66], statt. Dabei müssen folgende Prüfungen bestanden werden:

- a.)  $R^2 \geq 0,9$  liegen und maximal 5 % schlechter als die At-Line Kalibrierung bzw. die Vorhersage
- b.) Der RMSEP musste folgende Kriterien erfüllen:

VII  $RMSEP_{Transfer} < 1,7 \cdot RMSEP_{At-Line}$

VIII  $RMSEP_{Transfer} < 1,7 \cdot RMSEC_{At-Line}$

- c.) Kein statistisch signifikanter Unterschied der Werte im t-Test (gepaart) zwischen des At-Line- und des Transfermodells (Freiheitsgrad  $n-1$ )

IX 
$$t = \frac{\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (Y_{Ai} - Y_{Bi})^2}{n} \right] \sqrt{n}}{s_{y_{Ai} - y_{Bi}}}$$

Legende:

$Y_{Ai}$ : Assay-Wert von System A

$Y_{Bi}$ : Assay-Wert von System B

$n$ : Anzahl der Proben

$s_{y_{Ai} - y_{Bi}}$ : Standardabweichung der Residuen

- d.) Kein statistisch signifikanter Unterschied der Steigung der Regressionslinie zwischen den Vorhersage- und den Referenzwerten zu 1 (Freiheitsgrad  $n-2$ )

X 
$$t = \frac{b_1 - 1}{s_{b_1}}$$

Legende:

$b_1$ : Steigungsterm

$s_{b_1}$ : Standardfehler der Steigung

oder kein statistisch signifikanter Unterschied zur Steigung des At-line Modells (Freiheitsgrad  $2n-4$ )

$$\text{XI} \quad t = \frac{b_{A_1} - b_{B_1}}{\sqrt{s_{b_{A_1}}^2 + s_{b_{B_1}}^2}}$$

Legende:

$b_{A_1}$ : Steigungsterm für System A                       $b_{B_1}$ : Steigungsterm für System B

$s_{b_{A_1}}$ : Standardfehler der Steigung für das System A

$s_{b_{B_1}}$ : Standardfehler der Steigung für das System B

- e.) Kein statistisch signifikanter Unterschied des Achsenabschnittes der Regressionslinie zwischen den Vorhersagewerten und den Referenzwerten zu 0 (Freiheitsgrad n-2)

$$\text{XII} \quad t = \frac{b_0}{s_{b_0}}$$

Legende:

$b_0$ : Intercept Term                                       $s_{b_0}$ : Standardfehler des Intercepts

oder kein statistisch signifikanter Unterschied zum Achsenabschnitte des At-line Modells (Freiheitsgrad 2n-4)

$$\text{XIII} \quad t = \frac{b_{A_0} - b_{B_0}}{\sqrt{s_{b_{A_0}}^2 + s_{b_{B_0}}^2}}$$

Legende:

$b_{A_0}$ : Intercept Term für System A     $b_{B_0}$ : Intercept Term für System B

$s_{b_{A_0}}$ : Standardfehler des Intercepts für das System A

$s_{b_{B_0}}$ : Standardfehler des Intercepts für das System B

- f.) Keine signifikante Verbesserung der Anpassung bei Verwendung eines quadratischen Terms im Vergleich zum linearen Term (F-Test, 1 Freiheitsgrad im Zähler und n-2 Freiheitsgrade im Nenner).

$$\text{XIV} \quad F = \frac{(n-2)(RSS_{lin} - RSS_{quad})}{RSS_{quad}}$$

Legende:

$RSS_{lin}$ : Residualsumme für das lineare Modell

$RSS_{quad}$ : Residualsumme für das quadratische Modell                       $n$ : Anzahl der Proben

- g.) Kein statistisch signifikanter Unterschied im t-Test (gepaart) zwischen den At-Line- und den Referenzwerten (Freiheitsgrad n-1).

$$\text{XV} \quad t = \frac{\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)}{n} \right] \sqrt{n}}{s_{y_i - Y_i}}$$

Legende:

$y_i$ : Referenzwert

$Y_i$ : Assay-Wert

$n$ : Anzahl der Proben

$s_{y_i - Y_i}$ : Standardabweichung der Residuen

Bei den statistischen Tests wurde jeweils mit einem Signifikanzniveau von 95 % gearbeitet, was  $P > 0,05$  entsprach. Bei Nichtbestehen der Transfermethoden wird die Neukalibrierung empfohlen. Zur Vollständigkeit und zum Vergleich der Transfertechniken wurde diese auch bei Bestehen des Transfers in Kapitel 3.6 präsentiert. Die Rekalkulation wurde nach gleichen Parametern ausgewertet wie die At-Line Modellauswertung (2.3.9).

### 2.3.10 Entwicklung und Bewertung chemometrischer Kalibriermodelle zur Bestimmung von CQAs einer Braustablette

Zur Entwicklung der Kalibriermodelle wurde auch hier die PLS-Regression und der NIPALS-Algorithmus mit einer Testsetvalidierung und CV verwendet. Dabei wurden die Proben im Verhältnis von ca. 2:1 (Kalibrierung: Validierung) zwischen den Sets verteilt. Alle Sets, die für die Kalibrierungen vorgesehen waren, beinhalteten eine unterschiedliche Anzahl an Proben. Zur Ausreißerererkennung dienten erneut der Hotelling's  $T^2$ - und der F-Residentest. Zur Freilegung der charakteristischen chemischen Peaks und zum Angleich der Basislinie wurden diverse DVV wie SNV, MSC, BC, 1st Der. und 2nd Der. (beide: Savitzky-Golay-Algorithmus - Polynomordnung: 3, linke Punkte: 7, rechte Punkte: 7) oder Kombinationen daraus angewendet. Die spektralen Unterschiede die aus der Veränderung des Kompressionsdruckes resultierten, konnten damit geglättet werden. Für die Modelle der physikalischen Parameter durften keine DVV verwendet werden, da die gesuchte Information Bestandteil der Basislinienverschiebung war. Darüber hinaus wurden bei den chemischen Parametern (Gehaltsmodelle, SNK, pH) sechs Chargen und bei den physikalischen Parametern drei Chargen zur Vorhersagequalität der Modelle verwendet. Um Inhomogenitäten der Tabletten zu berücksichtigen, wurden jeweils mehrere Spektren aufgezeichnet (2.3.6 und 2.3.7). Diese wurden gemittelt (Durchschnittsspektrum pro Tablette). Die Bewertung wurde ähnlich wie in Kapitel 2.3.8 vorgenommen:

- (I) Niedrige Werte für den RMSEC, RMSEV und RMSEP.
- (II) Eine hohes  $R^2$  der Daten schätzte die Qualität der Regression zwischen Referenz- und vorhergesagten Werten.

- (III) Eine optimale Anzahl an PCs. Durch die komplexere Matrix konnte hier eine höhere Anzahl an PCs – gerade bei der Bestimmung physikalischer Parameter – nötig sein.
- (IV) Rauschen (geringes Rauschen in Loading-Plots), Steigung (nahe 1) und Offset (nahe 0) wurden ebenfalls bewertet.

### 2.3.11 Salzsäuretitration

Ein mögliches Standardverfahren zur Bestimmung des NaBi-Gehaltes war das Verfahren der Salzsäuretitration. Dabei wurde eine automatisch-durchgeführte Titration durch den Titrator T90 und der pH-Elektrode DGi111-SC vollzogen. Beide Gerätschaften wurden von der Fa. Mettler Toledo (Gießen, Deutschland) hergestellt. Dazu wurde in einem Erlenmeyerkolben zu 5,0 g der Substanz 100,0 ml 0,5 M Salzsäure zugegeben. Titriert wurde danach mit 0,5 M Salzsäure. Durch eine sprunghafte pH-Änderung wurde der Endpunkt der Titration von dem Instrument eigenständig erfasst. Es fand eine Doppelbestimmung statt. Der Gehalt wurde anhand folgender Gleichungen ermittelt (Formeln XVI und XVII):

$$\text{XVI} \quad C = (50 + \text{VEQ}) \cdot t \cdot 4,2/m$$

$$\text{XVII} \quad R = 100 - [2 \cdot (C - 100)]$$

Legende:

<i>C</i> : Konstante	<i>VEQ</i> : Verbrauch [ml]	<i>t</i> : Titer
<i>m</i> : Einwaage [g]	<i>R</i> : Resultat [%]	

Dieses Titrationsverfahren orientiert sich an der Quantifizierung von NaBi des Ph. Eur. [31].

### 2.3.12 Thermogravimetrische Bestimmung (TGA)

Auch die TGA ist ein mögliches Verfahren zur Bestimmung des NaBi-Gehaltes. Dazu wurde der Massenverlust mit dem Moisture Analyzer Excellence HS153 von Mettler Toledo (Gießen, Deutschland) gemessen. Tab. 5 zeigt Berechnungen des Massenverlustes für einen Gehalt von 100 % NaBi. Das Prinzip dieser Analyse ist die vollständige Calciniierung des Ausgangsmaterials, wodurch reines NaCa entsteht. Die Massenreduktion für den reinen Reaktanten beträgt somit ca. 36,92 %. In einer teilweise calcinierten Mischung bzw. im binären Gemisch ist neben NaBi auch wasserfreies NaCa vorhanden. Diese Menge ist thermogravimetrisch nicht nachweisbar. Folglich ergab sich bei verschiedenen Umsetzungen eine lineare Beziehung zwischen dem NaBi-Gehalt und dem Massenverlust (Gl. XVIII):

$$\text{XVIII } f(x) = 2,7088 \cdot x$$

Legende:

$f(x)$ : Gehalt NaBi [%]

$x$ : Massenverlust (TGA) [%]

Es wurde eine Trocknungstemperatur von 230 °C und ein Sollgewicht von  $10,0 \pm 0,1$  g ausgewählt. Zur Terminierung einer Einzelmessung war innerhalb von 50 s eine Massenkonstanz von  $\pm 1$  mg nötig (Abschaltkriterium 3). Es wurde jeweils eine Bestimmung durchgeführt.

Tab. 5: Reaktionsgleichung der Calcinierung und Berechnung der Massendifferenz für die Umsetzung von 100 % NaBi zu NaCa

<b>Reaktionsgleichung: <math>2 \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}</math></b>		
<b>Materialien</b>	<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>
<b>n [mol]</b>	2	1
<b>M [g/mol]</b>	84,01	105,99
<b>m [g]</b>	168,02	105,99
<b>m(NaHCO<sub>3</sub>)/m(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) [%]</b> (bei einem Calcinierungsgrad von 100 %)	63,082	

### 2.3.13 HPLC-Analytik

Für die HPLC-Analytik wurde ein ORCA-Robotersystem mit den variablen Wellenlängendetektoren Agilent 1100 und 1260 der Fa. Agilent Technologies (Santa Clara, USA) verwendet. Gearbeitet wurde mit einer Säule des Typs Nucleosil R 100-10 C18 der Fa. Macherey-Nagel (Düren, Deutschland), welche eine Säulenlänge von 250 mm bzw. einen Innendurchmesser von 4,6 mm aufweist. Die Partikelgröße beträgt 10  $\mu\text{m}$ . Zunächst wurde die Tablette in 250 ml gereinigtem Wasser gelöst, welches mit 1 ml internen Standard versetzt wurde. In gängiger Literatur findet man Hinweise darauf, dass ASS hydrolyseempfindlicher im basischen Milieu ist und somit die Bildung von SaS im Sauren langsamer abläuft [134,135]. Deshalb wurde anschließend verdünnte Phosphorsäure (85 % o-Phosphorsäure und gereinigtes Wasser 1:1 (v/v)) zugegeben, um der Entstehung von Abbauprodukten bei längerer Standzeit entgegenzuwirken. Die Einspritzmenge betrug 10  $\mu\text{l}$ . Das Laufmittel wurde nach Tab. 6 hergestellt. Es wurde eine Durchflussrate von 1,2 ml/min bei einer Temperierung des Säulenofens von 40 °C eingestellt. Die Detektion erfolgte bei 220 nm. Folgende Elutionszeiten wurden erwartet (interne Dokumente): CS 1,8 min, ASS 2,7 – 2,8 min, SaS 3,9 – 4,2 min, ASSA 4,5 – 4,7 min, p-Chlorbenzoesäure (interner Standard) 5,6 – 6,1 min. Die Berechnung des Anteils an cNabi (Teil 3.7) konnte durch Abzug aller mittels HPLC bestimmten Inhaltsstoffe

subtrahiert von der Tablettenmasse erfolgen. Es wurde davon ausgegangen, dass eine wasserfreie Tablette vorlag. Es fanden regelmäßige Neukalibrierungen des Systems statt.

Tab. 6: Bestandteile des Laufmittels der HPLC-Analyse

Substanz	m (gravimetrische Bestimmung)
Kaliumdihydrogenphosphat	0,8976 g
Wasser	2,2 kg
Phosphorsäure 85% (v/v)	35,5 g
Methanol	2,309 kg

### 2.3.14 Karl-Fischer-Titration

Durch die Karl-Fischer-Methode [134] wurde die Menge des sorbierten Probenwassers durch coulometrische Titration und bivoltametrische Anzeige bestimmt. Um sicherzustellen, dass adäquate Ergebnisse erzielt werden, wurde eine wasserfreie Methanolextraktion durchgeführt (angelehnt an [135]). Zu diesem Zweck wurden 1,0 g der Probe mit 10,0 ml wasserfreiem Methanol extrahiert und 20 min bei 500 rpm geschüttelt. Um eine Sedimentation zu ermöglichen, ruhte die Probe 15 min lang. 2,0 ml der überstehenden Lösung wurde mit einer Glasnadel aufgezogen und in ein Titrationsgefäß gegeben. Danach wurde die Titration gestartet. Die Rührdrehzahl betrug 35 % und die Mischzeit 60 s. Als Lösungsmittel wurde Methanol Hydranal Solvent und als Titriermittel Hydranal Composite 5 verwendet. Aus zwei Messungen wurde ein Durchschnittswert berechnet.

### 2.3.15 Säureneutralisationskapazität

Die Ermittlung der SNK wurde mit dem Titrator T90 und der pH-Elektrode DGi111-SC, beides von der Fa. Mettler Toledo (Gießen, Deutschland), gearbeitet. Zu einer Tablette in einem Titrationsbecher wurden automatisch 70 ml gereinigtes Wasser und 60 ml 0,5 M HCl-Lösung dosiert. Die Lösung wurde im Anschluss für mindestens 2 min gerührt und danach mit 0,5 M NaOH titriert, bis ein stabiler pH-Wert von 3,5 für ca. 10 – 15 s angezeigt wurde. Tagesaktuell wurde ein Blindwert bestimmt. Dabei wurden die eben beschriebenen Verfahren ohne Probe durchgeführt. Die SNK konnte dann folgendermaßen berechnet werden:

$$\text{XIX} \quad R = \frac{(V_{\text{HCl}} \cdot t_{\text{HCl}}) - V}{2} - B$$

Legende:

R: Resultat [mEq]       $V_{\text{HCl}}$ : Vorlage 0,5 mol HCl 60 ml [ml]       $t_{\text{HCl}}$ : Titer 0,5 mol HCl  
V: Verbrauchtes Volumen 0,5 M NaOH [ml]      B: Blindwert [ml]

1 ml 0,5 M HCl entsprach 0,5 mEq Säure.

### **2.3.16 pH-Wert-Messung**

Die pH-Wert Messung wurde mit 100 ml gereinigtem Wasser mit der pH-Elektrode DGi111-SC der Fa. Mettler Toledo (Gießen, Deutschland) vorgenommen. Nach Auflösung der Brausetablette wurde der Messwert erst nach 60 s abgelesen. Zur Kalibrierung und Verifizierung wurden drei Pufferlösungen (A, B und C; Interne Bezeichnungen) mit pH-Werten von 1,68, 6,86 und 4,01 verwendet. Pufferlösungen A und B dienten zur Kalibrierung, Prüflösung C zur Verifizierung. Bei Messung der Lösung C war eine Toleranz von  $\text{pH} \pm 0,05$  erlaubt.

### **2.3.17 Zerfall**

Der Zerfall wurde im Versuch 3.2 mit 100 ml und im Versuch 3.9 mit 180 ml gereinigtem Wasser durchgeführt. Es wurde die Zeit bis zur vollständigen Auflösung einer Tablette bei einer Temperatur von 15 – 25 °C erfasst. Dabei durften sich keine Tablettenfragmente mehr auf dem Becherboden befinden. In Teilversuch 3.2 wurden jeweils vier Tabletten gemessen und ein Mittelwert gebildet.

### **2.3.18 Laserlichtbeugung**

Der Mastersizer 2000 bzw. 3000 von Malvern Instruments (Herrenberg, Deutschland) wurde für Partikelgrößenmessungen mittels Laserlichtbeugung verwendet. Zur Hauptausrüstung gehörten ein Helium-Neon-Laser (Wellenlänge 633 nm), eine blaue LED (Wellenlänge 466 nm) und vier verschiedene Detektoren (Groß- und Weitwinkel, Fokalebene und Rückstreuung). Die Partikelgrößen wurden anhand der Fraunhofer-Näherung ermittelt. Als Dispergiereinheit wurde der Scirocco 2000 und der Aero S (beides Fa. Malvern Instruments) verwendet. Es wurde eine Flussrate von 50 %, ein Dispergierdruck von 1,0 bar und eine Messzeit von 10 s eingestellt. Für eine Bestimmung wurden ca. 5 g der Probe verwendet. Es wurde ein Mittelwert aus drei bis fünf Einzelmessungen gebildet.

### **2.3.19 Stereomikroskop**

Für die Aufnahme mikroskopischer Bilder wurde das Stereomikroskop SXZ10 der Fa. Olympus Deutschland GmbH (Hamburg, Deutschland) eingesetzt. Dies besaß eine maximale Vergrößerung von 126x bei einer Auflösung von 17,3 Megapixeln. Pulverpartikel wurden analysiert nach Präparation auf einem Objektträger. Tabletten wurden ohne Trägersystem

abgelichtet. Als Software zur Aufnahme diente die Olympus-eigene Software Olympus Stream Essentials.

### **2.3.20 Bruchfestigkeitsmessung (und Messung des Tablettenhabitus)**

Zur automatisierten Bestimmung verschiedener Tabletteneigenschaften wurde der Tablettentester HAT 100 der Firma Sotax (Aesch, Schweiz) verwendet. Dabei konnten unter anderem Gewicht und Härte ermittelt werden. Vor jeder Verwendung wurde eine herstellernormte Kalibrierung durchgeführt. Der HAT 100 wurde zusammen mit der Software q-doc genutzt. In Teilversuch 3.2 wurden jeweils 7 Tabletten pro Prüfzeitpunkt und Charge gemessen. Zur Kontrolle der Einhaltung der Bruchfestigkeitsgrenzen (3.2) und zur Bruchfestigkeitsreferenzwertmessung (3.7) wurde das Gerät TBH 125 der Fa. Erweka (Langen, Deutschland) verwendet. Dieses konnte weitere relevante Tablettenparameter, wie z. B. die Steghöhe analysieren.

### **2.3.21 Messung der Sorptionsisothermen**

Das verwendete Dynamic Vapor Sorption Resolution von Surface Measurement Systems (Wemby, Vereinigtes Königreich) ist ein gravimetrisches Sorptionsanalysengerät, welches die Menge der Wasserauf- oder abnahme misst. Dazu wurde bei ca.  $25\text{ °C} \pm 0,05\text{ °C}$  über die Zeit der Wasserdampfpartialdruck  $P/P_0$  der Umgebung variiert und die dadurch resultierende Massenveränderung gemessen. Die Variation wurde zwischen  $0 - 80\% \pm 0,1\% P/P_0$  durchgeführt. Der Partialdruck wurde händisch angepasst, sofern keine Massenveränderung mehr auftrat. So wurden verschiedene Dampfdrücke über die Zeit sukzessiv durchlaufen. Als Detektor diente ein Speed-of-Sound-Sensor, der die Dampfkonzentration mithilfe von Ultraschall vermisst. Es wurden  $325\text{ mg} \pm 25\text{ mg}$  eingewogen. Der Gasstrom wurde auf 200 sccm eingestellt.

### **2.3.22 Messung der Schütt- und Stampfdichte**

Zur Messung der scheinbaren Dichte wurde ein  $100 \pm 0,5\text{ ml}$  Messzylinder und ein Trichter verwendet. Dazu wurden ca. 120 ml Pulver in einen Trichter gegeben, der durch eine Abschlussplatte geschlossen war. Im Anschluss wurde der Auslauf geöffnet und das Pulver in den Messzylinder abgelassen. Der Inhalt wurde gewogen und die Schüttdichte  $\rho_B$  bestimmt. Aus der Norm DIN EN ISO 60 können weitere Informationen zur Versuchsdurchführung entnommen werden [136]. Die Messung der Stampfdichte wurde mithilfe der Norm DIN EN ISO 787-11 ermittelt [137]. Zur Messung war ein Stampfvolumeter notwendig, welches aus



einem 250 ml Messzylinder (nach DIN EN ISO 4788, [138]) und einem Halter, sowie Nockenwelle, Amboss und Zählwerk bestand. Insgesamt wurden  $200 \pm 10$  ml des Stoffes auf 0,5 g genau eingewogen und der Messzylinder verschlossen. Dieser wurde eingesetzt und 1250-mal gestampft (mittels Exzenterwelle angehoben und fallen gelassen). Danach wurden weitere 1250 Stampfungen durchgeführt, bis der Volumenunterschied zweier aufeinanderfolgender Stufen geringer als 2 ml war. Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt. Die Stampfdichte konnte anhand folgender Gleichung bestimmt werden:

$$\text{XX} \quad \rho_{\text{St}} = (m_1 - m_0) / V$$

Legende:

$\rho_{\text{St}}$ : Stampfdichte [g/ml]

$m_0$ : Masse des leeren Messzylinders [g]

$m_1$ : Masse des Messzylinders und Stoff [g]  $V$ : Volumen des Stoffes nach dem Stampfen [ml]

Der Hausner Faktor ist ein Quotient aus Stampf- und Schüttdichte, wie Formel XXI zeigt:

$$\text{XXI} \quad H_a = \rho_{\text{St}} / \rho_B$$

Legende:

$H_a$ : Hausner-Faktor

$\rho_{\text{St}}$ : Stampfdichte [g/ml]

$\rho_B$ : Schüttdichte [g/ml]

Grandison et. al. haben 1996 beschrieben, dass es sich zwischen 1,0 und 1,1 um sehr gute (free flowing), zwischen 1,1 und 1,25 um mittelgute (medium flowing), zwischen 1,25 und 1,4 um schlechte (difficult) und über 1,4 um eine sehr schlechte Fließfähigkeiten (very difficult) handelt [139].

### 2.3.23 Messung des Böschungswinkels

Zur Schüttwinkelmessung wurde ein Messgerät mit einer konzentrischen Grundplatte (erhöht, kaltgewalzter V4A-Stahl), ein Glastrichter, eine vertikale Messeinheit, eine Rührereinheit und ein Messzylinder (250 ml) benötigt. Zunächst wurden 150 ml der Probe abgemessen und in einen Trichter mit verschlossenem Auslauf gegeben. Dieser wurde schlagartig geöffnet um das Pulver mittig auf die Grundplatte ablaufen zu lassen. Während des Ablaufens wurde das Pulver mit einem Rührer im Trichter bewegt. Die Messung der Kegelhöhe wurde 2 min nach Auslauföffnung vorgenommen. Drei Bestimmungen wurden jeweils durchgeführt. Berechnet wurde der Schüttwinkel folgendermaßen:

$$\text{XXII } \varphi_B = h / 50 \text{ [mm]}$$

Legende:

$\varphi_B$ : Böschungswinkel [°]

$h$ : Arithmetisches Mittel aus 3 Bestimmungen der Höhe des Pulverkegels [mm]

50: Radius des Pulverkegels bzw. der Grundplatte (wegen Erhöhung) [mm]

Eine detaillierte Darstellung des Versuchsaufbaus und die genauen Versuchsparameter sind in Norm DIN ISO 4324-01 zu finden [140]. Böschungswinkel zwischen  $\leq 30^\circ$  zeigen ein optimales Fließverhalten, zwischen  $31 - 35^\circ$  ein gutes Fließverhalten, zwischen  $36 - 40^\circ$  ein angemessenes Fließverhalten und über  $\geq 40^\circ$  ein schlechtes Fließverhalten auf [141].

### 2.3.24 Messung des Wandreibungswinkels

Der Wandreibungswinkel ermöglicht eine quantitative Evaluation der Reibung zwischen dem Schüttgut und einer Wand. Dieser wurde mit der Jenike-Scherzelle [142,143], einem Translationsschergerät, getestet [144]. Der Scherdeckel wurde mit einer Normalkraft  $F_N$  in Bewegung gebracht, sodass gegenüber dem fixierten Bodenring eine Scherverformung auftrat. Die Scherkraft  $F_S$ , die zum Verschieben über den Bügel aufgebracht werden muss, konnte auch determiniert werden. Aus den vorliegenden Kräften konnte die Normalspannung  $\sigma$  und die Schubspannung  $\tau$  ermittelt werden [145,146]. Durch folgende Gleichung wurde letztendlich auf den Wandreibungswinkel geschlossen:

$$\text{XXIII } \varphi_w = \tan^{-1} (\tau/\sigma)$$

Legende:

$\varphi_x$ : Wandreibungswinkel [°]

$\tau$ : Schubspannung [ $N/m^2$ ]

$\sigma$ : Normalspannung [ $N/m^2$ ]

Genauere Versuchsparameter sind in dem Standardprüfverfahren der ASTM D6128-16 zu finden [147].

### 2.3.25 Messung der Fließfähigkeit

Die Fließfähigkeit  $ff_c$  wurde mit dem Schulze-Ringschergerät determiniert. Das Prinzip basiert auf einem Ringschergerät von Hvorslev für die Untersuchung von Böden [144]. Die Probe wurde dafür in einen Bodenring, welcher nachfolgend mit der Winkelgeschwindigkeit  $w$  gedreht wurde, eingefüllt. Der Scherdeckel ist mit Querträgern und Zugstangen verbunden, bei welchen die Kräfte  $F_1$  und  $F_2$  gemessen wurden.

$$\text{XXIV } ff_c = \sigma_1 / f_c$$

Legende:

$ff_c$ : Fließfähigkeit [dimensionslos]

$\sigma_1$ : Verfestigungsspannung bei stationärem Fließen [ $N/m^2$ ]

$f_c$ : Fließspannung (ungedehnt) [ $N/m^2$ ]

Diese Kräfte dienten zur Berechnung der Schubspannung  $\tau$ . Eine Normalkraft  $N$  wurde auf den Deckel aufgebracht und mit einer nach oben gerichteten Ausgleichskraft teilweise kompensiert. Dadurch konnten wiederum Normalkräfte erzeugt werden, die kleiner als die Gewichtskräfte der auf die Probe wirkenden Teile waren [144,146].

Tab. 7: Fließfähigkeit  $ff_c$  und ihre Beschreibung mit Beispielen [143]

Fließfähigkeit $ff_c$	Fließverhalten	Beispiel
$ff_c < 1$	caking	Zeitkonsolidierung
$1 < ff_c < 2$	sehr kohäsiv, nicht fließend	Puderzucker
$2 < ff_c < 4$	kohäsiv, schlecht fließend	Mehl
$4 < ff_c < 10$	leicht fließend	Instant-Kaffee
$ff_c > 10$	frei fließend	Kristallzucker

Nach Berechnung der Schüttgutdichte konnte die Verfestigungsspannung  $\sigma_1$  durch Morsche-Spannungskreise grafisch ermittelt werden. Es wurde jeweils eine Messung durchgeführt. Das Fließverhalten wurde durch Gleichung XXIV charakterisiert. Dieser Versuch wurde nach der Norm ASTM D6773 durchgeführt [148]. In Tab. 7 sind verschiedene Fließfähigkeiten dem Fließverhalten mit passenden Beispielen gegenübergestellt. Weiteres dazu ist in der Literatur zu finden [149,150].

### 2.3.26 Raster-Elektronen-Mikroskopie

Das Feldemissions-REM(Rasterelektronenmikroskop) des Typs SEM Gemini 500 der Fa. Carls-Zeiss-Microscopy-GmbH (Jena, Deutschland) wurde für die Betrachtung von Oberflächenmerkmalen calcinierter Partikel sowie binärer Gemische verwendet. Dabei wird ein gebündelter Elektronenstrahl im Vakuum erzeugt, der auf die Probe trifft. Daraufhin werden freigesetzte Sekundärelektronen detektiert, mit denen sich die Topografien der Proben beschreiben lassen. Zur Messung wurde das Pulver auf doppelseitigen Kohlenstoffklebestreifen fixiert. Als Elektronenemitter diente ein thermischer Feldemitter. Zur Detektion kam ein klassischer Everhart-Thornely-Detektor mit einem Scan-Speed von 3 (21,6 s für eine komplette Bildabrasterung) zum Einsatz. Durch Nutzung einer geringen Beschleunigungsspannung von 2 kV konnte das Pulver ohne zusätzliche Beschichtung (z. B. 30 nm Cr) abgebildet werden. Die Blende wurde auf 20,00  $\mu\text{m}$  eingestellt.

### 2.3.27 Messung der Streifenhöhen (Puffing)

Die Stapelhöhe wurde mit einem selbst angefertigten Stapelhöhenmessgerät gemessen. Zur Messung wurden 10 Tablettenstreifen übereinander in das Messgerät eingeführt und die Abdeckplatte ohne zusätzlichen Druck aufgelegt. Die Stapelhöhe wurde mit Hilfe des angebrachten Lineals am unteren Rand der Abdeckplatte gemessen und das Ergebnis notiert. Die Messung wurde dreimal bei jedem Messzeitpunkt in randomisierter Reihenfolge der Streifen wiederholt und ein Mittelwert gebildet. Nach der Messung wurden die Streifen wieder eingelagert. Ein Abbild der Messapparatur mit eingelegten Streifen ist in Abb. 9 a ersichtlich. In Abb. 9 b ist ein stark aufgepuffter Streifen zu sehen.

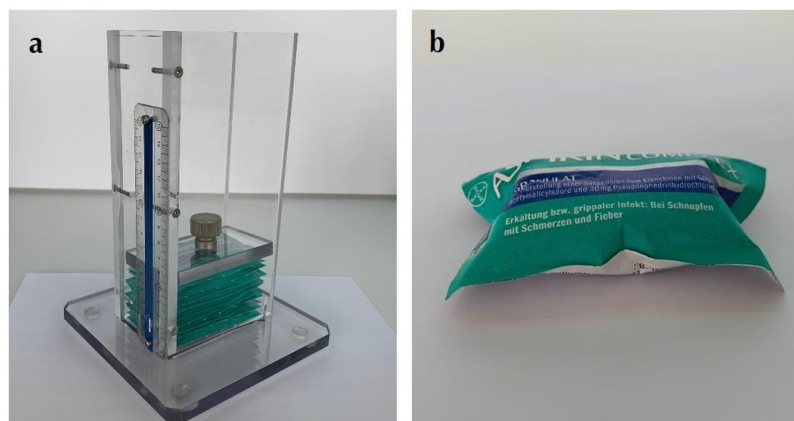


Abb. 9: (a) Streifenhöhenmessgerät und (b) aufgegangener (gepuffter) Streifen

### 2.3.28 Porositätsmessung

Zur Bestimmung der Porosität wird die Rohdichte und die Reindichte benötigt. Ersteres wurde mit dem GeoPyc 1360 der Fa. Micromeritics Instrument Corporation (Norcross, USA) bestimmt. Die mittelgroße Kammer (25,4 mm Durchmesser) wurde zunächst für die Kalibrierung mit DryFlo (festes Medium) befüllt, sodass das Leervolumen vom Gerät gemessen werden konnte. Anschließend wurde ein Volumenprüfkörper (2,8310 cm<sup>3</sup>) gemessen und ein Konvertierungsfaktor für spätere Messungen dokumentiert. Dazu wurde die Probe zunächst gewogen, das DryFlo in die Kammer eingefüllt (ca. 2/3 des Kammervolumens) und eine Leermessung gestartet. Die Probe wurde nachfolgend hinzugegeben und vermessen. Die scheinbare Dichte wurde nach Beendigung der Messung angezeigt. Es wurden 5 Verdichtungszyklen bei einer Verdichtungskraft von 51 N durchgeführt. Die Reindichte wurde mit dem AccuPyc 1340 der Fa. Micromeritics Instrument Corporation (Norcross, USA) ermittelt. Nach der Bestimmung des Kammervolumens fand auch hier eine Kalibrierung des Gerätes mithilfe zweier Metallkugeln (Standardvolumen von 6,371844 cm<sup>3</sup>) nach Heliumgaseinleitung statt. Dazu wurde ein Druck von ca. 21 psig eingestellt. Das angezeigte

Ergebnis wich maximal um 0,01 % vom Standardvolumen ab. Nach der Kalibrierung wurde die Probe in die Messkammer gebracht und vermessen. Insgesamt wurden 10 Spülzyklen und 3 Messzyklen eingestellt. Der Messdruck betrug 19,5 psig. Die Werte wurden notiert, ein arithmetisches Mittel gebildet und die Reindichte bestimmt. Die Porosität konnte folgendermaßen berechnet werden:

$$\text{XXV } \Phi = 1 - (\rho/\rho_0)$$

Legende:

$\Phi$ : Porosität [-]

$\rho$ : Rohdichte [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]

$\rho_0$ : Reindichte [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ]

### 3 Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1 Ausgangsstoffanalyse von partiell calciniertem Material im Vergleich zu binäreingewogenen Gemischen aus Natriumhydrogencarbonat und Natriumcarbonat

Zunächst soll eine detaillierte Beschreibung von Vor- und Nachteilen der Ausgangsstoffanalyse von cNaBi und von binären Gemischen vorgenommen werden. Obwohl die Calciniierung oft als Standardverfahren betrachtet wird, ist es kostengünstiger dieses anspruchsvolle, thermische Verfahren mittels separater Einwaage der Gemische aus NaBi und NaCa zu ersetzen. In der Literatur existieren nur wenig Informationen dazu.

##### 3.1.1 Fließfähigkeitsuntersuchung

Um Aussagen zur Fließfähigkeit treffen zu können, wurde unter anderem der Ha, der Böschungswinkel, der Wandreibungswinkel und die Fließfähigkeit  $ff_c$  untersucht. Gerade bei Gutsbewegungen hat das Fließverhalten einen maßgeblichen Einfluss auf die Dosiergenauigkeit [151]. Vor allem wegen der volumendosierten Tablettierung stellt der Ha eine wichtige Größe dar (Abb. 10 a). Nach Grandison und Lewis ist dadurch eine qualitative Abschätzung des Fließverhaltens möglich [139]. Es wurden Werte zwischen 1,09 und 1,18 registriert, was einer freien bis mittelguten Fließfähigkeit entspricht. Es konnte keine deutliche Tendenz sowohl bei Zunahme des NaCa-Anteils bei cNaBi als auch bei der binären Einwaage gefunden werden. Die Werte waren alle vergleichbar. Messwertdifferenzen konnten durch Messfehler (z. B. ungenaue Einfüllung) oder Lagerinstabilitäten (z. B. Wasseradhäsion) begründet werden. Erschütterungen würden somit das Gut nur in einer ähnlichen Größenordnung beeinflussen. Da sich die Schütt- und Stampfdichten nicht allzu stark unterschieden, konnte von einer kleinen Variationsbreite bei der Dosierung der Exzenterpresse (3.2) ausgegangen werden [151]. Wahrscheinlich lagen nicht optimal isometrische Partikel vor [151], was später bei den REM-Aufnahmen (3.1.4) bestätigt wurde. Eine weitere Analyse war die Bestimmung des Böschungswinkels, die im Balkendiagramm der Abb. 10 b abgebildet ist. Die Besonderheit hierbei ist, dass mit einer erhöht-montierten Fläche gearbeitet wurde, auf die sich der Talus aufgebaut hat. Es handelt sich somit um eine Kohäsionsanalyse. Bei dem cNaBi lagen alle Werte zwischen 34,2 bis 37,0 °, bei den binären Gemischen lagen alle zwischen 34,0 und 38,4 °. Die binären Gemische zeigten leichte Inhomogenitäten, die evtl. auf leichte Entmischungseffekte zurückgeführt werden konnten. Nach Lumay et al. handelt es sich um gut (31 – 35 °) bis durchschnittlich (36 – 40 °) fließende Pulver [152]. Die Ergebnisse bestätigen die der HF-Messung.

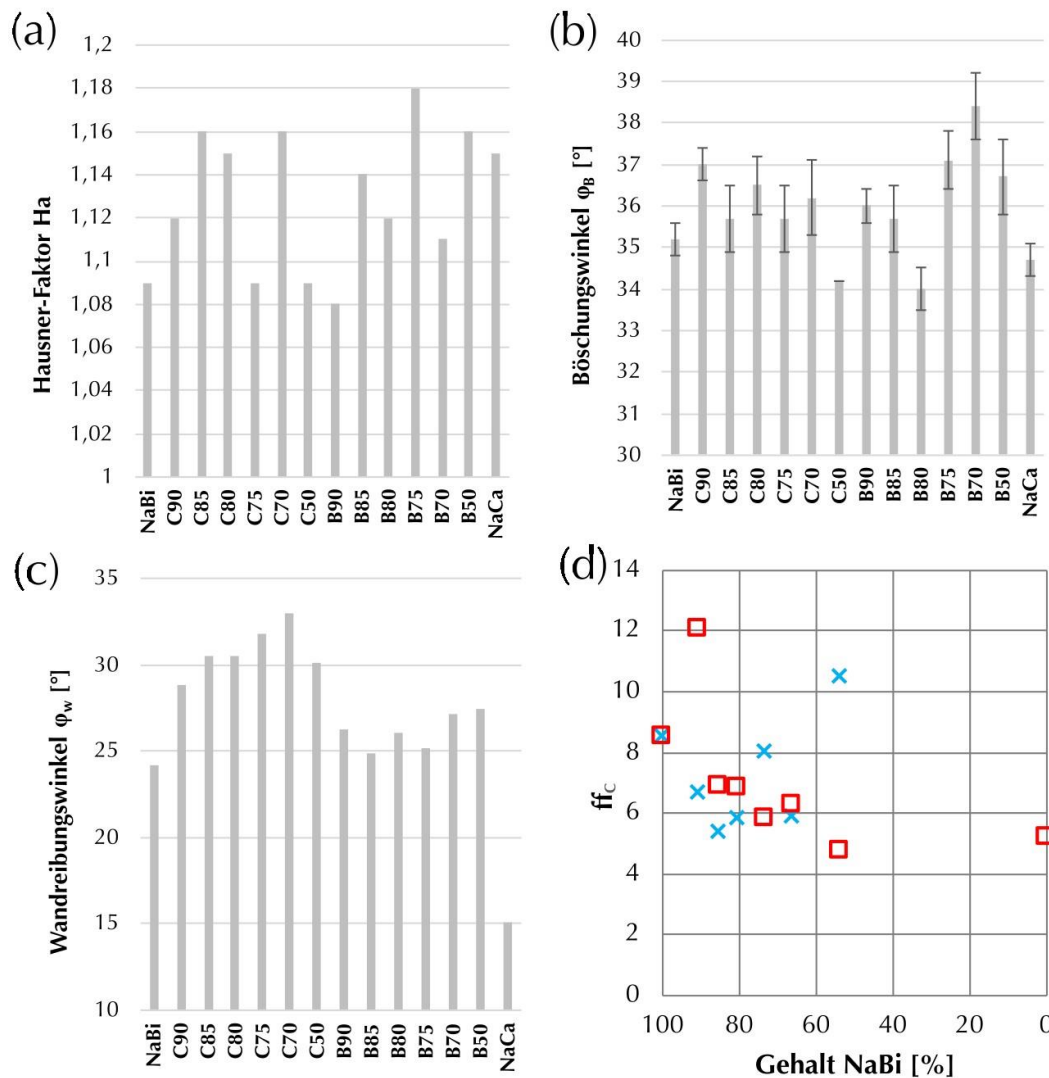


Abb. 10: Diverse Graphen zur Fließfähigkeitsanalyse. (a) Hausner-Faktor Ha; (b) Böschungswinkel; (c) Wandreibungswinkel; (d) Fließfähigkeit (Legende: Blau/Kreuz: NaBi/cNaBi; Rot/Quadrat: Binäre Gemische/NaCa)

Wie der Arzneibuch-Kommentar ausführt, kann eine genauere Charakterisierung des Pulverflusses nur durch Scherzellen beschrieben werden, da diese die Fließeigenschaften unter Belastung bzw. unter dynamischen Bedingungen dokumentieren [151]. Deshalb wurden die Jenike-Scherzelle zur Bestimmung des Wandreibungswinkels  $\phi_w$  bzw.  $\phi_x$  und das Schulze-Ringschergerät verwendet. Abb. 10 c zeigt die Wandreibungswinkel der geprüften Substanzen. Dieser gibt eine qualitative Auskunft über die Haftung einer Probe an einem Material. Deutlich zu sehen war die Zunahme des Wandreibungswinkels bei fortschreitender Calcinationsreaktion, was eine Zunahme der Adhäsion des Pulvers signalisiert. Dies kann z. B. durch eine Poren- bzw. einer Oberflächenrauigkeitszunahme (3.1.4) begründet werden. Es wird angenommen, dass die Poren verstärkt mit der Oberfläche des Materials interagierten. Die Wandreibungswinkel der binären Gemische blieben zwischen 24,9 und 27,5 ° annähernd gleich. Die Messung von NaCa zeigte sehr niedrige  $\phi_w$ . Dieses Verhalten schien aber in Kombination mit NaBi in binären Gemischen nur einen geringen bis keinen Einfluss auf die

Resultate zu haben. Die Fließfähigkeit  $ff_c$  wird in Abb. 10 d dargestellt. Es wurden keine einheitlichen Trends des cNaBi beobachtet. Sie waren alle leicht fließfähig, ausgenommen der C50, welches nach Jenike eben noch als freifließend bezeichnet werden konnte [143]. Die Fließfähigkeiten der binären Gemische zeigten einen leichten Trend zur abnehmenden Fließfähigkeit bei Steigerung des Carbonatanteils. Dies konnte jedoch maßgeblich durch den hohen Einfluss (Leverage) der B90-Probe begründet werden. Sofern es sich hier um einen Ausreißer handelte, war der Trend nur gering bis gar nicht vernehmbar. Alle binären Proben waren leicht-fließend [143]. Um an dieser Stelle Aussagen zur Kern- und Massenfließfähigkeit des Gutes zu geben, konnte auf das in Abb. 11 a gezeigte Diagramm zurückgegriffen werden. Durch die Auftragung der Wandreibung  $\phi_x$  (y-Achse) gegen den Neigungswinkel des Silokonus  $\Theta_{ax}$  (x-Achse) und der eingezeichneten Kurven des inneren Reibungswinkels  $\phi_e$  konnten Kern- und Massenflussgrenzen deutlich gemacht werden.

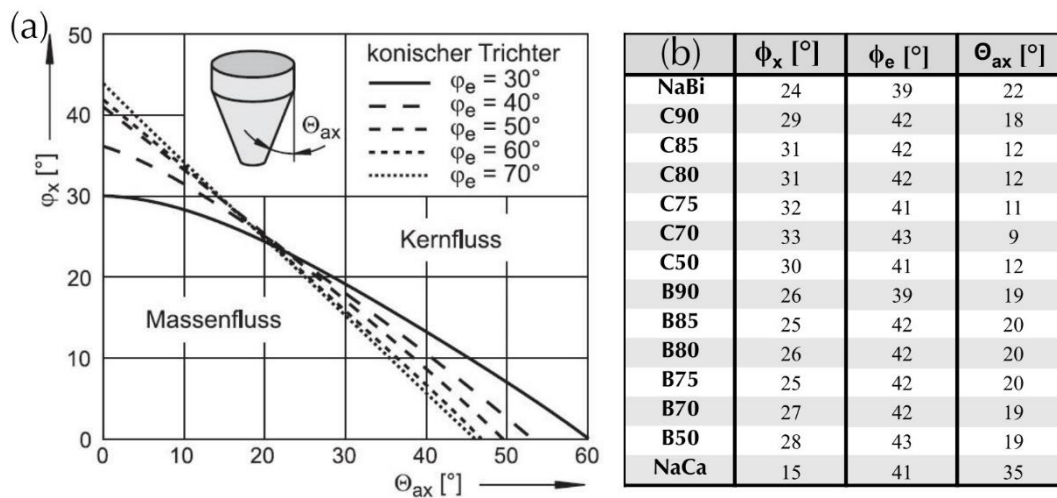


Abb. 11: (a) Massenfluss-Kernfluss-Diagramm für konische Trichter [146] und (b) errechnete Parameter für den Massen- und Kernfluss

Auch der effektiv innere Reibungswinkel  $\phi_e$  wurde mittels Schulze-Ringschergerät bestimmt und mit dem Wandreibungswinkel und dem errechneten Neigungswinkel in Abb. 11 b dargestellt. Wie man deutlich sieht, war bei zunehmender Calcinierung zum Erhalt des Massenflusses ein fallender Neigungswinkel nötig. Dieser nahm von C90 zu C85 sehr deutlich ab. Bei den binären Gemischen zeigten sich Winkel von 19 – 21 °. Für den Massenfluss des NaCa war ein Konuswinkel unter ca. 35 ° ausreichend. Um der Entmischungstendenz zwischen Fein-, Normal- und Grobgut entgegenzuwirken, wird empfohlen, die angegebenen Neigungswinkel des Silokonus zu unterschreiten. Alles in allem kann festgehalten werden, dass das kohäsive Fließverhalten zwischen cNaBi und binären Gemischen recht ähnlich war, sich jedoch deutliche Unterschiede bei der Fließfähigkeit gegenüber Oberflächen auftraten. Bei Fortschreiten der Calcinierungsreaktion nimmt der Wandreibungswinkel deutlich zu, was



fallende Konusneigungen nötig macht. Die binären Gemische zeigten keine Tendenz bei Metalloberflächen. Tab. A-1 und A-2 liefern alle gesammelten Werte der Fließfähigkeitsstudie. Die Literatur liefert weitere Details [145,146,153,154].

### 3.1.2 Partikelgrößenverteilung (Laserlichtbeugung)

Die Partikelgrößenverteilung ist ein essenzieller Parameter zur Charakterisierung von Haufenwerken. Die Korngröße hat einen starken Einfluss auf die interpartikulären Kräfte (Haftkräfte) und somit auch auf die Fließeigenschaften [155]. Zudem spielt diese auch bei der Entmischung (z. B. Siebeffekte, Perkolationen) eine wichtige Rolle [156]. In Tab. 8 sind die verschiedenen Percentile  $d(0,1)$ ,  $d(0,5)$  und  $d(0,9)$  dargestellt. Der Streuparameter  $d_{0,9}/d_{0,1}$  soll einen Überblick über die Breite der Verteilung geben. Da bei der Bestimmung von C85 und C80 Probleme auftraten und diese vor der Messung ohne Trockenmittel gelagert wurden (Wasseradhäsion), wurde eine C83 (TGA-Ist-Gehalt: 83,40 %) separat hergestellt und zur Analyse verwendet. Es konnte schnell festgestellt werden, dass die Partikelgröße bei zunehmender Calcinierung leicht anstieg. Dies wurde durch die Verstärkung der porösen Struktur (3.1.4) begründet.

Tab. 8: Percentile und Streuparameter  $d_{0,9}/d_{0,1}$  für unterschiedlich calcinierte Materialien und binäre Gemische (\*Angabe der C83 statt der C85 und C80 auf Grund von Messfehlern)

	<b>d(0,1)</b> [ $\mu\text{m}$ ]	<b>d(0,5)</b> [ $\mu\text{m}$ ]	<b>d(0,9)</b> [ $\mu\text{m}$ ]	<b>d<sub>0,9</sub>/d<sub>0,1</sub></b>
<b>NaBi</b>	119,4 $\pm$ 0,8	206,8 $\pm$ 0,7	330,0 $\pm$ 1,3	2,76
<b>C90</b>	115,3 $\pm$ 0,4	204,0 $\pm$ 1,4	330,0 $\pm$ 5,9	2,86
<b>C83*</b>	127,3 $\pm$ 3,7	202,7 $\pm$ 3,3	331,0 $\pm$ 4,5	2,60
<b>C75</b>	134,4 $\pm$ 1,6	223,2 $\pm$ 0,4	357,0 $\pm$ 4,8	2,66
<b>C70</b>	128,0 $\pm$ 1,9	213,8 $\pm$ 3,5	336,2 $\pm$ 5,5	2,63
<b>C50</b>	137,4 $\pm$ 1,7	225,0 $\pm$ 2,8	356,8 $\pm$ 9,0	2,60
<b>B90</b>	79,4 $\pm$ 2,4	185,6 $\pm$ 2,2	331,4 $\pm$ 3,6	4,17
<b>B85</b>	97,4 $\pm$ 4,5	231,4 $\pm$ 6,1	1140,0 $\pm$ 71,3	11,70
<b>B80</b>	97,7 $\pm$ 2,5	220,0 $\pm$ 4,8	597,0 $\pm$ 30,1	6,11
<b>B75</b>	89,8 $\pm$ 0,4	208,0 $\pm$ 1,4	420,0 $\pm$ 13,7	4,68
<b>B70</b>	114,2 $\pm$ 5,0	299,2 $\pm$ 18,3	866,0 $\pm$ 84,8	7,58
<b>B50</b>	94,2 $\pm$ 4,8	232,4 $\pm$ 4,3	458,4 $\pm$ 25,9	4,87
<b>NaCa</b>	127,2 $\pm$ 6,6	364,2 $\pm$ 12,8	673,6 $\pm$ 23,0	5,30

Es zeigten sich homogene Verteilungen ( $d_{0,1}/d_{0,9}$ ), die nicht eindeutig den Modellverteilungen (normalverteilt, logarithmisch-normalverteilt oder RRSB) zugeordnet werden konnten. Beispielhaft sind in Abb. 12 a bis c die Dichteverteilung, die Summenverteilung und die log. Summenverteilung der C75 angegeben, die repräsentativ für die calcinierten Proben waren. Deutlich erkennbar ist, dass ein Tailing vorlag (abfallende Flanke flacht ab). Der Median war

im Vergleich zum Modalwert leicht zu größeren Partikeln verschoben. Wie in Tab. 8 dargestellt, hatte das verwendete NaCa einen deutlich höheren Median und eine breitere Verteilung als das verwendete NaBi. Demnach wurde vermutet, dass bei den binären Gemischen ein bimodales System auftrat. Dies konnte aber, wie in Abb. 12 d präsentiert wird, nicht bestätigt werden (B75, unimodal). Ein Unterschied zu Abb. 12 a (C75) war das stärkere Tailing und der höhere Feinanteil der B75. Demnach hatte das NaCa einen Einfluss auf die Peaksymmetrie der binären Gemische. Weiterhin war der Modalwert der binären Gemische nahezu identisch zu dem der calcinierten Proben. Zudem konnte eine Annäherung an die logarithmische Normalverteilung vernommen werden (Abb. 12 f).

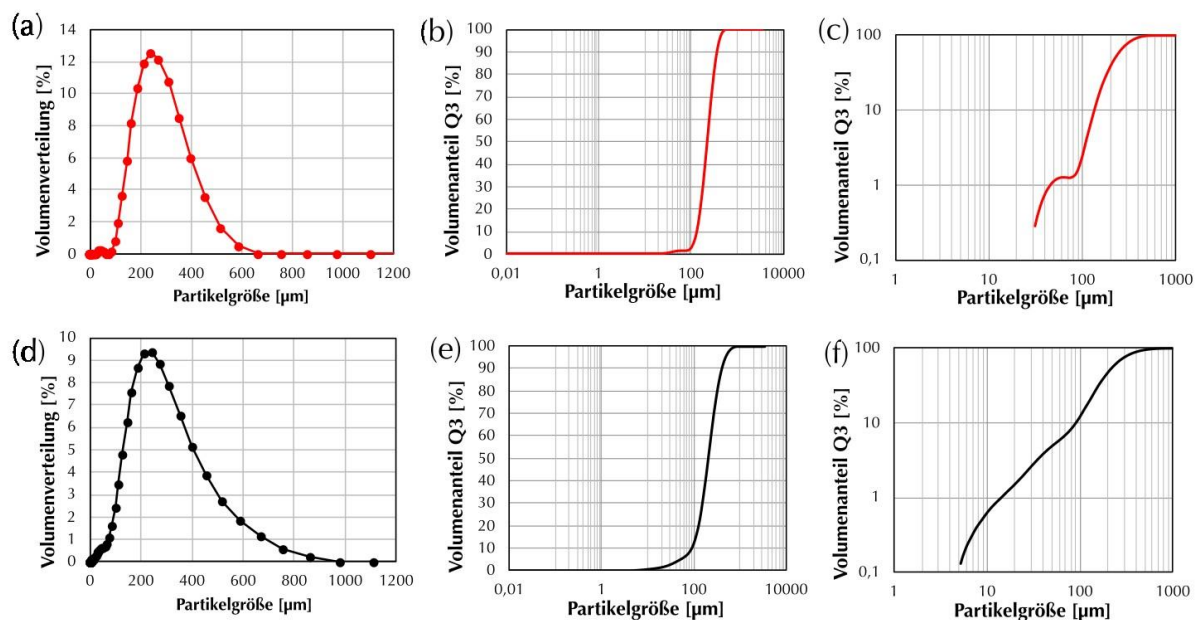


Abb. 12: Dichteverteilung (a/d), Summenverteilung (b/e), log. Summenverteilung (Wahrscheinlichkeitsskalierung nach Gauß, c/f) von der C75 (a-c) und B75 (d-f)

Dieses Verteilungsmodell wurde stärker ersichtlich bei zunehmendem NaCa-Anteil der binären Gemische. Besonders auffällig waren jedoch, wie in Tab. 8 deutlich wird, die stark springenden Werte der Percentile. Dieses Verhalten konnte auch im Verteilungsparameter  $d_{0,9}/d_{0,1}$  begutachtet werden, wodurch auf eine Probeninhomogenität geschlossen werden konnte. Die Vermutung lag nah, da hier leichte Entmischungseffekte wegen der unterschiedlichen Fein- und Grobgrutanteile vorlagen. Diese Vermutung konnte jedoch nicht bestätigt werden, da es sich bei der Entmischung um einen äußerst komplexen Vorgang handelt [156]. Dieser hängt neben der Partikelgrößenverteilung auch von Parametern, wie der Morphologie der Partikel (Oberfläche, Rauigkeit, Haftwirkung, Form), chemischen Eigenschaften (Flüssigkeit), Dichte und Fließeigenschaften ab [156]. Dieser Aspekt wurde bei der weiteren Analyse berücksichtigt.

### 3.1.3 Sorptionskinetik/Sorptionsisothermen

Ein wichtiger Faktor – vor allem für die Lagerbedingungen und Stabilitätsstudien – stellen Sorptionsisothermen von Wasserdampf dar. Jedoch kann das vorhandene Probenwasser auch einen Einfluss auf die Kohäsion, und damit verbunden, auch auf die Fließfähigkeit sowie die Kompaktierung haben [157]. Da folgend nur qualitative Unterschiede detailreich analysiert werden konnten, wurde auf eine Gegenüberstellung der calcinierten mit den binären Proben verzichtet. Eine Auswahl gemessener Sorptionsisothermen (NaBi, C75, C50 und NaCa) sind in Abb. 13 abgebildet. Die restlichen Graphen sind in Abb. A-1 zu finden. Erkennlich wird schnell, dass das NaBi bei Raumtemperatur kein Wasserdampf adsorbieren konnte (Abb. 13 a). Es handelte sich somit um keine hygroskopische Substanz [9]. Wie unter Kuu et al. beschrieben wurde, zeigt NaBi bei  $rF \approx 88\%$  unter Laborbedingungen (ca.  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ) eine starke Wasseraufnahme [9]. Formulierungen  $< 76\%$   $rF$  gelten jedoch als stabil [9]. In dieser Studie wurde eine maximale  $rF$  von  $80\%$  eingestellt. Dadurch konnte das Resultat von Kuu et al. in etwa bestätigt werden. Clement und Tano führten Sorptionsisotherme bei ca.  $4\text{ }^\circ\text{C}$  durch [158]. In deren Analyse zeigten erst hohe Wasseraktivitäten  $a_w > 0,85$  eine Feuchtigkeitsadsorption. Durch den vorhandenen NaCa-Anteil der C75 (Abb. 13 b) begann die Aufnahme von Wasserdampf bei ca.  $40\%$   $rF$ , verstärkt aber bei  $\geq 40\%$   $rF$ . Beim ersten Plateau, was bei ca.  $60\%$   $rF$  auftrat, handelte es sich womöglich um Zwischenhydratformen. Die Adsorptionsbeschreibung kann durch die Freundlich Isotherme nach dem Potenzgesetz angenähert werden [159]. Unter Erhöhung der  $rF$  auf ca.  $80\%$  wurde verstärkt Adsorptionswasser aufgenommen (womöglich höherzählige Hydratformen). Dieses blieb bei Erniedrigung der  $rF$  nicht gebunden und desorbierte. Als besonders interessant erwies sich das Gleichgewicht (Plateau), welches nach der ersten Desorptionsphase auftrat und sich zwischen ca.  $20 - 60\%$   $rF$  einstellte (siehe auch c und d). Dieses war der Entstehung des NaCa-Monohydrates zuzuordnen. Einen quantitativen Beweis liefert Tab. 9, bei der die praktisch-errechneten Werte den theoretischen gegenübergestellt wurden. Messwertdivergenzen waren z. B. auf Grund der geringen Probenmenge zurückzuführen. Bei Erniedrigung der  $rF$  auf  $0\%$  fiel auf, dass es sehr mühsam war, das gebundene Hydratationswasser zu entfernen. Ein ähnliches Verhalten wird auch bei Abb. 13 c und d (C50 und NaCa) deutlich. Es kann gesagt werden, dass bei Vorhandensein von NaCa-Anteilen teilweise eine langsame Aufnahme bei ca.  $40\%$   $rF$  stattfand und eine deutliche Wasseradsorption bei ca.  $60\%$  feststellbar war. Dieses Wasser konnte jedoch nur sehr beschwerlich entfernt werden. Bei C85 und C90 konnte vorhandenes Wasser kaum bzw. nur nach enorm langer Zeit überhaupt desorbieren (siehe Abb. A-1). Diese beiden Pulver zeigten womöglich wegen des sehr geringen NaCa-Anteils einen

eher untypischen Verlauf (verglichen mit anderen Sorptionsisothermen). Insgesamt ergaben sich deutliche Unterschiede in Adsorption und Desorption, weshalb auch von einer Hysterese gesprochen werden konnte [157]. Um somit gebundenes Sorbat zu vermeiden, wurden die Zwischenmaterialien so trocken wie möglich (nicht bei Raumbedingungen) gelagert, da sonst Änderungen der technologischen Eigenschaften möglich gewesen wären. Gerade bei niedrigen Carbonatgehalten (10 – 15 %) stellte die Wasserdampfabgabe mit trockener Druckluft praktisch eine kaum zu überwindbare Hürde dar.

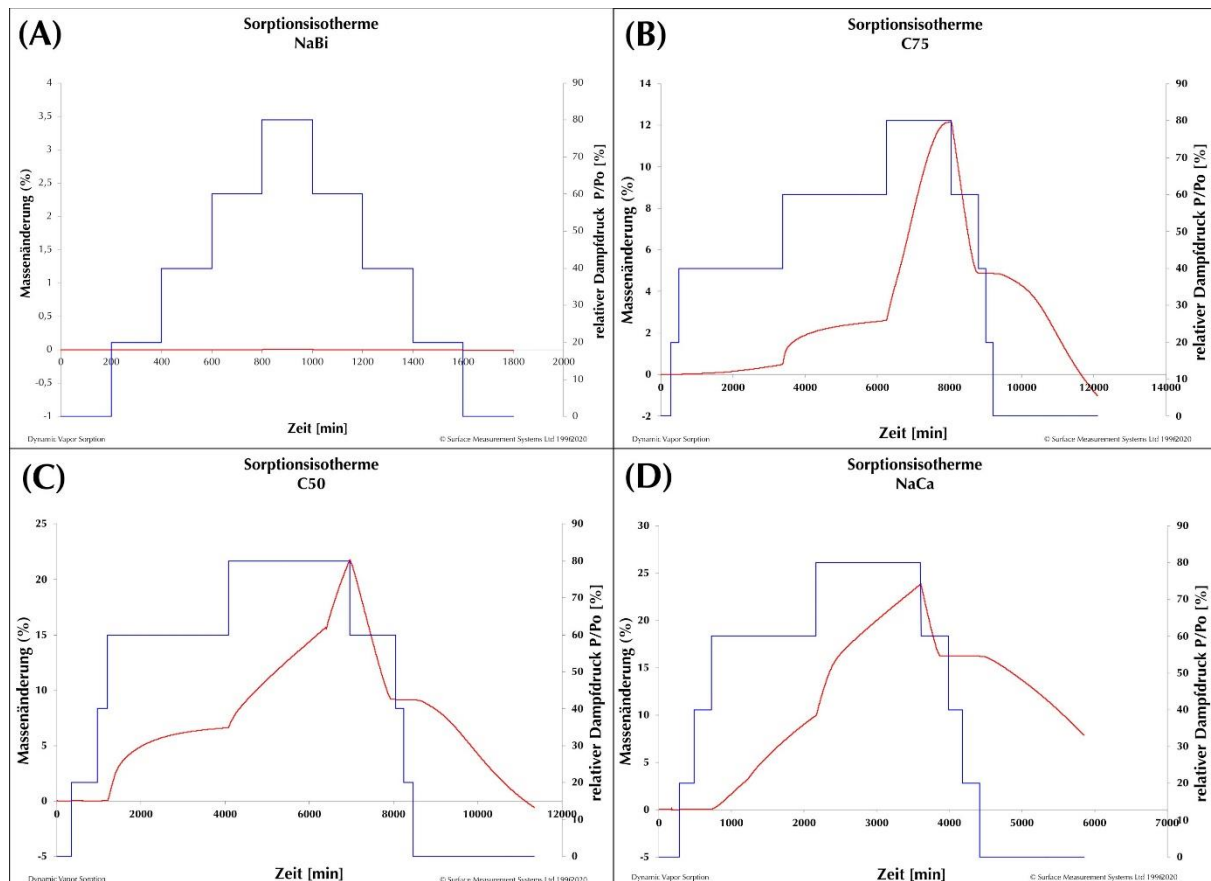


Abb. 13: Sorptionsisothermen NaBi (a), C75 (b), C50 (c) und NaCa (d) (Legende: Rot: Massenänderung [%], blau: relativer Dampfdruck [%])

Tab. 9: Theoretischer und praktischer Massenanteil der Monohydratform von unterschiedlich calcinierten Materialien und NaCa

	C90	C85	C80	C75	C70	C50	NaCa
<b>Maximaler Anteil H<sub>2</sub>O [%], theoretisch</b>	1,61	2,48	3,34	4,55	5,72	7,87	17,00
<b>Gemessener Anteil H<sub>2</sub>O [%]</b>	1,22	2,41	3,48	4,86	6,50	9,14	16,24

### 3.1.4 Raster-Elektronen-Mikroskopie (REM)

Mit Bildern der REM wurden unterschiedliche Oberflächenmerkmale zwischen den Partikeln sichtbar gemacht. Bei der Mikroskopie binärer Gemische (beispielhaft B50 in Abb. 14) konnte optisch zwischen beiden Substanzen unterschieden werden.

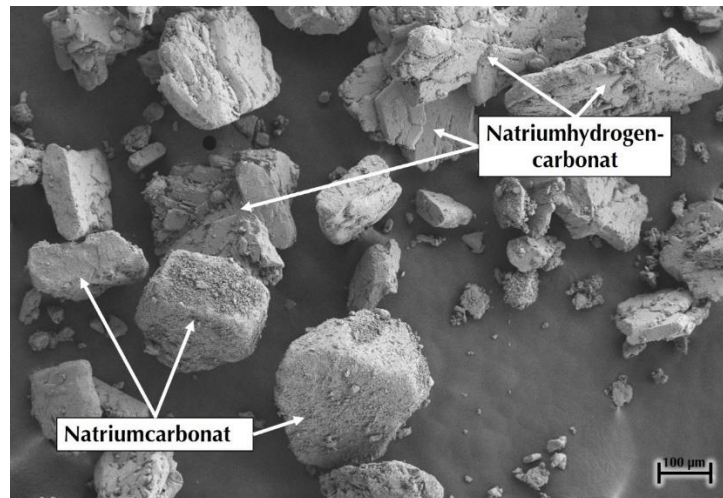


Abb. 14: REM-Aufnahme des binären Gemisches B50

Dabei zeigte das NaBi eine deutlich unebenere und mit Kanten sowie Riefen versehene Oberfläche im Vergleich zum NaCa. Der vorhandene Fein- und Grobanteil war eindeutig zu sehen und konnte dem NaCa zugeschrieben werden. Deutlich wurde, dass es sich um anisometrische Partikel handelte, wobei das NaBi oft die Optik einer Platte und das NaCa eher ein sphärisches Aussehen aufwies. Dadurch konnte der geringe Wandreibungswinkel begründet werden. Das calcinierte Material (Abb. 15) wurde zur genaueren Analyse mittels Mörseranstoßung gebrochen. Bei zunehmender Calcinierung änderten sich die Oberflächenmerkmale von Nadeln (deutlich bei C85) zu einer porösen Struktur (z.B. C70 und C50). Vereinzelt fielen wie in Abb. 15 c zu deuten auch bei C70 wenige kleine Oberflächennadeln auf. Es gab mehrere Hypothesen zur prägnanten Nadelstruktur. Es könnte sich um abgeschliffenes NaBi auf Grund mechanischer vorhandener Scherkräfte/Reibungskräfte, um Zwischenformen der Calcinierung (wie z. B. Wegscheiderite) oder um NaCa-Nadeln, die ihre Struktur bei weiterer Umwandlung änderten, gehandelt haben. Die Porosität der Oberfläche entsteht, wenn unter dem Einfluss erhöhter Temperatur Kohlenstoffdioxid und Wasserdampf entstehen, die der Reaktion durch Anlegen eines Vakuums entzogen werden. Durch die Vergrößerung der porös-rauen Oberfläche konnte auch die Erhöhung des Wandreibungswinkels begründet werden. Das kohäsive Fließverhalten blieb jedoch recht ähnlich (3.1.1), obwohl die Oberfläche poröser wurde. Es konnte angenommen werden, dass die eventuell zugenommene Haftkraft durch die leicht steigende Partikelgröße überwunden wurde. Sofern bei zunehmender Calcinierung auch das Innere des Partikels



begutachtet wurde, so fiel auf, dass der NaCa-Mantel stetig dicker wurde. Besonders gut sieht man dies in Abb. 15 d (C50). Die Verarbeitung solch eines Materials bringt neue Eigenschaften mit sich, die im folgenden Kapitel ausgiebig geklärt werden sollen.

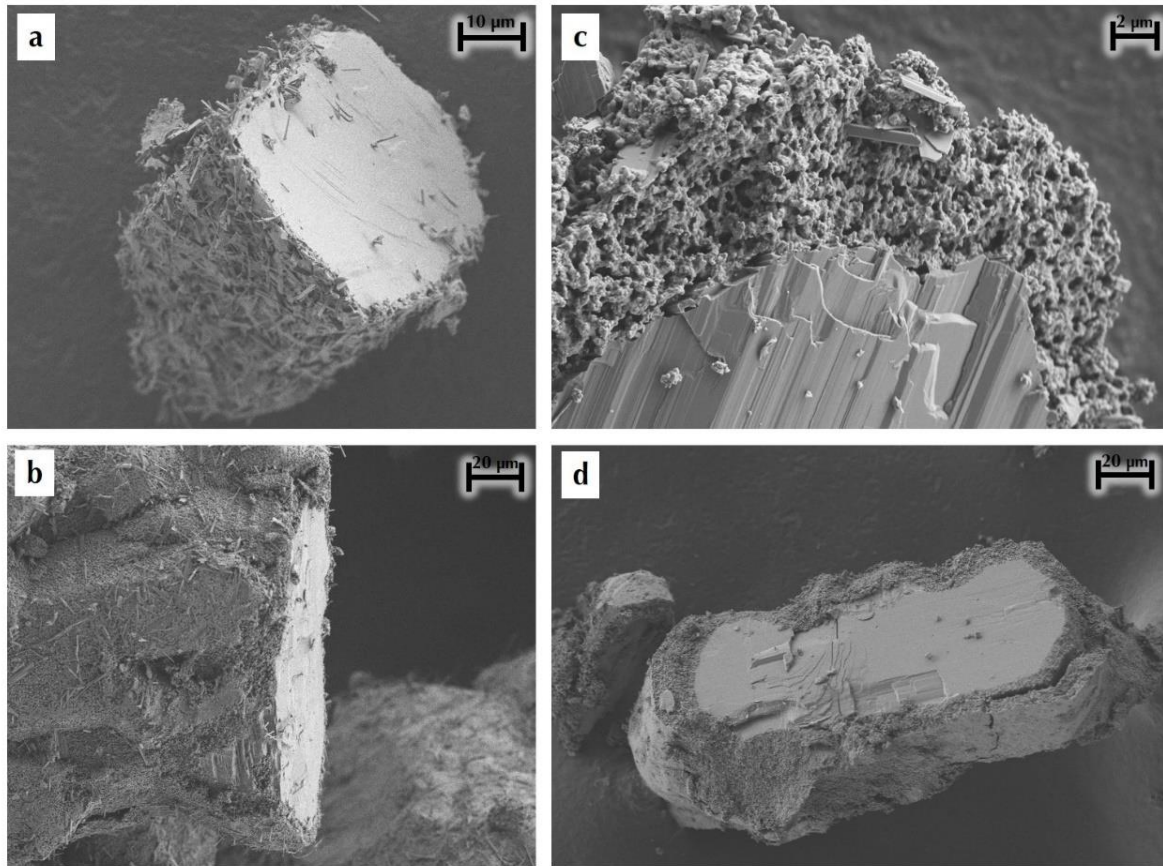


Abb. 15 REM-Aufnahmen der C85 (a), C75 (b), C70 (c) und C50 (d)

## 3.2 Stabilitätsstudie am Beispiel von ASS-haltigen Brausetabletten

### 3.2.1 Mischung, Tablettierung und Verpackung

Die Mischung, Tablettierung und Verpackung sind kritische Parameter, um eine aussagekräftige Stabilitätsstudie zu gewährleisten. Dabei verlief die Mischung in allen Fällen einwandfrei. Jedoch gab es Komplikationen bei der Direkttablettierung von B75 bis B50. Zum einen wurden hier mehrere Unterbrechungen des Prozesses verzeichnet. Zum anderen zeigten diese Tabletten auch deutliche Oberflächenveränderungen, wie aus Abb. 16 entnommen ist. Eine einwandfreie und optimale Tablettierung wurde bei den C-Chargen, wie auch bei B-Chargen mit geringerem NaCa-Anteil erreicht. In Abb. 16 a – c und e sind die annähernd glatten Oberflächen dargestellt. In den Teilbildern d und f (B70/B50) sind die Auswirkungen schlechterer Verarbeitbarkeit des Gutes ersichtlich. Die abgeplatzten Bestandteile wiesen eine gewisse Klebrigkeit am Oberstempel auf, wodurch die kontinuierliche Tablettierung verhindert

wurde und raue Oberflächen entstanden sind [155]. Eventuell ist es bei diesen Chargen zu einer Feuchtaufnahme gekommen. Dies war jedoch unwahrscheinlich, da dies bei der C70 und C50 nicht auffiel. Es kann jedoch sein, dass es durch verkantete Feingutpartikel, die sich zwischen Matrize und Unterstempel einlagerten, zu unregelmäßigen Erschütterungen und dadurch zu einem veränderten Formschluss kam. Dadurch konnten die Diskontinuitäten im Tablettierprozess erklärt werden. Zwar wurde das Stempelwerkzeug häufig gereinigt und mit Schmiermittel (Wachs/Paraffin) belegt, dies reichte bei diesen Chargen jedoch nicht aus, um eine einwandfreie Oberfläche zu gewährleisten. Es wurden keine Massenschwankungen zwischen den einzelnen Chargen registriert. Auch die Zielbruchfestigkeit wurde zum Anfang und Ende des Tablettierprozesses (jwls. zehn Tabletten) bestätigt. Im Anschluss wurden diese verpackt, die Dichtigkeit der Streifen mittels Blaubadtest belegt und diese unter Stressbedingungen eingelagert.

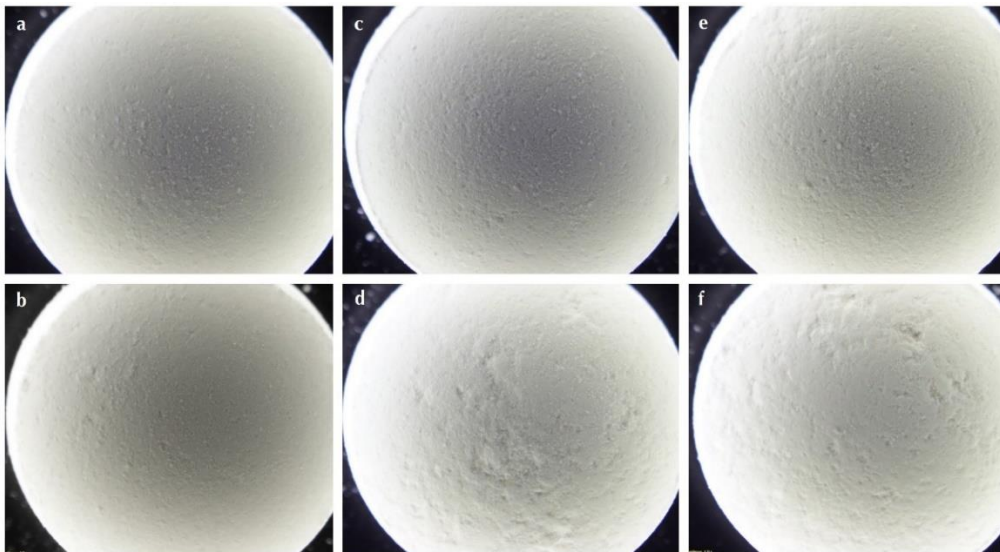


Abb. 16: Oberfläche der Brausetablette. Verwendete Basenkomponente: C90 (a), B90 (b), C70 (c), B70 (d), C50 (e) und B50 (f)

### 3.2.2 Optik und Geruch

Auch die Organoleptik, gerade Optik und Geruch spielen bei der Einnahme der Tabletten beim Endverbraucher eine große Rolle. Die feststellbaren subjektiven Wahrnehmungen der eingelagerten Tabletten wurden in Tab. 10 erfasst. Es wurde festgestellt, dass vor allem die Tabletten mit verarbeitetem NaBi und die C90 starke Änderungen aufwiesen. Nach nur 15 d ( $\approx$  2 W) Einlagerungsdauer wurden gelbe Flecken und poröse Oberflächen in beiden Formulierungen festgestellt. Kuu et al. zeigen in ihrer Studie, dass bei höheren Temperaturen und Feuchten NaBi schnell hydrolysiert, wodurch Kohlenstoffdioxid freigesetzt wird [9]. Die Porosität und die starken Kerben können womöglich darauf zurückgeführt werden. In Abb. 17 a ist dies genauer zu sehen. Noch prägnanter waren die Veränderungen der C90 nach 95 d

( $\approx 12$  W). Die Tablette zeigte deutliche braune Verfärbungen (Abb. 17 b) und einen starken Geruch nach Essigsäure. Subjektiv konnten Essigsäure-Gerüche bei der B90, B80 und C50 festgestellt werden (nach 71 bzw. 85 d). In der Literatur wurde bereits von optischen Veränderungen (gelblich-braun) von Brausetabletten mit ASS und Ascorbinsäure unter Einlagerung berichtet [12]. Dabei soll die Tablettenfarbe einen Indikator für die Degradation des Wirkstoffes darstellen [12]. Demnach wurde erwartet, dass die Formulierungen NaBi und C90 verstärkt Abbauprodukte aufwiesen. Auch der Geruch von Essigsäure, der durch Hydrolyse des ASS entsteht [12,84], kann ein Indikator dafür sein. Auch die Formulierungen B90, B80 und C50 stehen somit unter dem Verdacht, eine Instabilität aufgewiesen zu haben. Die Degradation wird in Kapitel 3.2.4 genauer geprüft.

Tab. 10: Organoleptische Veränderungen unterschiedlichster Formulierungen (NaBi, C90 – C50, B90 – B50)

	ab d	feststellbare Veränderungen (optisch, Geruch)
<b>NaBi</b>	<b>0</b>	weich
	<b>15</b>	weiß mit gelben Flecken, poröse Oberfläche, enorm weich, Geruch nach Essigsäure
	<b>29</b>	weiß mit stark-gelben Flecken, Tabletten in Streifen aufgeweicht/zerbröseln
<b>C90</b>	<b>29</b>	leichter Geruch nach Essigsäure
	<b>43</b>	leicht gelb, poröse Oberfläche, wahrnehmbarer Geruch nach Essigsäure
	<b>85</b>	starke braune Verfärbung, stark poröse Oberfläche, deutlicher Geruch nach Essigsäure
<b>B90</b>	<b>71</b>	leichter Geruch nach Essigsäure
<b>B80 / C50</b>	<b>85</b>	leichter Geruch nach Essigsäure
<b>C85 / C80 / C75 / C70 / B85 / B75 / B70 / B50</b>	<b>---</b>	keine Veränderungen

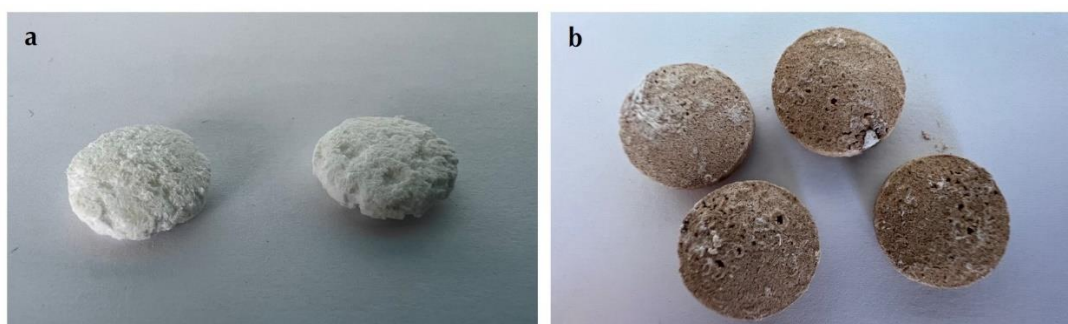


Abb. 17: Brausetablette mit Basenkomponente NaBi nach 15 d (a) und mit Basenkomponente C90 nach 85 d (b) Einlagerungsdauer

### 3.2.3 Streifenhöhenmessung (Puffing)

Die Stapelhöhenmessung, umgangssprachlich auch als Messung des Puffings bezeichnet, ist ein guter Anhaltspunkt zur Kontrolle der ungewollten vorzeitigen Brauseaktivität im Streifen. In einem Vortrag über Brauseprodukte [160] wurde gezeigt, dass zu 10 – 14 % thermisch umgesetztes NaBi (entspricht 90 – 86 % NaBi) das geringste Puffing aufwies. Vor allem



Formulierungen mit weniger NaCa zeigten stark aufgeblähte Streifen. In dieser Studie (Abb. 18) waren es vor allem Formulierungen des unbehandelten Reinmaterials und der C90 (Abb. 18 a), die schon zu Anfang bzw. nach knapp einem Monat sehr starkes Puffing zeigten. Bei den binären Gemischen fielen bei der B85 minimale und bei der B90 moderate Blähungen im beobachteten Zeitraum auf. Besonders auffällig war, dass die Streifen der B90 nur leichte Volumenvergrößerungen zeigten und sich nicht weiter mit Kohlenstoffdioxid gefüllt haben.

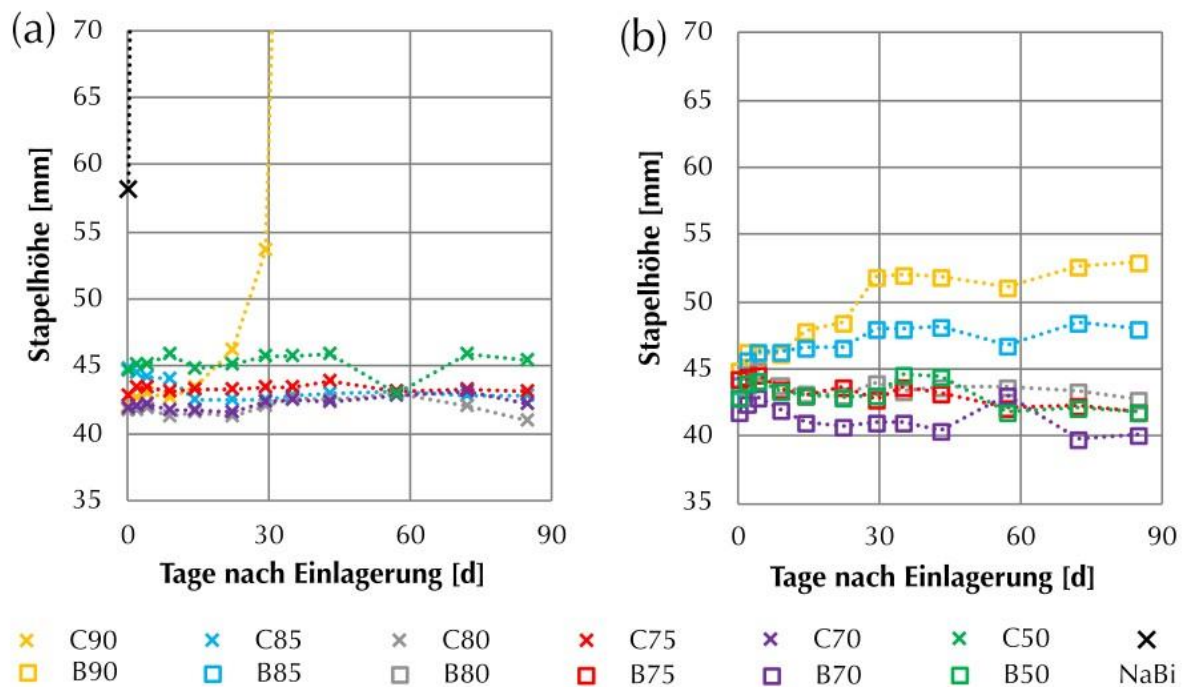


Abb. 18: Stapelhöhe (Puffing) der Brausetabletten mit calciniertem Material (a) und binären Gemischen (b)

Alle nicht genannten Formulierungen entwickelten kein Kohlenstoffdioxid. Als Reaktionsauslöser können Feuchtigkeitseinflüsse angeführt werden. Die Feuchtigkeit war in der Lage, durch Mikroporen der Aluminiumschicht in den Streifen einzudringen. Das Potential von NaBi durch einen höheren Kohlenstoffdioxid-Index mehr Gas freizusetzen [3], trug entscheidend zum Ergebnis bei. Darüber hinaus ist bekannt, dass das hygroskopische NaCa als Trockenmittel fungierte, wodurch unreaktive Hydratformen entstehen konnten. Damit kann gemutmaßt werden, dass das Puffing des NaBis sowie der C90 durch die noch freiliegenden NaBi-Flächen und des Anteils an NaCa belegt werden konnte. Bei B90 reichte das Carbonat nicht aus, damit der Streifen ungebläht blieb. Es zeichnet sich somit ab, dass der entscheidende Faktor beim Puffing der vorhandene NaCa-Anteil war. Es wird somit empfohlen, Mengen  $< 90\%$  NaBi (bzw.  $> 10\%$  Natriumcarbonat) zu verwenden. Die starken Unterschiede des Puffings z. B. der C90 und B90 waren nur schwer zu interpretieren. Damit konnten die Ergebnisse der Literatur [160] teilweise bestätigt werden. Vor allem bei niedrigen Carbonatanteilen zeigte sich in beiden Studien ein Puffing. Gegenteilige Resultate wurden

jedoch bei höheren Carbonatgehalten (leichtes Puffing [160] und kein Puffing in dieser Studie) erzielt. Da es sich hier um eine subjektive Messung handelt, konnten Messwertschwankungen bei der Durchführung unter anderen Laboranten erwartet werden. Dies war bei der Messung bei 57 d der Fall. Tab. A-3 zeigt die Konfidenzintervalle (95 %) und die Mittelwerte der Messungen an.

### 3.2.4 ASS-Gehalt und Abbauproduktbestimmung

Ein wesentlicher Beitrag zu den in §1 des AMG (Arzneimittelgesetzes) geforderten Aspekten der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit liefert der Anteil an Wirkstoff und dessen Stabilität in Arzneimittelformulierungen [12,161]. Verantwortlich für die Degradation von ASS schienen vor allem Feuchtigkeitseinflüsse zu sein, die in der Literatur für ASS umfänglich beschrieben werden [12,69,162]. Der Wirkstoff zeigt eine sehr gute Stabilität im Trockenen, kann sich aber in feuchter Umgebung schnell zersetzen [163]. Damit solche ungewollten Abbauvorgänge nicht auftreten, erscheint es von großer Wichtigkeit die Formulierung bzw. Hilfsstoffe so anzupassen, dass Feuchtigkeits- aber auch Temperatureinflüsse möglichst minimiert werden. Dazu liefert Abb. 19 einen grafischen Überblick der HPLC-Ergebnisse des ASS-Gehaltes und zweier Abbauprodukte (SaS und ASSA) bei Austausch der Basenkomponenten. Die in Kapitel 3.2.2 beobachteten Instabilitäten der Formulierungen NaBi und C90 zeigen sich dadurch bestätigt. Das NaBi wies schon bei der ersten Messung einen durchschnittlichen Gehalt von 91,34 mg ( $CI_{95\%}: \pm 1,25$  mg) und 4,43 % SaS ( $CI_{95\%}: \pm 0,03$  %) auf. Weitere Messungen waren wegen der Erweichung nicht möglich. Der Gehalt der C90 nahm rasant mit der Einlagerungszeit ab (Abb. 19 a), wobei der SaS-Gehalt anstieg (Abb. 19 c). Dieses Ergebnis konnte seitens der Literatur bestätigt werden, bei der ähnliche Untersuchungen an cNaBi (Gehalt: 81,1 – 98,2 %) durchgeführt wurden [160]. Dabei erwiesen sich Formulierungen mit höheren NaCa-Anteilen stabiler. Eine weitere Auffälligkeit war auch die hohe Abnahme des ASS-Gehaltes bzw. die Zunahme des SaS-Anteils der Formulierung C50. Dies war an dieser Stelle nicht unbedingt zu erwarten, da das NaCa laut Literatur stabilitätsfördernde Funktionen erfüllt [3,5–8]. Eine erhöhte Degradation wurde auch bei der C70 und C75 beobachtet. Bei C80 und C85 wurde deutlich weniger ASS über die Zeit der Stabilitätsuntersuchung abgebaut. Ein besonderes Augenmerk sollte auch auf die weitere Entstehung des Salicylsäureesters ASSA (Abb. 19 e) gelegt werden. Hier zeigten sich vorwiegend Formulierungen mit höheren NaCa-Anteilen (z. B. C50) instabiler.

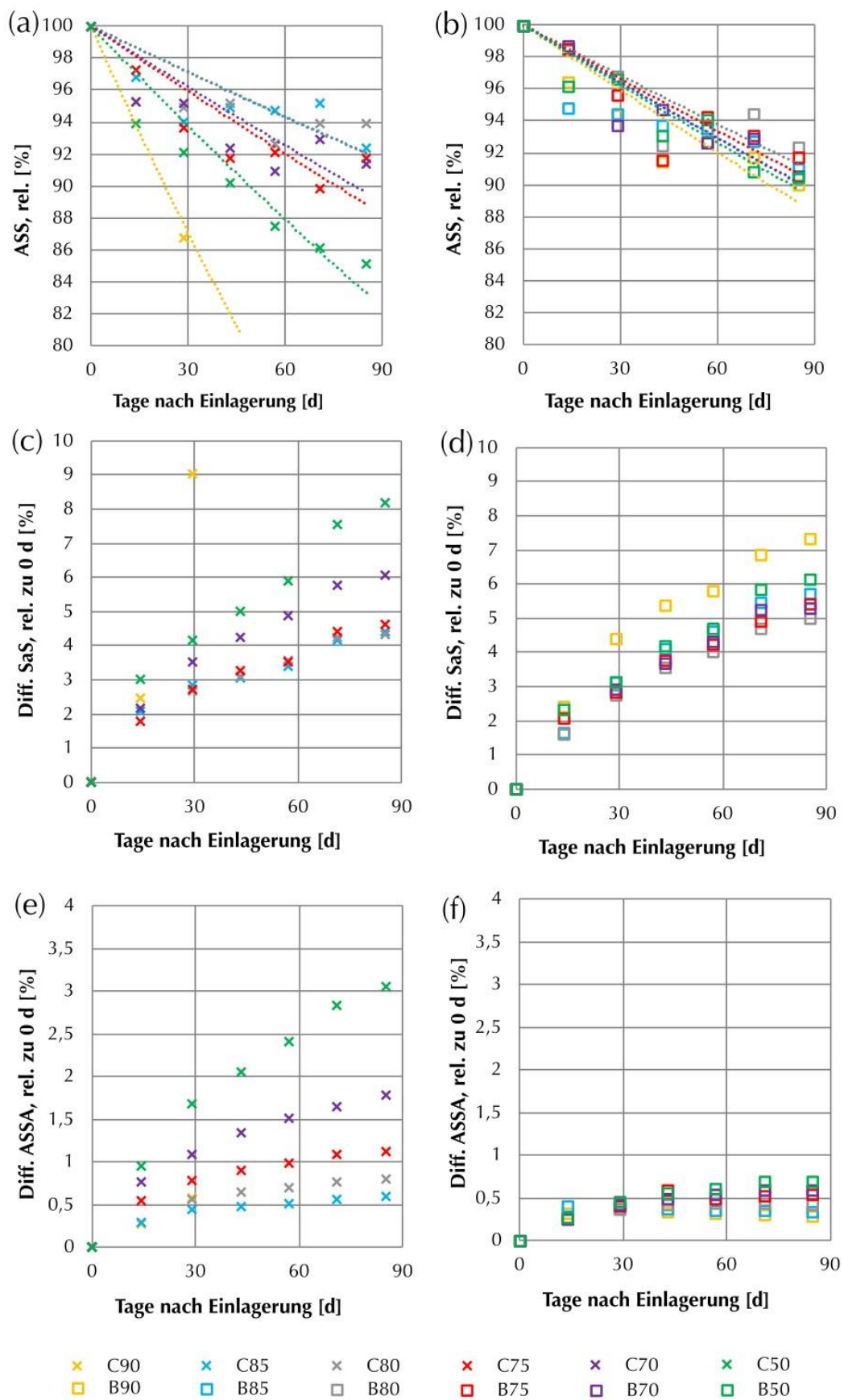


Abb. 19: HPLC-Ergebnisse (ASS-Gehalt, rel. zu d = 0 (a/b) mit exponentieller Trendlinie, Differenz des rel. SaS-Gehaltes (zu ASS) zu d = 0 (d/c) und Differenz des rel. ASSA-Gehaltes (zu ASS) zu d = 0 (e/f)) von Brausetabletten mit calciniertem Material (a,c und e) sowie binären Gemischen (b, d und f)

Beispielsweise war bei der C50 über den Einlagerungszeitraum fast 3,5 % ASSA entstanden. Im Gegensatz dazu erwiesen sich die C85 und C80 als deutlich stabiler. Mit Ausnahme der C90 konnte hier eine Verbesserung der Stabilität hin zu höheren NaBi-Gehältern verzeichnet werden. Eine mögliche Erklärung dafür war eine verstärkte basenkatalysierte Kondensationsreaktion durch den erhöhten NaCa-Anteil der C50 und C70 (Esterentstehung). Es wurde vermutet, dass auch die Entstehung weiterer Abbauprodukte (Veresterungen) dadurch katalysiert werden konnten. Mit dem Wissen diesen Studienteils scheint es beim verwendeten Calcinat ein optimales Verhältnis zwischen NaBi und NaCa zu geben. Sofern die Basenkomponente fast ausschließlich aus NaBi ( $\geq 90\%$ ) bestand oder der NaCa-Anteil  $\geq 30\%$  betrug, entstanden instabile Formulierungen. Bei genauerer Betrachtung der ASS-Gehälter der binären Gemische (Abb. 19 b) war es sehr schwer, eine Tendenz zu entdecken. Zum Studienende wurde zwar der geringste Gehalt bei der B90 entdeckt, jedoch zeigten die Messungen stark schwankende und somit unpräzise Ergebnisse auf. Dies könnte an dieser Stelle auf leichte Entmischungen zurückgeführt werden, da der ASS-Gehalt absolut determiniert wurde. Als eine deutlich robustere Analyse, die auch leichte Entmischungstendenzen auf Grund der relativen Messung zum Wirkstoff glätten konnte, erwies sich die Bestimmung der Abbauprodukte SaS und ASSA. In der Trendgrafik der Abb. 19 d entstand über den Beobachtungszeitraum am meisten SaS bei der B90, gefolgt von der B50. Der Trend zum calcinierten Material war recht ähnlich. Im Vergleich waren diese jedoch stabiler als die C90 und C50. Insgesamt war mehr SaS bei den Formulierungen B85, B80 und B75 als bei den calcinierten mit gleichem Gehalt entstanden. Die Esterverbindung ASSA (Abb. 19 f) lag in allen Fällen  $< 1\%$  und zeigte deutliche Differenzen zum Calcinat. Hier erwiesen sich die B50, B70 und B75 leicht instabiler als die anderen Formulierungen. Dies bestätigt die Tendenz zum cNaBi. Die Unterschiede zwischen Abb. 19 e und f ließen sich nicht durch den absoluten Hydrogencarbonat- bzw. Carbonat-Gehalt belegen. Erklärt werden konnte dieses Phänomen allerdings durch das Vorhandensein des Carbonates an der Calcinatoberfläche. Das NaCa kam durch die Oberflächenumwandlung verstärkt mit ASS und CS in Kontakt. Dies begünstigte wiederum vermehrt die Basenkatalyse, als bei binären Mixturen. Insgesamt sieht man schnell, dass die Anteile aus NaBi und NaCa hier nicht so eine große Rolle spielten, wie bei cNaBi. Dies war im Vorhinein nicht zu erwarten. Es konnte gemutmaßt werden, ob vielleicht durch Abreibung der Partikel und der veränderten Oberflächenstruktur (Nadeln) der C90 Instabilitäten auftraten. Denkbar wäre aber auch, dass im Vorhinein Feuchtigkeit in manche Formulierungen gelangt war, obwohl immer auf eine adäquate Lagerung geachtet wurde. Auch auf potenzielle Entmischungseffekte der binären Gemische wird an dieser Stelle nochmals

hingewiesen. Bei der C70 und C50 konnte durch das NaCa auf eine hohe Oberflächenhygroskopizität geschlossen werden, wodurch vermehrt Wasserdampf sorbiert wurde und somit die Hydrolysereaktion zum SaS begünstigt war. Dieser Effekt war bei den binären Gemischen zwar auch vorhanden (durch höhere Massenanteile des NaCa), jedoch nicht so stark ausgeprägt. Letztendlich kann jedoch gesagt werden, dass bei beiden Herstellmöglichkeiten Abhängigkeiten zum Gehalt vorlagen. Tab. A-4 bis A-6 fassen die Mittelwerte und die CI (95 %) zusammen.

### 3.2.5 Bruchfestigkeit und Auflösezeit

Die physikalischen Eigenschaften von Tabletten, wie etwa die Härte und Auflösezeit können von der Anwesenheit und der Menge des sorbierten Wassers abhängen [164]. Interpartikuläre Anziehungskräfte, die für die Tablettenhärte eine besondere Rolle spielen änderten sich auch in dieser Studie. Abb. 20 a und b zeigen die Tablettenhärten über den Beobachtungszeitraum. Besonders auffällig war das generelle Nachhärtungsphänomen aller Formulierungen. Ein Nachhärten konnte z. B. auf Veränderungen der Hilfsstoffe (durch Temperatur- aber auch Wassereinflüsse) eines Arzneimittels zurückzuführen sein [165]. Dies kann vor allem bei wasserlöslichen Materialien ein Problem darstellen (z. B. Steigerung Zugfestigkeit nach Kompaktierung von Saccharose und Natriumchlorid) [164]. Dabei soll vorhandenes Wasser die Umstrukturierung des Materials bzw. die Kristallbildung benachbarter Partikel begünstigen [164]. In dieser Studie härteten die binären Formulierungen durchschnittlich stärker nach als die calcinierten. Vor allem war die B90 mit einer Tablettenhärte von 109 N nach zwei Wochen als ein Extrembeispiel zu werten. Dies lag eventuell am geringeren NaCa-Anteil bzw. der NaCa-Präsenz, aber auch an der unterschiedlichen Partikelgröße, die eine verstärkte interpartikuläre Interaktion bedingte. Bei den calcinierten Formulierungen waren die C90 und C85 am härtesten, die C50 am weichsten. Es kann gemutmaßt werden, dass bei Formulierungen mit höherem NaCa-Anteil Umgebungswasser den Formkörper durch Entstehung stabilerer Hydratstufen eingeschränkter durchdringen konnte, was ein Nachhärten verringerte. Zum Ende der Studie wurden Formulierungen wie die C50, B50, B70 und B75 weicher, was auf eine überschießende Flüssigkeitsperkolations zum Tablettenkern zurückgeführt werden konnte. Weitere Tendenzen konnten nicht gefunden werden. In einem Patent wird darauf hingewiesen, dass die Calcinierung vorwiegend zur Härteerhöhung durchgeführt wird, die bei einer Tablettierung binärer Mixturen nicht erreicht werden kann [11]. In dieser Studie wurden jedoch auch die binären Gemische zu Tabletten guter Festigkeit gepresst, was eventuell auf die breitere Partikelgrößenverteilung bzw. den höheren Fein- und Grobgutanteilen zurückzuführen war. Es

sollte aber auch auf etwaige Zwischenformstehungen (z. B. Trona, Wegescheiderite) hingewiesen werden, die eventuell auch Unterschiede in Bruchfestigkeiten bedingen. Wie an dieser Stelle gezeigt wird, ist die Tablettenhärte eine sehr komplexe Größe und von vielen Einflussfaktoren abhängig [164]. Auch die Auflöszeit kann als CQA betrachtet werden (Abb. 20 c und d). Normalerweise ist diese stark mit der Tablettenhärte verknüpft. In dieser Studie schien es jedoch keinen erwähnenswerten Einfluss dieser beiden Größen zu geben.

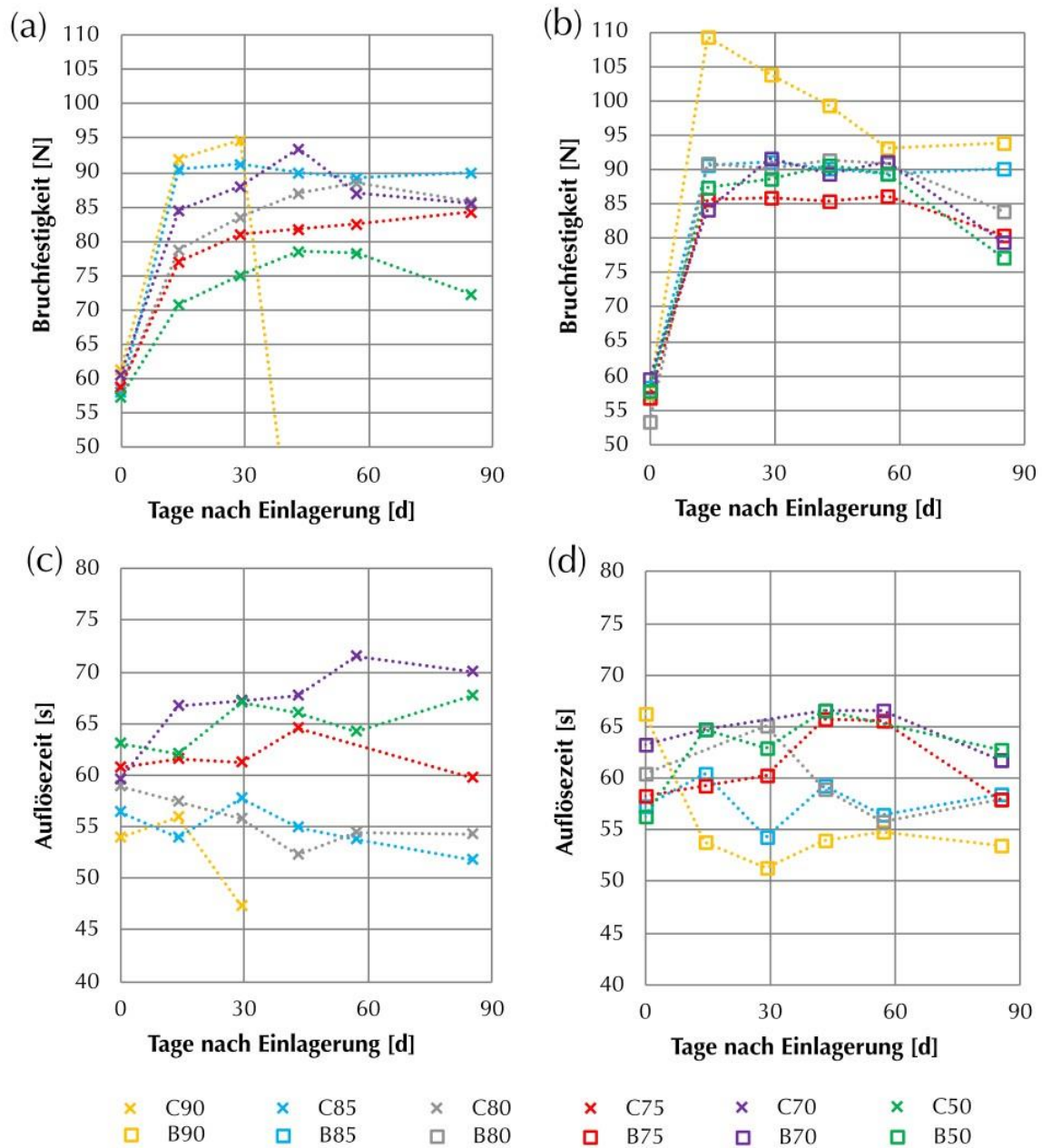


Abb. 20: Ergebnisse der Bruchfestigkeit und Auflöszeit von Brausetabletten mit calciniertem Material (a,c) sowie binären Gemischen (b und d)

Deutlich wurde, dass sich calcinierte Formulierungen mit höheren NaCa-Anteilen am langsamsten auflösten. Dies ist durch den niedrigeren Kohlenstoffdioxid-Index begründbar und war auch zu erwarten. Die C50 und C70 zeigten dabei eine leichte Zunahme der Auflöszeit

über den Beobachtungszeitraum, die vielleicht durch Kristallinitätsänderungen und Zwischenformstehungen bedingt war. Die Messung bei 29 d wurde erst verspätet zum Auslagedatum durchgeführt, wodurch z. B. angesichts einer starken Materialaufweichung deutlich niedrigere Auflösezeiten beobachtet wurden. Ein nachträgliches Öffnen von Rückstellmuster zeigte, dass diese deutlich weicher waren, als in Abb. 20 a ermittelt wurde. Die B90 demonstrierte eine starke Abnahme der Auflösezeit zwischen Tag 0 und Tag 14 der Einlagerung. Eventuell wurden hier zum Messbeginn Proben vertauscht (etwa mit der B50), wodurch es zu einer fehlerhaften Darstellung kommt. So würde man auch hier sehen, dass die Auflösezeit Abhängigkeiten zum Carbonatanteil aufzeigte. Zwar wurden keine weiteren Tendenzen entdeckt, es kann jedoch gesagt werden, dass die binären Gemische einen einheitlicheren Trend als die calcinierten Materialien zeigten. Deutlich zu sehen war, dass es leichte Einflüsse auf die Auflösezeit gab, die höchstwahrscheinlich größtenteils vom Anteil NaBi-NaCa ausgingen. Messwertschwankungen können auch auf Grund der Subjektivität der Messung begründet werden. Eine Bruchfestigkeits- und Auflösezeitmessung des reinen NaBi war wegen der deutlich zu geringen Härte nicht möglich. Tab. A-7 und Tab. A-8 zeigen die exakten Werte mit den Konfidenzintervallen auf.

### 3.2.6 Fazit der Ausgangsstoffanalyse und der Stabilitätsstudie

In den vorausgegangenen Untersuchungen wurden viele Qualitätsparameter gemessen. Dabei gab es deutliche Unterschiede zwischen den beiden Verfahren an sich, aber auch bei dem Anteil des verwendeten NaBi und NaCa. Insgesamt kann gesagt werden, dass sich eine zu kurze Calciniierungsreaktion mit einem hohen Mengenanteil NaBi wegen unzureichender Stabilität und starkem Puffings nicht eignete. Andererseits hatten Partikel mit zunehmendem Carbonatmantel eine stärkere Adhärenz, eine schlechtere Lagerempfindlichkeit und Stabilität (vor allem ASSA) wie auch leicht weichere Tabletten sowie längere Auflösezeiten. Die binären Gemische bestachen vor allem durch einheitlichere Fließeigenschaften und eine deutlich geringere ASSA-Bildung. Auch das Puffing war bei den binären Gemischen über 85 % NaBi-Anteil nur moderat ausgeprägt. Deutliche Nachteile zeigten diese durch mögliche Entmischungseffekte (infolge unstetiger PGV) und durch schlechtere technische Verarbeitbarkeit (z. B. Tablettierungsproblematiken – vor allem bei < B75). Die calcinierten Formulierungen C85 und C80 wurden über den Beobachtungszeitraum nicht weich, härten nur moderat nach, hatten eine gute Kompaktierbarkeit, zeigten kein Puffing und einen geringen Abbau sowie schnelle Auflöseraten. Die B85 und B80 präsentierten ähnlich gute, teilweise sogar bessere Ergebnisse (adhäsives Fließverhalten), wiesen jedoch womöglich leichte



Entmischungseffekte auf. Somit wird die Verwendung von einem NaBi-Gehalt  $< 90\%$  (besser: ca.  $85\%$ ) empfohlen. Dies wird auch schnell deutlich bei der Auswahl der Spezifikationsgrenzen ( $85 - 90\%$ ) der industriell durchgeführten WSG-Calciniierung. Bei dieser konnten intern gute Ergebnisse für die Stabilität und Verarbeitbarkeit erzielt werden. Dies entsprach in etwa auch den Ergebnissen der Calciniierung des VMD.

### 3.3 Vergleich zweier Verfahren zur Auswahl einer Referenzanalytik für anschließende Methodenerstellungen

Für die Entwicklung robuster Kalibrierungen war die Wahl der Referenzmethodik von entscheidender Bedeutung. Diese wurde schon durchgeführt und an dieser Stelle zur Vollständigkeit aufgeführt [4,8]. Zur Auswahl stand neben einer Salzsäuretitration ein Verfahren mittels TGA. Abb. 21 a zeigt die Salzsäuretitration von WSG- und TS-Proben aufgetragen über die Calciniierungszeit. In Abb. 21 a sind die Ergebnisse der Referenzverfahren an einer ausgewählten WSG-Charge dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, dass nach Einsetzen der Umwandlungsreaktion bei ca. 21 min (ca.  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  Produkttemperatur) die Divergenz der Ergebnisse bis zum Start des Kühlprozesses (ca. 68 min) stetig zunahm.

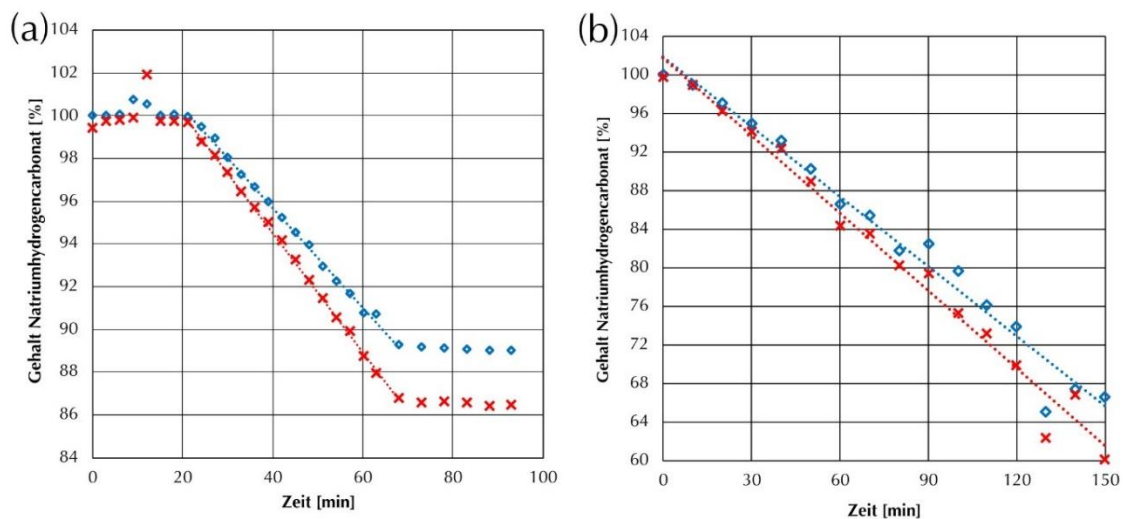


Abb. 21: NaBi-Gehalt über die Calciniierungszeit aufgetragen. (a) WSG-Prozess und (b) TS-Prozess (Legende: Blau/Plus: Ergebnisse TGA, rot/Kreuz: Ergebnisse HCl-Titration, gepunktete Linien: Linear Fit) [4,8]

Die Geschwindigkeiten der Reaktionen lagen bei ca.  $0,28\%$ /min (Salzsäuretitration) bzw. bei ca.  $0,23\%$ /min (TGA). Bei der zuletzt gemessenen Probe bei ca. 93 min wurden Werte von  $86,46\%$  (Salzsäuretitration) und  $89,01\%$  (TGA) verzeichnet. Die Unterschiede im Gehalt betragen hier ca.  $2,5\%$ . Auch bei der TS-Calciniierung (Abb. 21 b) wurden Unterschiede der beiden Analysen festgestellt. Nach Einsetzen der Aluminiumpfannen in den TS startete die Reaktion sofort. Zum Ende des hier dargestellten Prozesses (150 min) ergab sich eine Differenz von ca.  $6,5\%$  zwischen den Gehältern. Bei beiden Methoden wurde eine Karl-Fischer-Titration



durchgeführt, um auszuschließen, dass adsorbiertes Umgebungswasser die Bestimmungen störte. Die Titration zeigte Werte von etwa  $0,40 \pm 0,10$  % für ausgewählte Proben. Eine Aufnahme binärer Gemische ist in Abb. 22 dargestellt. Die Unterschiede zwischen der TGA und der Salzsäuretitration wurden auch in diesem Versuch mit abnehmendem Gehalt deutlicher. Ebenfalls stiegen die Differenzen zwischen den eingewogenen Gehältern und den Werten der Titration mit zunehmendem Reaktionsfortschritt. Es wurden Differenzen von fast 7 % bei einem Gehalt von ca. 70 % NaBi dokumentiert. Die Datenpunkte der TGA waren den eingewogenen Gehältern recht ähnlich. Darüber hinaus wurden über den kompletten Aufnahmebereich die RMSE-Werte der beiden Verfahren bestimmt. Diese lagen bei  $RMSE = 4,02$  % (Titration) und  $RMSE = 0,26$  % (TGA). Auch hier konnte durch die Karl-Fischer-Titration kein Feuchtigkeitseinfluss gefunden werden ( $0,36$  %  $\pm$   $0,02$  %). Die deutlichen Fehler der Salzsäuretitration bei zunehmendem Calcinationsgrad ließen sich auf den Faktor 4,2 (Gl. XVI) zurückführen, der sich aus dem molaren Gewicht des NaBi ergab. Der Faktor berücksichtigte das neu-gebildete NaCa nicht. Obwohl beide Methoden lineare Ergebnisse lieferten, wurde die TGA auf Grund des deutlich geringeren RMSE-Wertes, den kürzeren Analysenzeiten und des geringeren nassanalytischen Materialaufwandes ausgewählt.

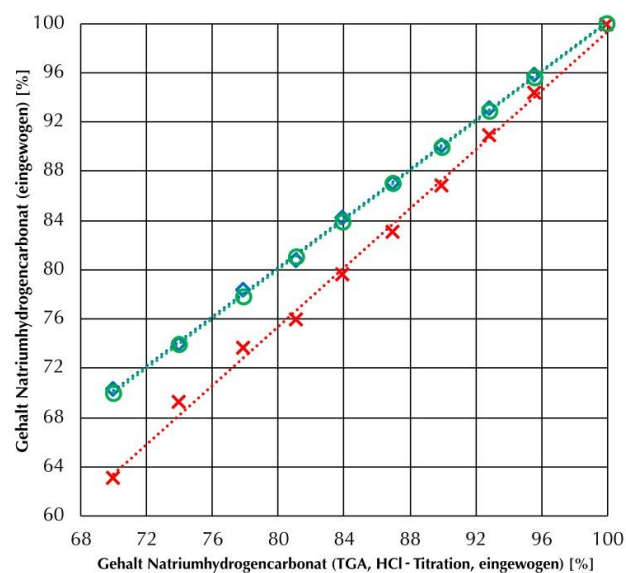


Abb. 22: Vergleich von TGA, Salzsäuretitration und eingewogenen Gehältern. Legende: Blau/Plus: Ergebnisse TGA, rot/Kreuz: Ergebnisse Salzsäuretitration, grün/Kreise: eingewogene Gehälter, gestrichelte Linien: Linear Fit [4,8]

### 3.4 Einflussparameter auf At-Line Spektren

Bevor eine multivariate Kalibrierung stattfinden kann, sollten einflussreiche Variablen dargelegt und die Bedeutung dieser auf Spektren und Modelle erläutert werden. Mehrere Quereinflüsse wurden bereits evaluiert und zur umfassenden Beschreibung in diesem Kapitel angegeben [4,8]. Als Variablen kommen Umwelteinflüsse, physikalische Unterschiede und die

Probenlagerung in Frage. Aus diesen erhofft man sich wertvolle Hinweise zu DVV oder zu Probenhandhabungen zu finden. Eingangs ist zu erwähnen, dass eine Aufnahme auf anderen At-Line Spektrometern nicht durchgeführt wurde. Damit gab es keine Variation des Abstandes des Vials/des Sachets zur Quelle, da die Positionierung der Probe unverändert blieb.

### 3.4.1 Auswahl des Probensets

Neben den spektralen Mess- und Geräteparametern spielt auch die Auswahl eines repräsentativen Probensets eine signifikante Rolle bei einer Modellerstellung. Auf Grund der routinemäßigen Limitierung des WSG-Verfahrens, welches nur Probengehälter über der unteren Spezifikationsgrenze erlaubte, musste ein anders Verfahren diese OOS(out-of-specification)-Werte liefern. Infrage kamen dafür nur die TS-Calcinierung und die separate Einwaage der Salze, da das VMD-Verfahren zu dem Versuchszeitpunkt noch nicht zur Verfügung stand. Die unterschiedlichen Abstammungen des Materials konnten auf Grund von abweichender Partikeldichten und mannigfaltigen Morphologien (unter anderem Partikelgrößen) Unterschiede im spektralen Habitus und den Modellen ergeben. Daher eigneten sich die binären Gemische zur Erstellung der Modelle nicht. Die TS-Proben wurden zur Methodenerstellung verwendet.

### 3.4.2 Partikelgrößeneinflüsse

Vor der Erstellung der Modelle sollen Änderungen der Partikelgrößen während des Calciniierungsprozesses erfasst werden. Da in die spätere Modellerstellung nur WSG- und TS-Proben eingehen und interne Dokumente eine Partikelgrößenzunahme der WSG-Chargen belegen, wurden an dieser Stelle nur TS-Calciate analysiert. Im Rahmen dieses Versuches wurde NaBi über 20 min bei 140 °C im TS erhitzt. Die Ergebnisse der volumetrischen Partikelgrößen einer durchgeführten Laserlichtbeugung und der geschätzten Gehälter sind in Tab. 11 zu finden.

Tab. 11: Vergleich der Partikelgrößendurchmesser  $d(0,1/0,5/0,9)$  des TS-Calciates über 20 min. Der angegebene Gehalt wird durch zuvor durchgeführte Versuche geschätzt; Bestimmung mittels Laserdiffraktometrie

Zeit	0 min	5 min	10 min	15 min	20 min
geschätzter Gehalt NaBi	ca. 100 %	ca. 93,4 %	ca. 86,8 %	ca. 80,2 %	ca. 73,6 %
$d(0,1)$ [ $\mu\text{m}$ ]	98,15	115,73	116,25	119,06	117,85
$d(0,5)$ [ $\mu\text{m}$ ]	186,19	197,92	198,37	199,35	201,03
$d(0,9)$ [ $\mu\text{m}$ ]	316,35	322,51	324,10	319,78	327,48

Es fällt ein partikelgrößenabhängiges Wachstum mit der Zeit auf (von  $d(0,5) \approx 186 \mu\text{m}$  zu  $d(0,5) \approx 201 \mu\text{m}$  nach 20 min). Deutlich veränderte sich der Feinanteil nach dem Reaktionsstart

bis hin zu 5 min. Dies konnte durch die bessere Wärmeaufnahme kleinerer Partikel und die damit im Zusammenhang stehenden Sinterprozesse erklärt werden [10]. Da spektrale Einflüsse bei Partikelgrößenänderungen belegt sind [104,121,166], sich diese jedoch in dieser Forschungsarbeit mit der chemischen Information überlagerten, wurden im Anschluss DVV angewendet, um die Korrektur dieser Streueffekte zu reduzieren. Erfolgreich eingesetzt wurden diese z. B. unter Gómez et al. in der Raman-Spektroskopie [166]. Es eignen sich vor allem die DVV SNV, MSC, Ableitungen und BC, damit Ko-Korrelationen zur Partikelgrößenänderung vermieden werden konnten. Es wurden bei allen verwendeten Calciniierungswerkzeugen ein Partikelgrößenwachstum verzeichnet.

### 3.4.3 Standzeit an Laborbedingungen

Im Hinblick möglicher verzögerter Abfüllungen des Materials oder Defekten der Primärverpackung kam der Überprüfung von Veränderungen an Atmosphärenbedingungen eine hohe Bedeutung zu. Deshalb wurde WSG-Calcinat (Gehalt: ca. 89 %, TGA-Bestimmung) auf einer Papierunterlage drei Tage lang Laborbedingungen (Durchschnittstemperatur: 23,0 °C, durchschnittliche rF: 46,7 %) ausgesetzt. Da bereits aus 3.1.3 ein Massenzuwachs bei ähnlichen rF verzeichnet wurde, waren auch hier Einflüsse zu erwarten. Diese bestätigte die Karl-Fischer-Titration (Feuchtegehalt ca. 0,49 % (0 min) auf 1,71 % (72 h)). Eine weitere Beobachtung war die zunehmende Aggregation der Partikel über die Zeit (Abb. 23), die jedoch erst bei Verdichtung des Haufenwerkes auftrat. Womöglich bedingte die zunehmende Wasseraufnahme auch eine statische Anziehung inkl. stärkerer Adhäsion der Pulverpartikel. Jedoch wurde die Zunahme der Partikelgröße anhand der Durchführung der Laserdiffraktometrie nicht bestätigt (Tab. A-9).

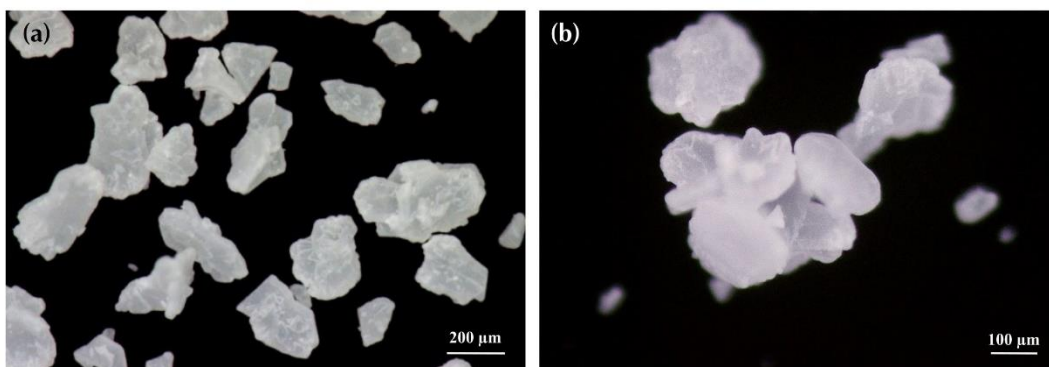


Abb. 23: Stereomikroskopische Aufnahmen von unter Laborbedingungen gelagertem Calcinat zu verschiedenen Standzeiten.  
Legende: a.) 0 min. Lagerzeit, b.) 28 h Lagerzeit [4,8]

Es war davon auszugehen, dass die auftretenden Adhäsionskräfte durch den Dispergierdruck überwunden wurden. Da die Kohäsion durch Aufschütteln überwunden werden konnte, wurde

auch bei späteren Versuchen vor einer weiteren Verdichtung der Vial stark hin- und herbewegt. Eine Reduzierung des Einflusses durch Anwendung verschiedener DVV veränderte die Wasserbanden nur unwesentlich. Die DVV konnte die Intensität der Wasserbanden teilweise verstärken. Beispielhaft sind in Abb. 24 a fünf mittels SNV-bearbeitete Spektren gezeigt. In der Literatur werden vier Hauptfenster für Wasserbanden beschrieben:  $5400 - 4900 \text{ cm}^{-1}$  (Kombinationsschwingung),  $7500 - 6400 \text{ cm}^{-1}$  (1. Obertonschwingung), um  $10300 \text{ cm}^{-1}$  (2. Obertonschwingung) und  $13400 \text{ cm}^{-1}$  [100,104,119]. Die 2. Obertonschwingung konnte auf Grund des begrenzten Spektralbereiches nicht vernommen werden. Eine Veränderung der Spektren um  $10300 \text{ cm}^{-1}$  wurde nicht beobachtet. Erhebungen der Banden im Bereich von  $5200 - 4800 \text{ cm}^{-1}$  und  $6900 - 6400 \text{ cm}^{-1}$  wurden der Kombinationsschwingung und der 1. Obertonschwingung zugeordnet (Abb. 24 a – c). Deutliche Veränderungen traten auch bei der Raman-Spektroskopie im Bereich von  $1106 - 1056 \text{ cm}^{-1}$  auf (Abb. 24 d). Äußerst auffällig war das Auftreten eines Maximalwertes mit zunehmender Haltezeit bei ca.  $1080 \text{ cm}^{-1}$ . Im Gegensatz dazu nahm der Maximalwert bei  $1094 \text{ cm}^{-1}$  minimal ab. Vor allem in unbehandelten Spektren verringerte sich die NaCa-Intensität rapide. Dies war so nicht zu erwarten, da die Raman-Spektroskopie als wasserunempfindlich beschrieben wird [110]. Es wurde einerseits vermutet, dass entweder eine Rückreaktion zum NaBi stattfand, wie sie bereits in der Literatur beschrieben wurde [85]. Andererseits könnten auch Zwischenformen (Trona, Wegscheiderite, Thermonatrite) dafür verantwortlich werden. Abschließend kann gesagt werden, dass DVV den Einfluss nicht reduzieren konnten, wodurch eine Aufnahme der Spektren am Tag der Ziehung unabdingbar wurde.

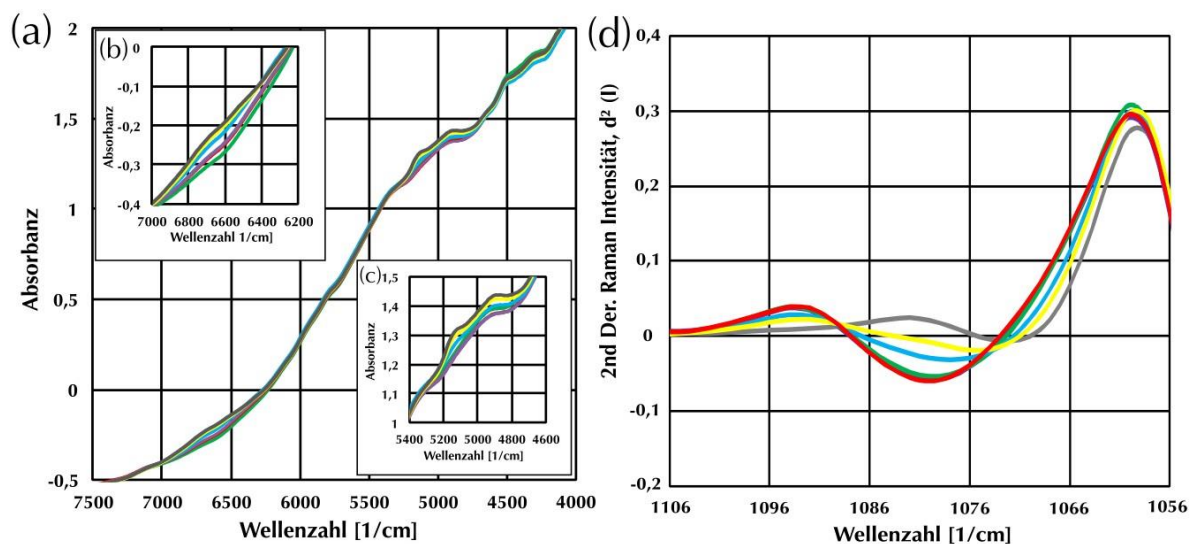


Abb. 24: (a-c) NIR- und (d) Raman-Spektren des calcinierten Materials bei verschiedenen Laborhaltezeiten von 0 min bis 3 d, vorverarbeitet mit SNV (NIR) oder SNV und 2nd Der. (Raman). Legende: grün: 0 min, rot: 30 min, lila: 1 h, türkis: 4 h, gelb: 1 d, grau: 3 d [4,8]

### 3.4.4 Optische Dichte

Ferner wurde in den nächsten zwei Versuchen belegt, dass auch Pulververdichtungen und Füllmengen Einflüsse auf die spektralen Daten zeigten. Im Rahmen der NIR-Versuche wurde ein Vial (WSG-Probe, Gehalt ca. 89 %) in einem Teilversuch verschieden häufig gestampft und in einem zweiten unterschiedlich hoch befüllt. Score-Plots einer CV-PCA, welche über den gesamten spektralen Bereich durchgeführt wurde, sind in Abb. 25 a dargestellt. Eine Unterscheidung der auftretenden Gruppierungen war durch PC-1 möglich. Die erklärte Varianz betrug 93 %. PC-2 war nicht nötig, um zwischen den Ellipsen zu differenzieren. Dabei führten unterschiedliche Verdichtungsstärken zu einem Grundlinienversatz der Rohdaten. Die Streuung der Datenpunkte war innerhalb einer Datenwolke annähernd ähnlich, aber bei dreimaligem Stampfen (hellblau) etwas geringer. Abb. 25 b zeigt geringste Streuungen für ein 50 % gefülltes Vial (rote Ellipse). Die Werte konnten überdurchschnittlich gut durch PC-1 beschrieben werden. Eine überdurchschnittliche Korrelation auf die erste und zweite PC zeigten die Proben der blauen Ellipse (25 %-Füllung).

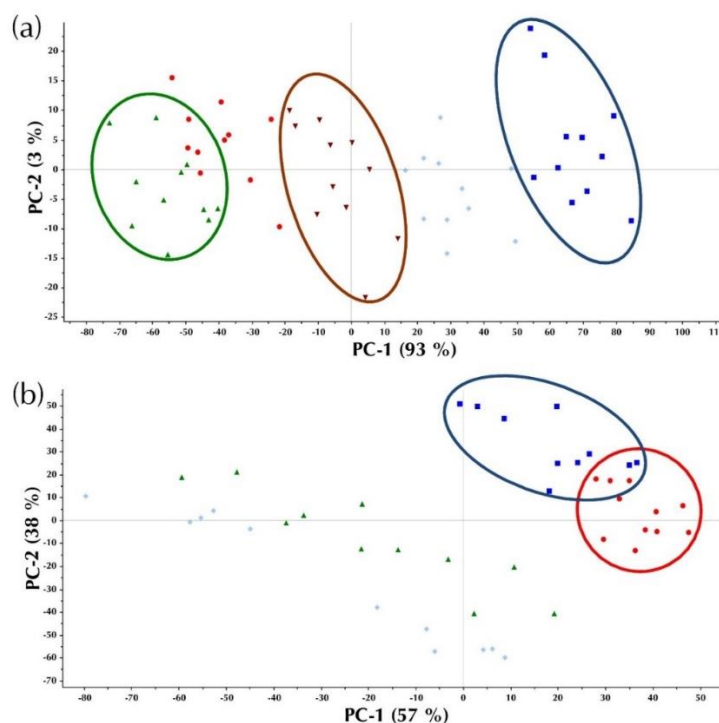


Abb. 25: NIR-Score Plots von zwei Kreuzvalidierten PCAs von 12493,3 bis 3598,8  $\text{cm}^{-1}$ . Legende: (a) unterschiedliche Anzahl von Stampfungen: blau: 0-mal\*, hellblau: 3-mal, braun: 5-mal\*, rot: 10-mal, grün: 20-mal\*; (b) unterschiedliche Füllhöhen: blau: 1/4-gefüllt\*, rot: 2/4-gefüllt\*, grün: 3/4-gefüllt, hellblau: 4/4-fach gefüllt (eingekreist\*) [4,8]

Die Verteilung war jedoch etwas breiter. Noch größere Streuungen traten bei höheren Füllgeraden auf. Da sich in weiteren Versuchen zur Lagerzeit bei halbhohen Füllungen schon nach kurzer Standzeit negative spektrale Effekte zeigten, musste ein Kompromiss zwischen der geringeren Streuung der Einzelproben bei der PCA bei niedrigeren Füllständen und den geringen Lufteinschlüssen bei höheren Füllungen gefunden werden. Deshalb wurde eine

Füllung zu 75 % festgelegt. An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass inhomogene Eigenschaften im Score-Plot (Abb. 25 b) lediglich die Modellerstellung erschweren können (z. B. Erhöhung der PCs). Für die Machbarkeit der Studie stellte dieser Kompromiss somit keine Hürde dar. Da bei der Raman-Spektroskopie mit losem Pulver zur Messung verfahren wurde, konnte nur die Füllmenge und damit die Probendicke variiert werden. Die aufgezeichneten Spektren dreier Füllstände (niedrig, mittel, viel) zeigten keine Einflüsse. Dies lag wahrscheinlich an der deutlich geringeren Eindringtiefe des Raman-Lasers im Vergleich zur NIR-Spektroskopie. Es wurde ein reproduzierbarer niedriger Füllgrad (ca. 3 g) angewendet.

### 3.4.5 Temperatur

Neben den eben genannten Faktoren können auch Temperatureinflüsse spektrale Daten beeinflussen. Damit dieser Einfluss aufgedeckt werden konnte, wurden WSG-Proben (Gehalt: 88 %, TGA-Messung) bei Raumtemperatur, 30, 40 und 50 °C im TS für ca. 20 min erwärmt, vermessen und ausgewertet. Die Erwärmung fand gleich im Vial bzw. in einer PE-Tüte statt. Es wurden keine Änderungen in Rohspektren verzeichnet. In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass sich Änderungen auf NIR-Wasserbanden ergeben [104,167]. Sofern die zuvor definierten kurzen Standzeiten eingehalten werden, scheint der Temperatureinfluss vernachlässigbar zu sein. Somit konnten Proben (Temperatur ca. 40 °C) unmittelbar nach der Ziehung vermessen werden.

## 3.5 Quantitative At-Line Raman- und NIR-Modelle zur Bestimmung des Natriumhydrogencarbonatgehaltes

Nach Aufdeckung der Quereinflüsse wurden nun NIR- und Raman-Modelle (kombinierte und WSG-Modelle) erstellt. Diese wurden auf der Grundlage der Qualitätsattribute aus 2.3.8 evaluiert. Als Grundlage für die Methodenerstellung dienten die von Frenkel bzw. Frenkel et al. publizierten Modelle [4,8]. Unbearbeitete und über den vollen Spektralbereich erstellte „Ausgangsmodelle“ wurden zum Vergleich mit angegeben. Zunächst wurde vor Erstellung einer PLS-Regression eine Prüfung auf Normalverteilung durchgeführt, die jedoch keine Voraussetzung für eine Chemometrie darstellt [100]. Vorteile einer Normalverteilung der Werte sind oftmals die Verwendung weniger PCs und eine einfachere Interpretation der Ergebnisse [100,104]. Die Histogramm- und Boxplots, die in Abb. 26 zu finden sind, konnten dies überprüfen. Vor allem fällt die Präferenz der Zielgröße um 89 – 90 % auf, welcher dem Modalwert der Verteilung entsprach. Auf Grund des Zielwertes der Reaktion war eine starke

Präsenz dieser Gruppe für eine robuste Methodenerstellung von großer Wichtigkeit. Die vorhandenen TS-Proben unter 88 % NaBi-Gehalt wurden bewusst unterrepräsentiert gewählt, ausschließlich um die Modellgrenzen zu expandieren. Darüber hinaus zeigten Proben um 99 – 100 % eine stark vertretene Gruppe auf. Eine Normalverteilung wurde somit nicht bestätigt. Ein Blick in die Boxplots zeigt, dass die Probenverteilung nicht optimal symmetrisch vorlag, da der Median zwischen dem 1. und dem 3. Quartil nach unten verrückt war. Dies lag an der hohen Menge der Proben zwischen 88 – 90 %. Die unteren Whisker, die bei ca. 72,5 % und 77 % lagen, zeigten die unteren Modellgrenzen. Ähnliche Präferenzen wurden bei der Analyse der WSG-Proben deutlich. Diese präsentierten sich jedoch etwas symmetrischer als die kombinierten Methoden (Abb. A-2). Durch diese Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass sich die Referenzwerte der WSG-Proben gut für die PLS-Regression eignen, aber keine Normalverteilung gegeben war.

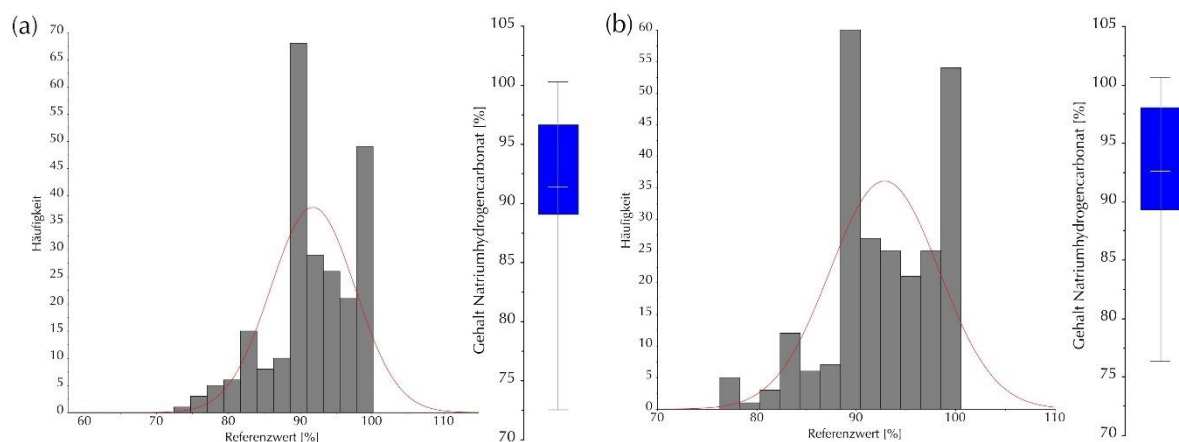


Abb. 26: Histogramme und Boxplots der At-Line WSG+TS-Kalibrierungen der NIR- (a) und Raman-Modelle (b)

### 3.5.1 NIR-Modelle

Zur Modellierung kombinierter NIR-Modelle wurden 241 Proben in der Kalibrierung und 120 Proben in der Validierung verwendet. Die Qualitätsattribute des Ausgangsmodells (At-NKE0) und drei weiterer kombinierter Modelle (At-NKE1 bis At-NKE3) sind im oberen Teil der Tab. 12 gezeigt. Das Ausgangsmodell, welches 10 PCs aufwies, zeigte einen RMSEC = 1,229 %. Die erklärte y-Varianz betrug 95,714 % und das Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0,957$ . In Anbetracht der Nutzung vieler PCs bestand die Möglichkeit des Auftretens von Korrelationen und Rauschen, welches durch die verminderte Güte der Vorhersage deutlich aufgezeigt wurde. Hier zeigte das  $R^2$  von 0,845 und der RMSEP von 1,581 % geringere Attribute auf. Außerdem verschlechterten sich Slope und Offset deutlich. Ein besonderes Ziel der DVV und der Bereichsselektion stellte damit die Verminderung der PCs dar. Somit sollte die Erhöhung der Robustheit und die Leistungsfähigkeit auch bei Vorhersagen gewährleistet



werden. Mit der BC im Bereich von  $7472 - 6280 \text{ cm}^{-1}$  zeigte das Modell At-NKE1 (Abb. 27) eine verbesserte Anzahl von 6 PCs. Diese wurde zum einen durch die erklärte Varianz bestätigt, welche sich nach 6 Faktoren nicht mehr nennenswert änderte (Abb. 27 b). Zum anderen gab es nach 6 PCs keine signifikante Verbesserung des RMSEV-Wertes (Abb. 27 c). Der zu erkennende Knick und der geringe Unterschied der absoluten Werte bei PC-6 bekräftigte diese Auswahl an PCs. In Abb. 27 a wird deutlich, dass ein lineares Modell angenommen werden konnte. Falls es in bestimmten Gehaltsbereichen im Predicted- vs. Reference-Plot Abweichungen von der Linearität gegeben hätte, so hätten zwei oder mehrere PLS-Regressionen für bestimmte Abschnitte durchgeführt werden müssen. Der registrierte RMSEC lag bei ca. 1,224 % und das  $R^2 = 0,956$ . Im Vergleich zur Ursprungsmethode gab es hier keine nennenswerten Verbesserungen der Kalibrier-Parameter. Da das Modell durch die verminderte Zahl an PCs zu At-NKE0 eine verbesserte Robustheit aufwies, konnte jedoch mit verbesserten Qualitätsparametern bei der Vorhersage gerechnet werden. Dies wurde durch einen  $R^2$ -Wert von 0,922 und einen RMSEP von 1,122 % bestätigt. Der nicht optimale Slope und Offset von 0,910 und 8,078 wurden auf Grund des schmalen Assay-Bereiches und der weiten Entfernung zum Ordinatenabschnittes als vernachlässigbar eingestuft. Ein PC1-PC2-Score-Plot (Abb. 27 d), der nur ca. 53 % der y-Varianz beschreibt, zeigt, dass es kaum möglich war in den ersten beiden PCs zwischen den Proben zu unterscheiden.

Tab. 12: Diverse Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction der At-Line NIR-Modelle (verwendeter Spektralbereich:  $7472 - 6280 \text{ cm}^{-1}$ ). Rote Markierung: Verwendete Modelle für späteren Methodenübertrag auf In-Line Equipment

Modell	DVV	PC	Kalibrierung					Prediction			
			erkl. Varianz [%]	$R^2$	RMSEC [%]	Slope	Offset	$R^2$	RMSEP [%]	Slope	Offset
<b>NIR WSG- und TS-Modelle (kombiniert)</b>											
At-NKE0	---	10	95,714	0,957	1,229	0,957	3,941	0,845	1,581	0,899	9,279
<b>At-NKE1</b>	BC	6	95,643	0,956	1,224	0,956	3,999	0,922	1,122	0,910	8,078
At-NKE2	SNV	5	94,418	0,944	1,381	0,944	5,125	0,876	1,410	0,818	16,173
At-NKE3	MSC	5	94,933	0,945	1,361	0,945	5,021	0,882	1,376	0,829	15,164
<b>NIR WSG-Modelle</b>											
At-NOE0	---	8	93,010	0,930	1,211	0,930	6,560	0,836	1,641	0,815	17,598
<b>At-NOE1</b>	BC	6	94,700	0,947	1,043	0,947	4,971	0,899	1,271	1,409	-4,485
At-NOE2	SNV	6	94,989	0,950	1,017	0,950	4,698	0,900	1,275	0,987	0,534
At-NOE3	MSC	6	94,890	0,950	1,018	0,950	4,706	0,899	1,273	0,988	0,415



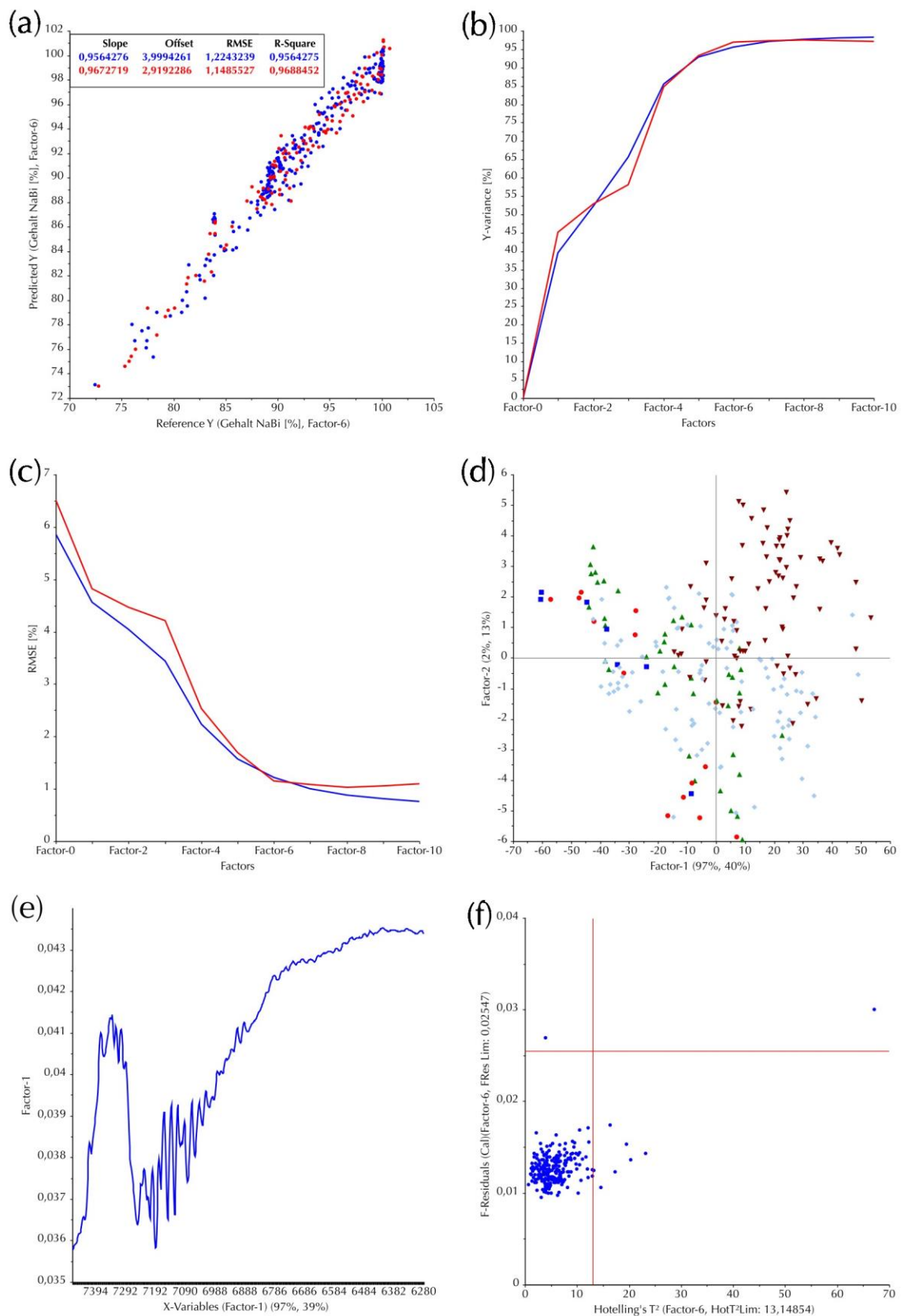


Abb. 27: Detailgrafiken zum Modell At-NKE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 72,4 – 78,0 %, rot: 78,0 – 83,5 %, grün: 83,5 – 89,1 %, türkis: 89,1 – 94,6 %, braun: 94,6 – 100,2 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung

Ein besonderes Problem dieses Modells war die hohe x-Varianz die benötigt wurde, um diese y-Varianz zu erklären. Dadurch könnte bei spektralen Variationen schnell Rauschen in das Modell gelangen. Dies wurde schon im Loading-Plot der ersten PC (Abb. 27 e) deutlich, in welchem pulsierende Signale erfasst wurden. Auch bei einer höheren Anzahl PCs ( $> 6$ ) würde weiteres Rauschen in die Modellierung eingehen. Dadurch könnte sich nur ein geringer Bezug zum tatsächlichen Spektralsignal ergeben. Trotz der unzureichenden NIR-Daten in der Theorie konnte eine Korrelation erreicht werden, die auf nicht-zufällige Einflussparameter aufbaute. Die im Modell erreichten Qualitätsattribute wurden nach Entfernung eines Ausreißers (Abb. 27 f) erreicht. Dieser wurde schlecht beschrieben (erhöhter F-Residual-Wert) und wies eine überdurchschnittliche Hebelwirkung auf (Hotellings  $T^2$ -Test). Tab. 12 enthält weitere kombinierte NIR-Modelle (At-NKE2 und At-NKE3). Diese zeigten leicht verschlechterte Statistikparameter in der Kalibrierung im Vergleich zum zuvor genannten Modell. Es eigneten sich somit die SNV- und die MSC-DVV, die ebenso, wie die BC den Offset der Spektren anglich. Leider wiesen diese Modelle auch eine Verschlechterung der Qualitätsattribute in der Vorhersage von  $R^2 = 0,876$  bzw.  $0,882$  (beide) und  $RMSEP = 1,410\%$  bzw.  $= 1,376\%$  auf. Die Resultate der WSG-Modelle sind im zweiten Teil von Tab. 12 zu finden. 189 Spektren wurden zur Kalibrierung und 86 Spektren zur Validierung verwendet. Das ursprüngliche Modell At\_NOE0 war ein 8 PC-Modell mit einem  $RMSEC = 1,211\%$  bei  $R^2 = 0,930$ . Dieses wurde in der Vorhersage jedoch bedeutend schlechter mit Werten von  $RMSEP = 1,641\%$  und  $R^2 = 0,836$ . Diese waren zur Quantifizierung nicht akzeptabel und sogar minimal schlechter als die der kombinierten Modelle. Dies heißt wiederum, dass die differenzierte Probenquelle keinen negativen Einfluss auf die kombinierten Modelle hatte.

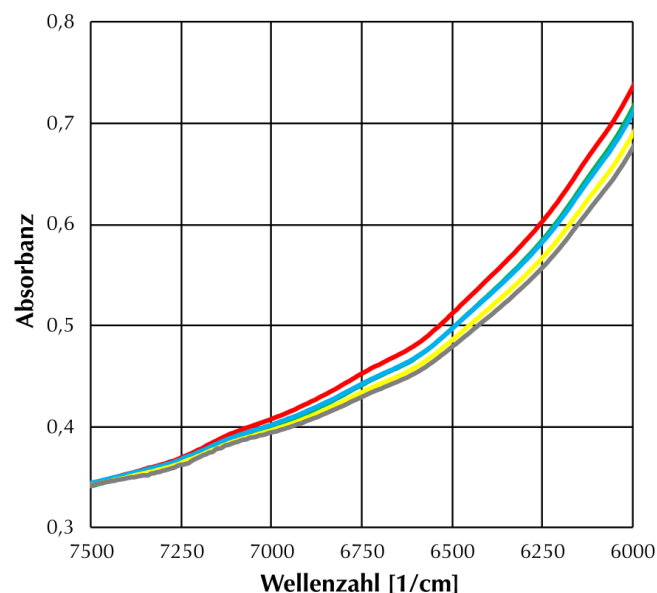


Abb. 28: NIR-Spektren (DVV: SNV) von fünf ausgewählten WSG-Proben des Modells At-NKE2. Legende: rot: 100,03 %, grün: 97,54 %, hellblau: 91,50 %, gelb: 88,98 %, grau: 83,92 % NaBi

Auch hier konnte das Modell mittels BC, SNV und MSC-Korrekturen optimal behandelt werden. Die Qualitätsparameter des Modelles At-NOE1 zeigten sich zu At-NOE0 deutlich verbessert, blieben jedoch unter denen der kombinierten Modelle. Dennoch trat wie in Abb. A-3 aufgezeigt, bereits in PC-1 deutliches Rauschen auf. Die Methoden At-NOE2 und At-NOE3 zeigten vergleichbare Ergebnisse. Unterm Strich waren die NIR-Daten nicht vielversprechend für die Routineanwendung; sie waren häufig stark verrauscht und die Vorhersagen häufig unzureichend (schlechte RMSEP). Dies lag an der Tatsache, dass der NIR-Spektrenausschnitt auch noch nach DVV sehr atypisch erschien (siehe Abb. 28). Eine Abnahme der Absorbanz im vorliegenden spektralen Ausschnitt wurde bei zunehmender Calcinierung deutlich. Begründet wurde dies durch die NaCa-NIR-Spektren, die keine spektrale Charakteristik aufzeigten. Diese gingen mit Rauschen in die Modelle ein. Obwohl in dem dargestellten Bereich eine deutliche Steigung zu verzeichnen war, wurden mit der Anwendung von Ableitungen keine besseren Qualitätsparameter erreicht. Die fehlende Charakteristik der NIR-Spektren wurde bei der Betrachtung der schlechten Qualitätsattribute besonders deutlich (Rauschen, Anzahl an PCs, RMSE). Ungeachtet von der moderaten Korrelation zum gesuchten spektroskopischen Signal, wurde eine Vorhersage von separat hergestellten Chargen mit vergleichbaren Qualitätsmerkmalen für Kalibrierung und Validierung bedingt erreicht. In der Praxis sollte die Robustheit durch weitere Aufnahmen überprüft werden. Die RMSE-Werte zeigten sich im Vergleich zur TGA erhöht.

### 3.5.2 At-Line Raman-Modelle

Für den vorgestellten Raman-Modellen wurden 246 Kalibrierungs- und 120 Testsetproben integriert. Wie auch bei der NIR-Erstellung wurde zunächst ein Modell über das komplette, unbearbeitete Spektrum ( $3200 - 300 \text{ cm}^{-1}$ ) erstellt (At-RKE0). Bei Kalibrierung ergaben sich sehr gute Ergebnisse mit einem RMSEC von knapp 0,6 % und einem  $R^2$  nahe dem Optimum von 1 (siehe Tab. 13). Um die erklärte Varianz von 98,047 % zu erreichen, waren jedoch 6 PCs nötig, die Rauschen in das Modell einbrachten. Diese Überanpassung bestätigte die verminderte Güte der Vorhersage unabhängig aufgenommener Chargen. Das  $R^2$  und der RMSE fällt hier respektiv auf 0,839 und 1,612 %. Gerade das  $R^2$  der Vorhersage lag deutlich unter dem für Feststoffassays geforderten Grenzwert von  $R^2 > 0,9$  [104]. Auch die Steigung und der Offset wurden zur Kalibrierung auffallend schlechter. Die bedingte Routinefähigkeit konnte durch die ungenügende Vorhersage bestätigt werden. Der Vorteil der Raman-Spektroskopie besteht jedoch darin, dass charakteristisch abgegrenzte Feststoffpeaks auftraten, die zuverlässig anhand Literaturdaten einem der beiden Materialien zugeordnet werden konnten [168]. Es traten dabei

hoch-aufgelöste NaCa-Peaks bei 700, 1078 und 1430  $\text{cm}^{-1}$ , sowie NaCa-Peaks bei 658, 684, 1045, 1267 und 1432  $\text{cm}^{-1}$  auf.

Tab. 13: Diverse Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction der At-Line Raman-Modelle (verwendeter Spektralbereich: 1094 – 1070  $\text{cm}^{-1}$ ). Rote Markierung: Verwendete Modelle für späteren Methodenübertrag auf In-Line Equipment

Modell	DVV	PC	Kalibrierung					Prediction			
			erkl. Varianz [%]	R <sup>2</sup>	RMSEC [%]	Slope	Off-set	R <sup>2</sup>	RMSEP [%]	Slope	Off-set
<b>Raman WSG- und TS-Modelle (kombiniert)</b>											
At-RKE0	---	6	98,047	0,989	0,597	0,989	1,035	0,839	1,612	0,758	22,903
At-RKE1	SNV + 2nd Der.	1	98,970	0,990	0,557	0,990	0,956	0,979	0,578	0,919	7,825
At-RKE2	SNV + 1st Der.	1	98,903	0,989	0,592	0,989	1,017	0,978	0,594	0,913	8,349
At-RKE3	SNV	2	99,063	0,987	0,638	0,987	1,179	0,975	0,640	0,945	5,365
<b>Raman WSG-Modelle</b>											
At-RKE0	---	6	98,124	0,990	0,462	0,990	0,968	0,867	1,470	0,770	21,703
At-ROE1	SNV + 2nd Der.	1	98,766	0,988	0,501	0,988	1,161	0,983	0,530	0,945	5,350
At-ROE2	SNV + 1st Der.	1	98,651	0,987	0,519	0,987	1,271	0,982	0,542	0,944	5,377
At-ROE3	SNV	2	98,384	0,984	0,579	0,984	1,520	0,975	0,633	0,966	3,422

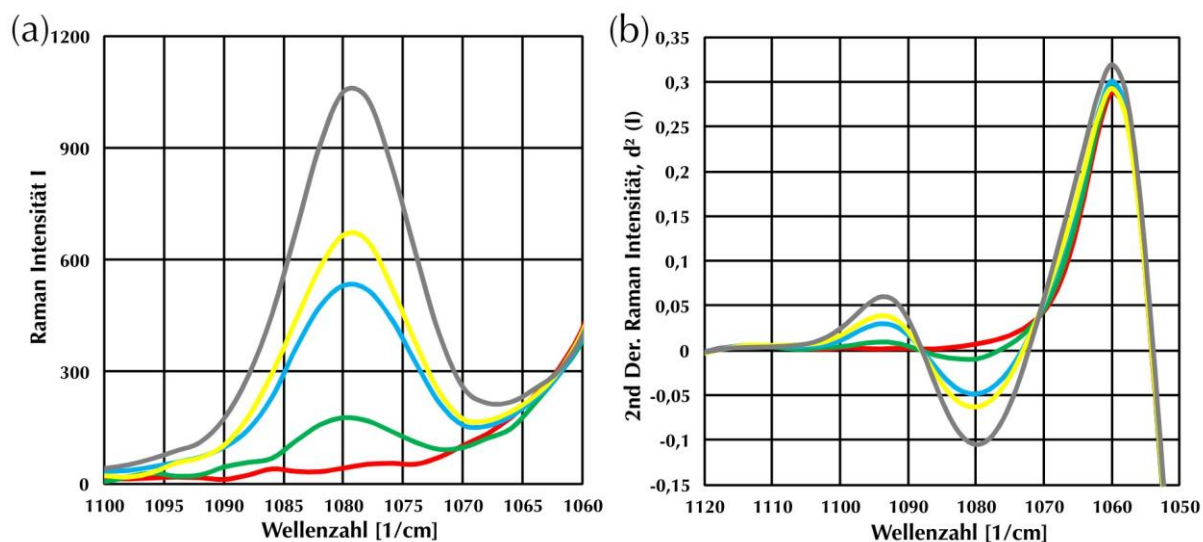


Abb. 29: Raman-Spektren von fünf ausgewählten WSG-Proben (Legende: rot: 100,03 %, grün: 97,54 %, hellblau: 91,50 %, gelb: 88,98 %, grau: 83,92 % NaBi) – DVV: (a) MSC, (b) SNV und 2nd Der.

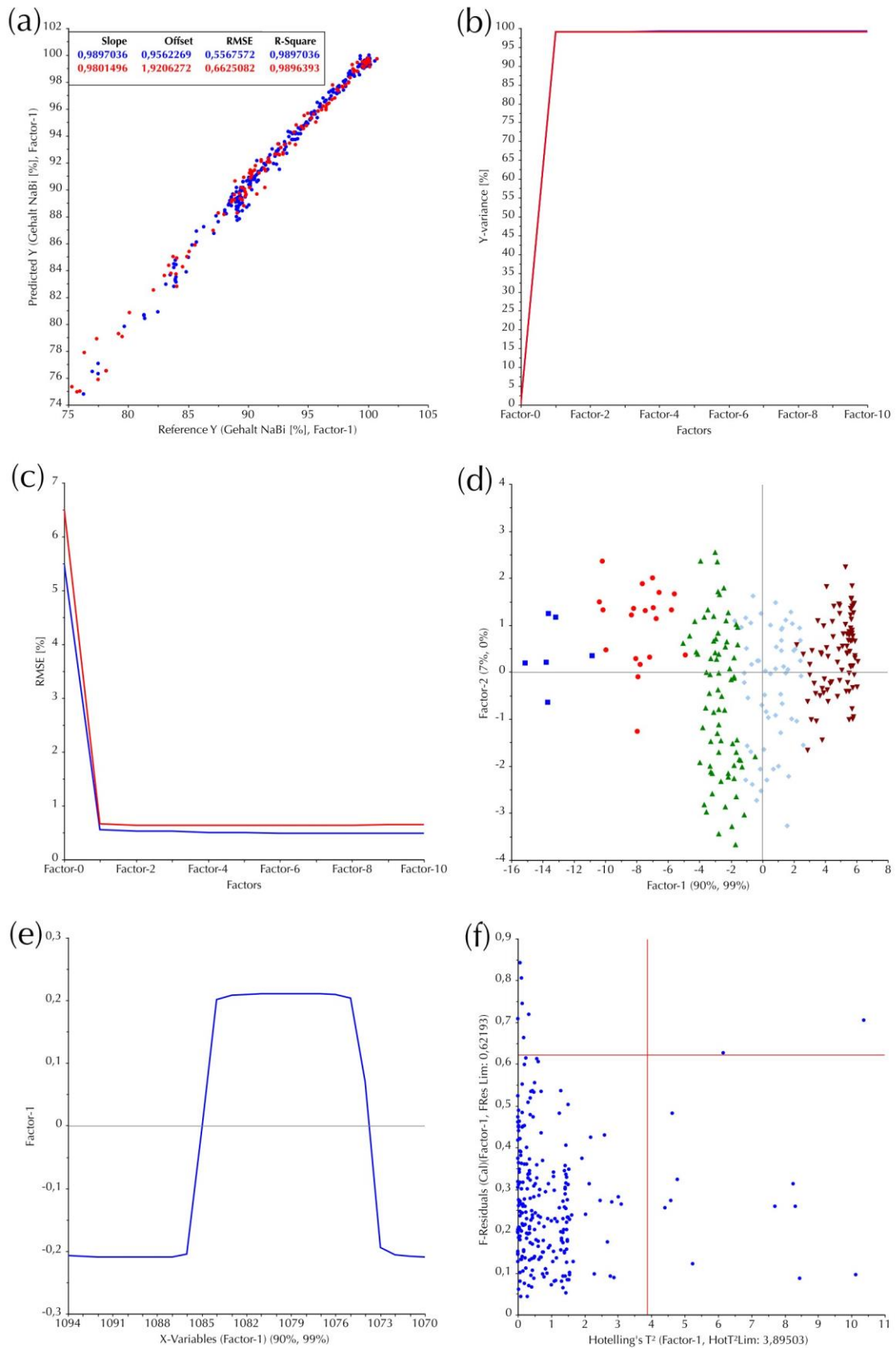


Abb. 30: Detailgrafiken zum Modell At-RKE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 75,3 – 81,2 %, rot: 81,2 – 86,0 %, grün: 86,0 – 90,9 %, türkis: 90,9 – 95,7 %, braun 95,7 – 100,6 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T²-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung

Die Durchführung einer vergleichenden CV hat gezeigt, dass der NaCa-Peak bei  $1078\text{ cm}^{-1}$  die besten chemometrischen Qualitätsparameter aufwies. Fünf ausgewählte Spektren sind dazu in Abb. 29 a abgebildet. Auch unter Berücksichtigung mehrerer NaCa- oder anderer NaBi-Peaks konnten keine besseren Modellierungen erzielt werden. Deshalb wurde sich für den hoch aufgelösten NaCa-Peak bei  $1078\text{ cm}^{-1}$  entschieden. Abb. 29 b zeigt fünf ausgewählte Spektren des Modells Raman\_A1 (DVV: SNV und 2nd Der.). Das Maximum bei  $1094\text{ cm}^{-1}$  stieg und das Minimum bei  $1080\text{ cm}^{-1}$  fiel mit zunehmender Zersetzung. Bei Verwendung dieser DVV konnte ein 1-PC-Modell erhalten werden, welches in der Kalibrierung und in der Vorhersage exzellente Qualitätsattribute lieferte. Einerseits konnte in der Kalibrierung  $R^2 = 0,990$  und  $RMSEC = 0,557\%$  bei einer Steigung von knapp 1 und einem Offset nahe 0 erreicht werden, andererseits wurden ausgezeichnete Resultate beim Testlauf an unabhängigen Chargen erzielt. Die Vorhersage lieferte folgende Werte:  $R^2 = 0,983$ ,  $RMSEP = 0,578\%$ ,  $Slope = 0,919$  und  $Offset = 7,825$ . Der Slope und Offset zeigten sich minimal verschlechtert. Bedingt durch den schmalen Assay-Bereich und der weiten Entfernung zum Koordinatenursprung konnte dies wiederum als vernachlässigbar eingestuft werden. Die eben genannten Parameter sind auch in Abb. 30 a deutlich abzulesen. Außerdem konnte hier ein Underfitting ausgeschlossen werden, da sich die  $RMSEC/V/P$ -Werte nicht stark voneinander unterschieden. Anhand Abb. 30 b und c ließ sich sehr gut die Auswahl der Anzahl an PCs begründen. Bei einer PC-Erhöhung änderte sich die erklärte y-Varianz und der  $RMSEV$ -Wert nicht nennenswert. Wiederrum zeigte der deutlich ersichtliche Knick der beiden Kurven keine Notwendigkeit zur Erhöhung der PCs an. Bereits 99 % der y-Varianz konnte bei 90 % der x-Varianz anhand PC-1 beschrieben werden (Abb. 30 d). Im Score-Plot wird deutlich, dass die Gehälter gut durch PC-1 erklärt wurden. Höhere Gehälter korrelierten überdurchschnittlich und niedrige Gehälter unterdurchschnittlich. PC-2 war somit zum Erreichen der Zielgröße nicht notwendig. Dadurch konnte erneut die Auswahl eines 1-PC-Modells bekräftigt werden. Der Loading-Plot in Abb. 30 e begründet dies wiederum durch das Fernbleiben von Rauschen. In höheren PCs stieg dieses wieder an. Es wurde eine Ausreißerentfernung durchgeführt, womit zwei Ausreißer eliminiert werden konnten (Abb. 30 f). Diese lagen im oberen rechten Quadranten und würden das Modell negativ beeinträchtigen. Tab. 13 enthält weitere kombinierte Raman-Modelle (At-RKE2 und At-RKE3). Hierbei wurden DVV mithilfe von Ableitungen und SNV-Normierungen vorgenommen. Im Gegensatz zu einer ausschließlichen Anwendung der SNV ließen sich bei Hinzunahme einer Ableitung leicht verbesserte Qualitätsparameter erreichen. Die WSG-Modelle At-ROE1 bis At-ROE3, die jeweils 209 Kalibrierungsspektren und 90 Validierungsspektren enthielten, zeigten im Vergleich zum Ausgangsmodell At-RKE0 stark

verbesserte Attribute (Tab. 13, unterer Teil). Auch hier konnte eine Reduzierung der PCs von 6 auf 1 bzw. 2 erreicht werden. Die Werte der Kalibrierung blieben dabei ähnlich. Jedoch konnten durch eine Spektralsektion und -bearbeitung die Parameter aus Tab. 13 auf ein höheres Level gehoben werden. Besonders ins Auge fiel dabei die starke Verbesserung des RMSEP-Wertes auf ca. 0,530 % (At-ROE1). Die genauen Modellgrafiken sind in Abb. A-4 ersichtlich. Das Modell zeigte ein ähnliches Verhalten wie At-RKE1. Weitere Modelle (At-ROE2 und At-ROE3) unterschieden sich nur kaum von denen in diesem Kapitel vorgestellten. Deshalb werden beide an dieser Stelle nicht näher beschrieben. Obwohl aus den WSG-Modellen durchweg leicht verbesserte Qualitätsparameter resultierten, wird wegen der breiteren Modellgrenzen die Verwendung des kombinierten Modells empfohlen. Die kombinierten Modelle zeigten keine starken Abhängigkeiten zur Probenherkunft auf. Bei allen bearbeiteten Raman-Modellen konnten im Vergleich zur TGA-Messung nur leicht schlechtere Standardfehler und  $R^2$ -Werte erzielt werden.

### 3.5.3 Auswahl und Vergleich

NIR- und Raman-Methoden waren in der Lage, den Calcinierungsgrad von NaBi zu überwachen. Jedoch ergaben nur die Raman-Daten belastbare, gut auswertbare Resultate, die an die typische NaCa-Substanzbande geknüpft waren. Im Vergleich zur NIR-Spektroskopie waren vor allem Qualitätsattribute wie der niedrige RMSE und das geringe Modellrauschen präsent. Dies deutete auf eine hohe Robustheit und eine starke Routinefähigkeit hin. Die hohen  $y$ -Varianzen mit den niedrigen PC-Zahlen unterstrichen das nahezu optimale Auftreten der Raman-Modelle. Auch auf Grund der uncharakteristischen NIR-Spektren sollte bei der At-Line Bestimmung die Raman- klar der NIR-Methodik vorgezogen werden. Die Analysenzeiten der TGA betragen durchschnittlich ca. 10 min, wobei die Raman-Analytik die Messwerte innerhalb von wenigen Sekunden determinieren konnte. Im Gegensatz zur Titration konnten stark verbesserte RMSE-Werte erlangt werden. Darüber hinaus sind zukünftig dadurch auch typische Fehler der Nassanalyse, wie z. B. Auflösen, Mischen, Umkippen usw. vermeidbar [121]. Weitere Versuche sollten sich auf einen Methodentransfer von At- zu In-Line Geräten konzentrieren, um eine Echtzeit-Freigabe von calciniertem Material zu ermöglichen. Dies würde die Routineproduktion optimieren und die Fähigkeit zur Kontrolle des Prozesses verbessern. Hierzu wurde im Folgenden versucht neben den Raman- auch die etwas schlechteren At-Line Methoden der NIR-Spektroskopie zu übertragen.

### **3.6 Methodentransfer der At-Line Raman- und NIR-Modelle auf In-Line Equipment inkl. einer In-Line Neukalibrierung zur Bestimmung des Natriumhydrogencarbonatgehaltes**

In diesem Kapitel wird die Überprüfung der Übertragbarkeit der zuvor erstellten At-Line Modelle beschrieben. In der Literatur finden sich unzählige Beispiele zum Übertrag zwischen verschiedenen Instrumenten oder Umweltbedingungen, zu unterschiedlichen Temperaturen, zur Modellpflege oder dem Transfer zwischen unterschiedlichen (physikalischen) Probenzuständen (z. B. von Pulvermischungen auf intakte Tabletten) [63,64,169–175]. Demgegenüber wurde hier die Übertragbarkeit zwischen einem Stand- bzw. Handheldgerät auf In-Line Equipment getestet. Zur Überwindung der spektralen Differenzen, wie Unterschieden in der Auflösung, Laserleistung und/oder Hardware wurde nicht einfach ein photometrischer Standard benutzt, da dieser nicht die komplette Variabilität und Probenspezifität abbildet, sondern nur den Offset korrigiert [57,176]. Obwohl Hersteller versuchen, die Geräte einer Produktlinie möglichst baugleich zu produzieren [173], ist es eine enorme Herausforderung die spektralen Unterschiede – vor allem verschiedener Hersteller – zu überwinden. Differenzen in der Wellenzahlenachse oder Absorptions- bzw. Intensitätsdifferenzen sind problematisch bzw. besonders schwer zu korrigieren [49,64]. Da sich die Entwicklung eines neuen Kalibriermodells meistens als nicht-wirtschaftlich zeigt [133], wurden viele Transfermethoden strukturiert anhand unabhängiger Proben bewertet. Es wurden hierzu vier Modelle (rote Markierung - Tab. 12 und Tab. 13) übertragen, da diese die besten Qualitäten der At-Line Bestimmung zeigten.

#### **3.6.1 Direkter Übertrag**

Die Methodik des DÜ stellt oft das Worst-Case Szenario dar [57] und findet Anwendung, wenn beispielsweise keine Proben für einen Übertrag zur Verfügung stehen. Im vorliegenden Fall wurden Slave-Proben mittels der modelltypischen DVV bearbeitet und auf den erstellten At-Line Modellen vorhergesagt. Die Ergebnisse dieser Vorhersage sind in Tab. 14 zu finden. Bei den mittels BC-bearbeiteten NIR-Vorherhersagen sah man eine deutliche Verschlechterung des RMSEP, der Steigung und des Offsets. Eine Korrelation zwischen der Vorhersage und Referenz wurde nicht gefunden und schloss somit die Linearität der Daten aus. Anders zeigten sich dagegen die Raman-Aufnahmen. Es mussten durch den DÜ zwar Einbußen beim RMSEP hingenommen werden, der sich von 0,586 % bzw. 0,529 % auf 0,736 % und 0,704 % leicht verschlechterte, dennoch traten diese Modelle robuster auf als Instrumente der NIR-Technologie. Deutlich wurde dies auch bei den Vorhersageplots in Abb. A-5. Die At-Line NIR-Methoden zeigten deutlich präzisere Vorhersageergebnisse als das transferierte NIR-Modell.



Tab. 14: Qualitätsparameter des DÜ im Vergleich mit den At-Line Ergebnissen der NIR- und Raman-Modelle (NA: keine Korrelation)

Modell	NIR WSG + TS		NIR WSG		Raman WSG + TS		Raman WSG	
	At-line	DÜ	At-Line	DÜ	At-Line	DÜ	At-Line	DÜ
PCs	6		6		1		1	
RMSEC (%)	1,228	---	1,042	---	0,573	---	0,501	---
RMSEP (%)	1,138	7,474	1,272	8,534	0,586	0,736	0,529	0,704
R <sup>2</sup> <sub>Prediction</sub>	0,925	NA	0,937	NA	0,985	0,965	0,985	0,990
Slope <sub>Prediction</sub>	0,909	-0,743	1,042	-0,682	0,916	1,072	0,945	1,082
Offset <sub>Prediction</sub>	8,304	165,926	-4,548	163,243	8,106	-7,335	5,315	-8,204

Erklärt werden konnte dies durch ein eindeutiges Restspektrum, wodurch die direkte Anwendung im NIR-Bereich somit nicht möglich erschien. Gründe für die gute Übertragbarkeit der Raman-Methode konnten zum einen die hohe Robustheit, die geringe Anzahl an PCs (welche wiederum weniger zufälliges Rauschen modellieren) und/oder die Anwendung geeigneter DVV sein [66]. Gerade DVV wie Ableitungen und/oder SNV zeigten ein hohes Potential, instrumentenspezifische Signale zu glätten, und konnten in der Literatur auch schon für einen DÜ eingesetzt werden [66]. Auch in dieser Untersuchung blieb der Übertrag nicht-angepasster Spektren im Vergleich erfolglos (Daten nicht gezeigt). Daran wurde schnell deutlich, dass DVV ein essenzielles Werkzeug darstellen, um einen DÜ zu ermöglichen. Somit kann gesagt werden, dass die vorliegenden NIR-Methoden instrumentenspezifischer waren und weitere Transferversuche womöglich höhere Herausforderungen als bei erstellten Raman-Modellen mit sich bringen werden. Der DÜ wurde bei den NIR-Methoden somit als gescheitert angesehen.

### 3.6.2 Kennard-Stone Algorithmus

Der KS-Algorithmus dient dazu, eine repräsentative Auswahl vorzunehmen, die optimalerweise die Diversität der Spektren über den kompletten Experimentalbereich widerspiegelt [39]. Die Stichprobenauswahl ist ein qualitätsbestimmender Schritt. Insgesamt zeigt dieser häufig ein höheres Potential als vergleichbare Algorithmen wie etwa der Algorithmus der großen Hebelwirkung und kann der Erzeugung von Artefakten entgegenwirken [39,43,177]. Darüber hinaus wurden nur Proben aus dem Kalibrierset verwendet, bei welchen auch In-Line Daten zur Verfügung standen. Besonders wichtig war es, dass die Datenpunkte gleichmäßig über den Datensatz verteilt vorlagen.

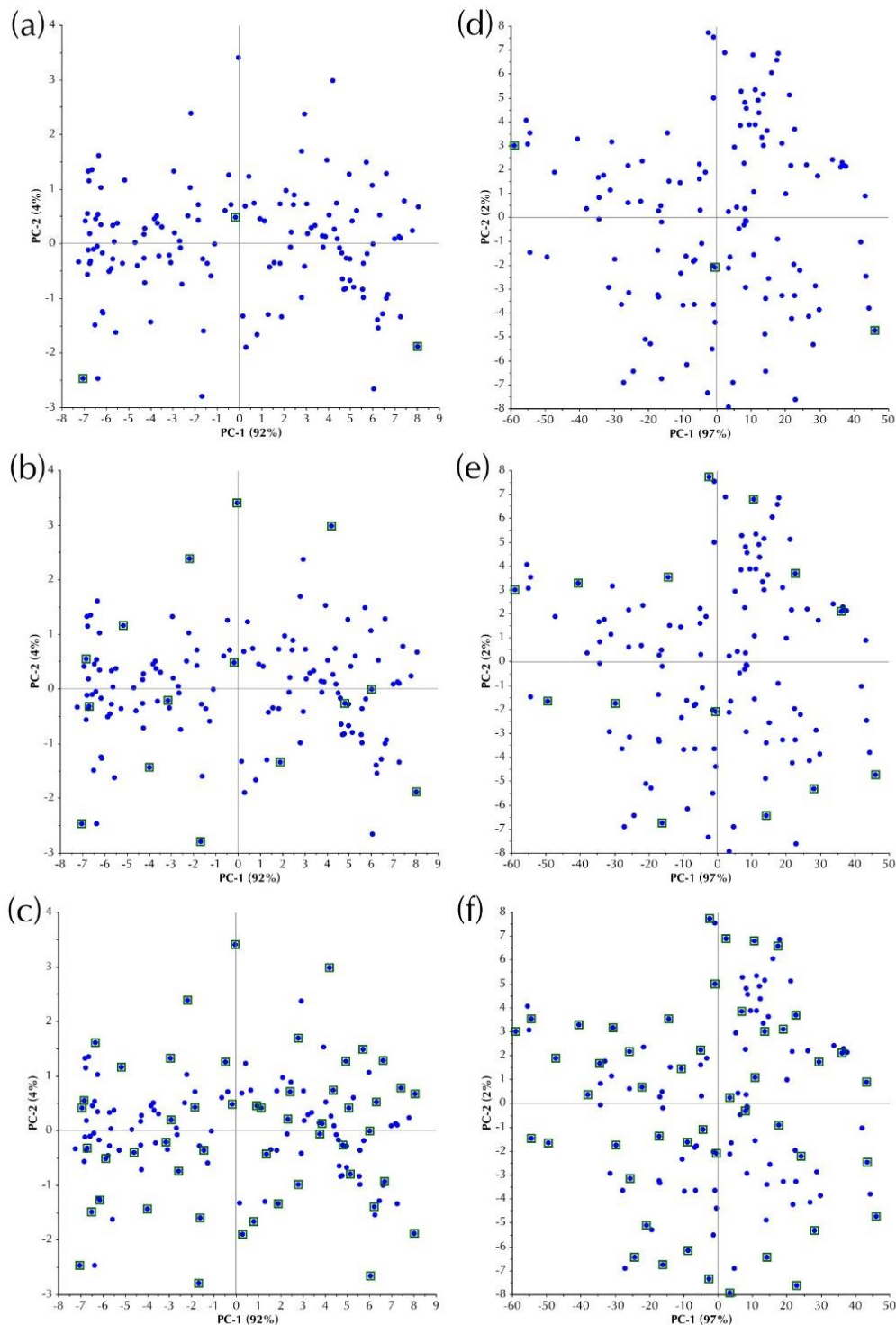


Abb. 31: Score-Plots von At-Line Proben, bei welchen auch In-Line Material zur Verfügung stand einer Raman WSG- + TS-PCA (a – c, 1094 – 1070 cm<sup>-1</sup>, DVV: SNV + 2nd Der.) und einer NIR WSG- + TS-PCA (d – f, 7470 – 6280 cm<sup>-1</sup>, DVV: BC) eines 5 % (a und d), 30 % (b und e) und 100 % (c und f) Transfersets; Grünes Quadrat: Mittels KS ausgewählte Proben

Dazu werden in Abb. 31 die Score- bzw. Eigenschaftsplots der At-Line Proben gezeigt, bei welchen aber auch In-Line Daten zur Verfügung standen. Beispielfhaft sind die Score-Plots der Proben für das 5, 30, 100 % Transferset angegeben. Die Score-Plots bestätigten die homogene Verteilung der Proben im Eigenschaftsraum. Ein Ziel des kommenden Methodenübertrages war es, eine optimale Anzahl an Transferproben zu finden, bei welchen genug spektrale Variabilität

bzw. Einzigartigkeit vorhanden war [66]. Dennoch sollte das praktische Ziel eines möglichst geringen Aufwandes (kleineres Transferset) nicht aus den Augen verloren werden, da dies in der Industrie auch eine Zeit- und Kostenersparnis bedingt. Es wurden keine redundanten bzw. zusätzliche Proben für den Transfer verwendet, da die Variabilität dadurch kaum erhöht werden würde [66]. Sofern eine möglichst große Variation der spektralen Daten erreicht wurde, sollte bei robusten und rauscharmen Modellen auch eine breite y-Daten-Range abgedeckt werden. Dies könnte vor allem bei einer geringeren Anzahl an Transferproben bei der Übertragung der NIR-Modelle zu Schwierigkeiten führen. Es ist wichtig zu erwähnen, dass es eventuell zu Problemen bei der Bestimmung von WSG-OOS(out-of-specification)-Proben bei den kombinierten Modellen kommen kann, da die Transferproben produktionsbedingt nicht den kompletten Kalibrierbereich abdecken (nur den Bereich von ca. 100 – 88 %). Somit musste die Varianz unter dem Gehalt der Transferproben extrapoliert werden. Optimalerweise decken Transferproben den kompletten Bereich der y-Varianz ab. Die KS-Auswahl wurde für die Verfahren des MU, der Standardisierungen, aber auch für die SBC verwendet.

### 3.6.3 Model Updating

Das MU soll durch Integration von Slave-Spektren ins eigentliche At-Line Master-Modell die neue spektrale Antwortvariabilität des Sekundärinstrumentes modellieren [40,52]. Auf Grund des hybriden Charakters handelte es sich hierbei nicht um einen üblichen Methodentransfer.

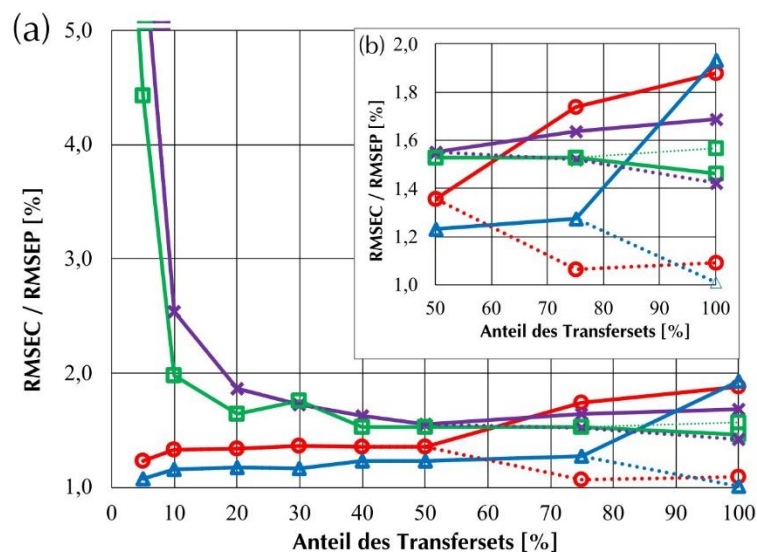


Abb. 32: RMSEC und RMSEP des MU der NIR-Modelle (rot: RMSEC WSG + TS, lila: RMSEP WSG + TS, blau: RMSEC NIR WSG, grün: RMSEP NIR WSG). Volle Linie: 6 PCs, gepunktete Linie: 8 PCs; (a) Komplettansicht, (b) Detailansicht

Ziel dieses Hybridmodells war es, verbesserte Vorhersagen zu erreichen [173]. Ein Versuch zeigt, dass diese Art der Modellierung (Einbeziehung mehrerer Spektrometer) in der Lage ist, instrumentelle Unterschiede ungefähr so gut zu reduzieren wie bekannte

Übertragungsalgorithmen [57]. Bei der Aufnahme der aus dem KS-Algorithmus ermittelten In-Line Daten im NIR-Modell wurde schnell deutlich, dass der RMSEC bei einer höheren Probenzahl des Transfersets stetig stieg (Abb. 32, rote und blaue Kurven). Eine spätere Verbesserung des RMSEC konnte nur durch Erhöhung der PC-Anzahl (8 PCs) erreicht werden (gepunktete Kurve). Die Verwendung von 8 PCs konnte durch die allgemein anerkannten Richtlinien der Methodenauswertung gestützt werden. Die  $R^2$ -Werte der Kalibrierung änderten sich nicht ausschlaggebend (Daten nicht gezeigt). Mit einer Verschlechterung der Kalibrierung wurde schon auf Grund der Einbeziehung weiterer Variationsquellen im Voraus gerechnet.

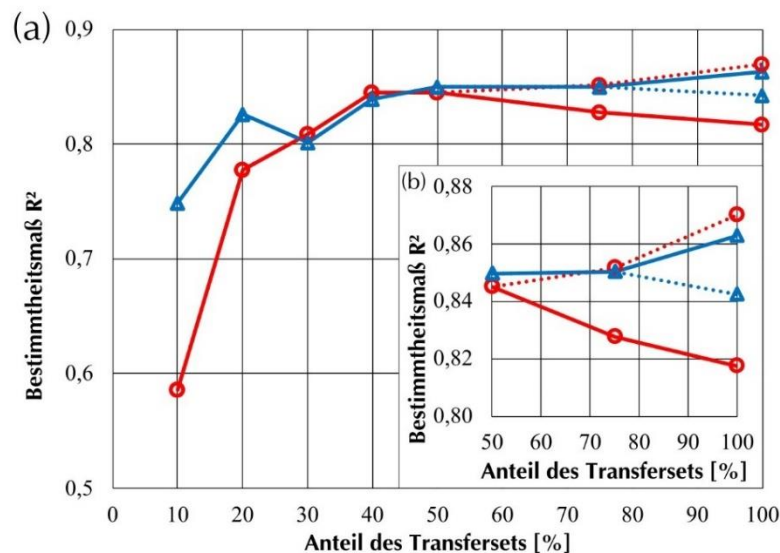


Abb. 33:  $R^2$ -Werte (Vorhersage) des MU der NIR-Modelle (rot: WSG + TS, blau: WSG). Volle Linie: 6 PCs, gepunktete Linie: 8 PCs; (a) Komplettsicht, (b) Detailansicht

Die Vorhersage konnte davon aber stark profitieren. Hier fiel der RMSEP (lila und grüne Kurve, Abb. 32 a und b) bei zunehmender Anzahl an Transferproben ab. Hier wurde das Optimum bei einem 100 % Transferset im WSG- + TS-Modell bei 8 PCs (gepunktet) erreicht. Wie Abb. 33 a und b zeigten, wurde ein  $R^2$ -Wert der Vorhersage von ca. 0,87 (rote Kurve, gepunktet) bei 8 PCs erreicht. Das WSG-Modell zeigte keine Verbesserung bei der Erhöhung der Anzahl an PCs bei einem 100 % Transferset (Abb. 33 b). Dadurch wurde ein Overfit vermieden. Wie die RMSEP-Werte verbesserten sich somit auch die  $R^2$  der Vorhersage bei Zunahme der In-Line Varianz. Dabei zeigten die WSG- und die kombinierten Modelle ähnliche Trends. Demnach erschien es notwendig, das Modell mit einem vollen Transferset (100 %) zu editieren, um ein Optimum des NIR-Verfahrens zu erreichen. Wie in Tab. A-10 ersichtlich, bekam der Vorhersage- vs. Referenz-Plot auch wieder eine positive Steigung mit verbesserten Offsets, was für eine Anwendbarkeit des Verfahrens der vorliegenden NIR-Methode sprach. Diskutabel war beim WSG-Modell nur ein Transferset von 40 bzw. 50 % zu verwenden, da ähnliche RMSEP erreicht wurden. Jedoch wurde sich hier auch wegen besserer Regressionsparameter (Steigung

und Offset) für das 100 % Transferset entschieden. Auch beim MU der Raman-Modelle ging eine Probenzunahme mit einer Erhöhung des RMSEC einher (Abb. 34 a und b, rote und blaue Kurve). Dies wurde auch an den  $R^2$ -Werten deutlich, die sich verschlechterten (Raman WSG + TS, blau-gepunktet; Raman WSG, rot-gepunktet). In das WSG-Modell schien an dieser Stelle ( $\geq 50$  % Transferset) zu viel Varianz/Rauschen einzufließen, was die Residuen deutlich vergrößerte. Höchstwahrscheinlich waren die kombinierten Modelle auch auf Grund der Implementierung zweier verschiedener Probenquellen robuster gegenüber Probenvariationen.

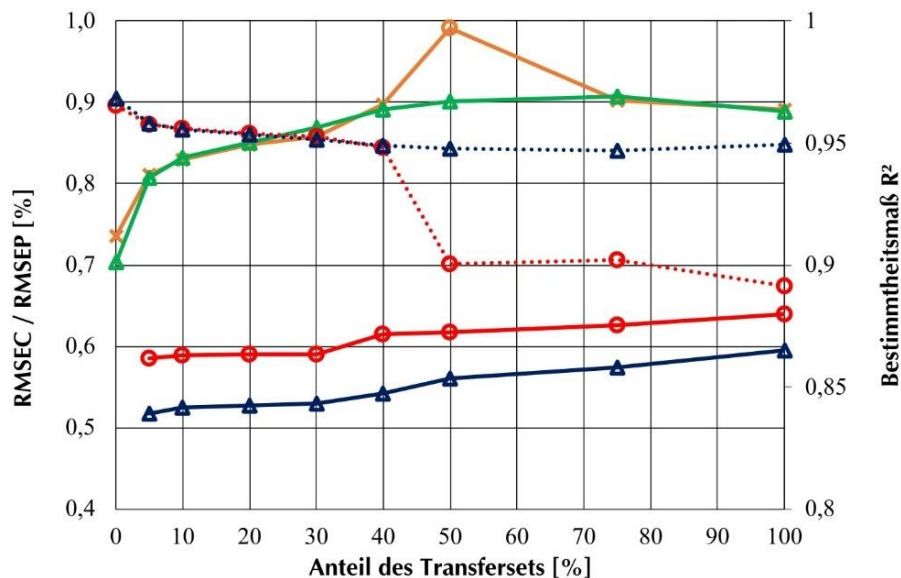


Abb. 34: RMSEC, RMSEP,  $R^2$  (Vorhersage) des MU der Raman-Modelle (rot: RMSEC WSG + TS, orange: RMSEP WSG + TS, blau: RMSEC WSG, grün: RMSEP WSG, blau-gepunktet:  $R^2$  WSG + TS, rot-gepunktet:  $R^2$  WSG)

Jedoch wurde in beiden Fällen der Vorhersage (Abb. 34, orange und grün) deutlich, dass diese bei zunehmender Probenanzahl im Gegensatz zum DÜ stark an Qualität verloren. Auch der Slope und Offset wurden geringfügig schlechter (siehe Tab. A-10). Dies war ein anderer Trend im Vergleich zum MU der NIR-Modelle. Als Grund konnte der erhöhte Anspruch des Transfers von hoch-aufgelösten Substanzpeaks (wie bei der Raman-Modellerstellung verwendet wurde) angeführt werden. Hier konnten schon kleine Verschiebungen auf der Wellenzahlachse eine Ungenauigkeit der Vorhersage bedeuten. Die NIR-Modelle konnten in diesem Fall mit solchen geringen Verschiebungen besser umgehen, da hier ein uncharakteristischer und schlecht aufgelöster Spektralausschnitt verwendet wurde. Damit kann an dieser Stelle schon gesagt werden, dass das MU im vorliegenden Beispiel keinen Erfolg im Raman-Modell erzielte. Zur späteren statistischen Kontrolle wird somit der Übertrag mit den kleinsten Transferproben-Set (5 %) verwendet.

### 3.6.4 Standardisierungsmethoden

Die ursprünglichen Anwendungen von Standardisierungsverfahren liegen historisch weit in der Vergangenheit. Die erste veröffentlichte Methode nutzte dabei nur eine oder nur wenige Wellenlängen [43,178,179]. Diese wurde erfolgreich durch Shenk und Westerhaus zu Algorithmen über das komplette Spektrum weiterentwickelt [43,180]. Heutzutage sind ausgereifere Standardisierungsmethoden, wie die DS, PDS, RS und RPDS gängige Werkzeuge zum Methodenübertrag. Durch Standardisierungen der Spektren können jedoch schnell sogenannte Artefakte entstehen, die unbedingt vermieden werden sollten. Deshalb ist es wichtig die optimale Standardisierungsmethode zu finden und diese anhand der Auswahl spezifischer Faktoren zu optimieren [39]. Da schlechte Transferparameter Artefakte mit sich bringen können [43], entstehen fehlerhafte Vorhersagen relativ schnell. Die Hauptquellen von Artefakten wurden ausgiebig durch De Noord beschrieben [43]. Dazu wird neben der Optimierung des RMSEP auch die Verbesserung der Spec\_Diff angewendet. Die Spec\_Diff kann eine Artefakt- bzw. Residuenbestimmung des Übertrages im charakteristischen Spektralbereich der jeweiligen Methode vornehmen. Demnach wurden bei der Auswertung hohe RMSEP-Werte und Spec\_Diff vermieden.

#### (I) Direkte Standardisierung

In Abb. 35 a wurden die Kurven der Spec\_Diff und in b die der RMSEP-Werte dargestellt.

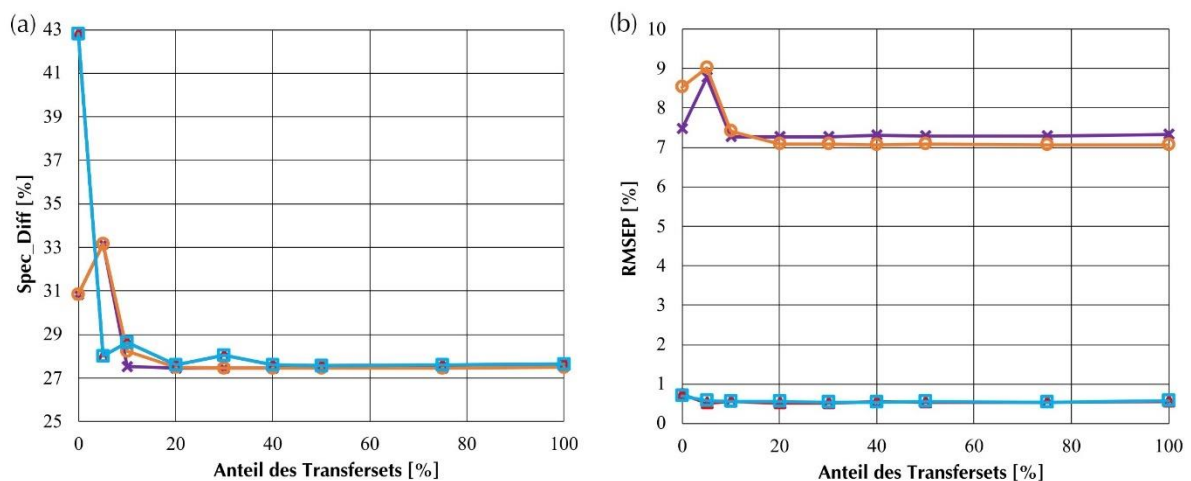


Abb. 35: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der DS (lila: NIR WSG + TS, orange: NIR WSG, rot: Raman WSG + TS, türkis: Raman WSG)

Die Spec\_Diff der Raman-Spektroskopie fiel bei weiterer Erhöhung der Standardisierungsproben von ca. 43 % auf ca. 28 % (Abb. 35 - a, türkis und rot) stark ab. Eine starke Verbesserung der Werte war bei einem Transferset > 10 % nicht zu verzeichnen. Beim RMSEP (Abb. 35 b, türkis und rot) fiel der Wert nur im geringen Maße (um ca. 0,1 %). Der



beste Kompromiss wurde jedoch beim WSG-als auch beim kombinierten Modell bei ca. 20 % auf Grund der geringfügig niedrigen Spec\_Diff erzielt. Bei der NIR-Spektroskopie bestätigte sich dieser Trend. Hier konnten mit 10 % (kombiniert, lila) bzw. 20 % (WSG, orange) die besten Qualitätsparameter bei geringster Transferprobenanzahl dokumentiert werden. Insgesamt zeigte die DS bei der NIR-Spektroskopie unzureichende Werte. Dies lag wahrscheinlich an dem starken unstrukturierten Rauschen der At-Line Methode. Generell muss darauf verwiesen werden, dass die DS-Methodik nicht geeignet war Spec\_Diff bzw. Residuendifferenzen im ausreichenden Maße zu minimieren. Dies wurde auch in den transformierten Spektren ersichtlich (Daten nicht gezeigt). Weiterhin konnten in der Literatur mit dem Verfahren z. B. qualitativ schlechtere Ergebnisse im Vergleich mit der im folgenden Kapitel vorgestellten PDS erreicht werden [49]. Dies lag wahrscheinlich auch in der Natur des Algorithmus, da der gesamte Spektralbereich verwendet und nicht mit einem gleitenden Fenster gearbeitet wurde.

## (II) Stückweise Direkte Standardisierung

Die PDS ist ein enorm leistungsfähiges Verfahren, welche eine Standardisierung des Master mit denen des Slavegerätes über benachbarte Wellenzahlen via Stützstellen vornimmt. Ziel ist eine Glättung lokaler Intensitäts- und Wellenlängenunterschiede [167,181]. Dadurch ist sie z. B. in der Lage im Vergleich zur DS auch subtilere Differenzen zu entfernen [181]. Die Hauptschwierigkeit besteht jedoch darin eine passende Fenstergröße  $w$  für das gleitende Fenster und die optimale Anzahl an lokalen Rängen  $k$  zu finden, damit keine Artefakte entstehen [40,42,182].

### (a) NIR-Spektroskopie

Ein spektraler Ausschnitt des NIR-Spektrums ist in Abb. 36 dargestellt. Die At-Line Proben (Linien) zeigten in der Theorie eine abnehmende Absorbanz im charakteristischen Bereich bei Abnahme der Gehälter. Jedoch kam es bei den Master Proben in der Praxis vermehrt vor, dass diese keine eindeutige Trennung aufzeigten. So ist dies auch bei der grünen Kurve (94,99 %) erkennbar, die sogar leicht über der roten (89,74 %) liegt. Da es sich bei der Probenselektion um Spektren maximaler Varianz handelte, konnten auch Ausreißerspektren mit in die Auswahl aufgenommen werden. Die In-Line Daten (gepunktet) zeigten eine eindeutige spektrale Trennung auf. Im Vergleich zu den Master Daten wiesen diese eine entgegengesetzte Tendenz auf. Es gab einen spektralen Versatz in Richtung höherer Absorbanz bei zunehmenden NaCa-

Gehältern. Der Grund liegt hier in der DVV. Die BC war in der Lage einen spektralen Offset zu glätten. Da die At-Line Spektren einen geringeren Offset besaßen, wurden diese weniger korrigiert als die Slave-Daten. Dadurch kam der Versatz der Spektren zustande.

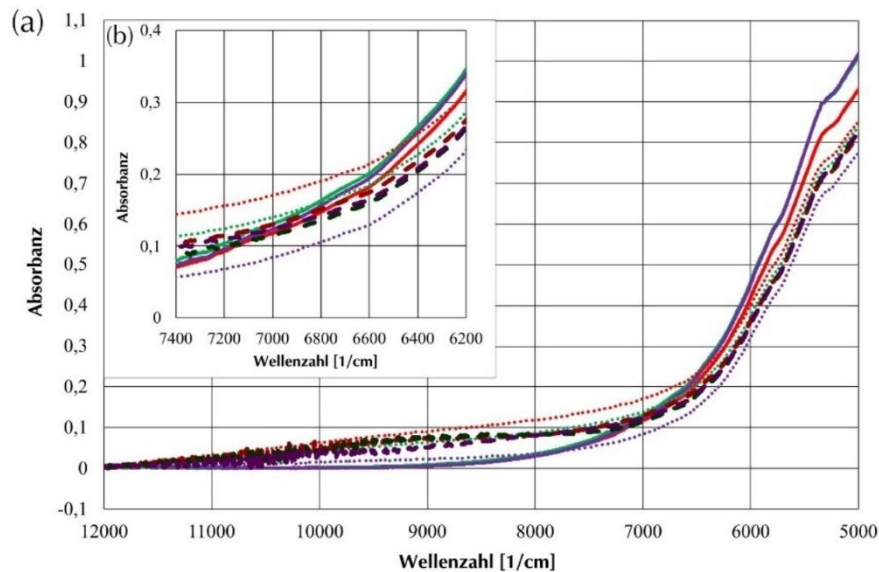


Abb. 36: Drei ausgewählte Proben aus dem 10 % Transferset (PDS) der NIR-Spektren bei  $k = 1$  und  $w = 1$ ; Rot: 89,74 %, grün: 94,99 %, lila: 99,92 % NaBi (Linie: At-Line, gepunktet: In-Line, gestrichelt: Transformierte Spektren)

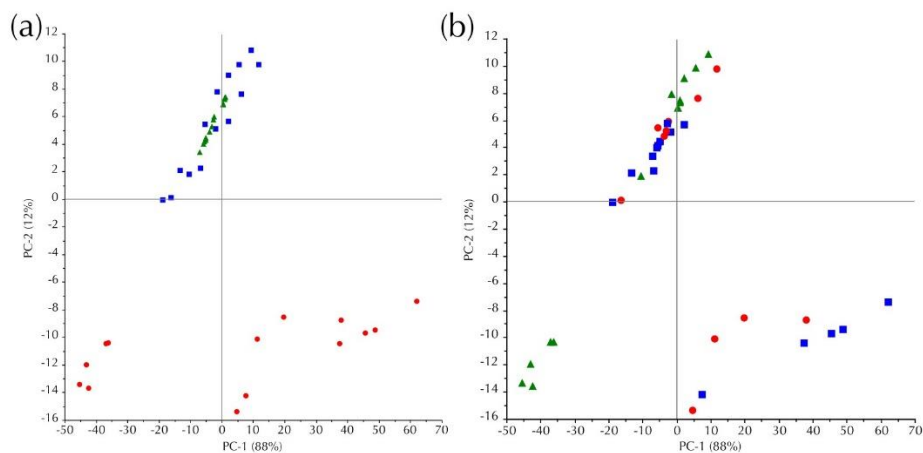


Abb. 37: Proben aus dem 30 % Transferset (PDS,  $k = 1$ ,  $w = 1$ ) einer NIR-PCA ( $7472 - 6280 \text{ cm}^{-1}$ ). (a) Sortiert nach Verfahren/Probenherkunft - rot: In-Line Spektren, blau: At-Line Spektren, grün: Transformierte Spektren; (b) Sortiert nach Gehalt - blau: 88,36 – 92,21 %, rot: 92,21 – 96,07 %, grün: 96,07 – 99,92 %)

Ein Blick in die Rohspektren bewies die Abnahme der Absorbanz beider Datensets bei zunehmender Calcinierung (Daten nicht gezeigt). Des Weiteren konnte ein Score-Plot (Abb. 37 a) einer durchgeführten PCA (Bereich:  $7472 - 6280 \text{ cm}^{-1}$ , DVV: BC) die Angleichung der Eigenschaften der jeweiligen Proben aufzeigen. Deutlich zu sehen waren die In-Line Proben (rot), die eine heterogenere Streuung – gerade entlang der PC-1 – aufwiesen. Diese heterogene Gruppe konnte durch Standardisierung (grün) sehr deutlich an die Informationen der Master-Daten angeglichen werden (blau). Sofern ein Blick auf den Score-Plot der gesuchten Größe



(Gehalt) geworfen wird, erkennt man schnell, dass die erste PC einen maßgeblichen Anteil zur Gehaltsinformation der Slave-Daten lieferte (Abb. 37 b). Höhere Gehälter korrelierten tendenziell negativ auf PC-1 und niedrigere positiv auf PC-1. Dabei wurde deutlich, dass für spätere NIR-In-Line Neukalibrierungen im Vergleich höchstwahrscheinlich nicht viele PCs nötig werden würden. Die Master-Daten und die transformierten Spektren zeigten auch deutliche Trends, konnten aber auf Grund der komprimierten und homogenen Probeneigenschaften schwieriger zu regressieren sein. Dies wurde bereits bei der At-Line Kalibrierung deutlich. Demnach wurde es als wahrscheinlich angesehen, dass auch die Vorhersage der standardisierten NIR-Daten eine enorme Herausforderung darstellen wird. Diese These wird an dieser Stelle überprüft. Tabelle A-11 und Tabelle A-12 liefern einen Überblick der Spec\_Diff und der RMSEP-Werte der Daten. Die Durchführbarkeit einer PDS ist an Bedingungen geknüpft. Erstens musste das spektrale Fenster  $w$  größer sein als die Anzahl der lokalen Komponenten  $k$ . Zweitens musste die Anzahl der Transferproben größer oder gleich der Anzahl der verwendeten lokalen Komponenten  $k$  sein. Dadurch war nur ein beschränkter Vergleich möglich. Optimal waren deshalb die Daten von  $w = 11$  oder  $w = 15$  zur Determinierung der lokalen Komponenten  $k$ . Abb. 38 a und b zeigen eine deutliche Verbesserung des 10 % Transfersets gegenüber eines mit 5 % Probenanteil. Eine weitere Steigung des RMSEP konnte bei einem Set von 20 % erreicht werden. Zwar lieferte eine Anzahl  $k > 1$  bei Hinzunahme weiterer Proben leicht bessere Ergebnisse bei der Spec\_Diff, jedoch wurden dadurch auch schlechtere RMSEP-Ergebnisse erzielt. Dadurch wurde ein 20 % Transferset bei  $k = 1$  vorgeschlagen. Bei erneuter Durchsicht der Tabellen A-11 und A-12 wurde schnell deutlich, dass keine Verbesserung mehr möglich war, sofern  $w$  erhöht wurde. Somit wurde  $w = 1$  definiert. Auch bei der Standardisierung der WSG-NIR-Modelle wurde so vorgegangen. Diesbezüglich wurde auf Grund des gleichen Argumentationsstranges die PDS auf  $k = 1$ ,  $w = 1$  und ein 20 % Transferset festgesetzt (Abb. A-6). Zwar konnte eine minimale Verbesserung des RMSEP um knapp 0,04 % durch Erhöhung auf ein 30 % Transferset erreicht werden, jedoch stand die Verbesserung aber in keinem Verhältnis zu der Verschlechterung der Spec\_Diff und der praktischen Mehrarbeit der Probenaufnahme. Bei einer höheren Anzahl an  $k$  und Hinzunahme von Transferproben konnte keine weitere Verbesserung der Parameter erreicht werden. An diesen Beispielen wurde deutlich registriert, dass die Spec\_Diff und der RMSEP nicht immer Hand in Hand laufen. Womöglich lag dies auch an der Robustheit der Modelle, sodass bei einer Hinzunahme spektraler Variation zum Teil Einschnitte beim RMSEP auftraten. Deshalb war es vor allem bei hohem Modellrauschen besonders wichtig, keine lokale Überanpassung von  $k$  vorzunehmen. Vermehrte Fehlinformationen können vielleicht auch

durch eine Teilstichprobenmenge, die für den Versuchsbereich nicht repräsentativ war, übertragen worden sein. Gerade bei uncharakteristischen Spektren schien dies wohl schnell der Fall zu sein. Nichtsdestotrotz wurde mittels PDS eine respektive Leistungssteigerung im Vergleich zum direkten Übertrag verzeichnet. Dies demonstrierten eindrucksvoll die RMSEP-Werte, die von 7,474 % (kombiniert) und 8,534 % (WSG) auf 1,564 % und 1,531 % fielen. Tab. A-13 und A-14 zeigten die PDS-NIR-WSG-Transferdaten.

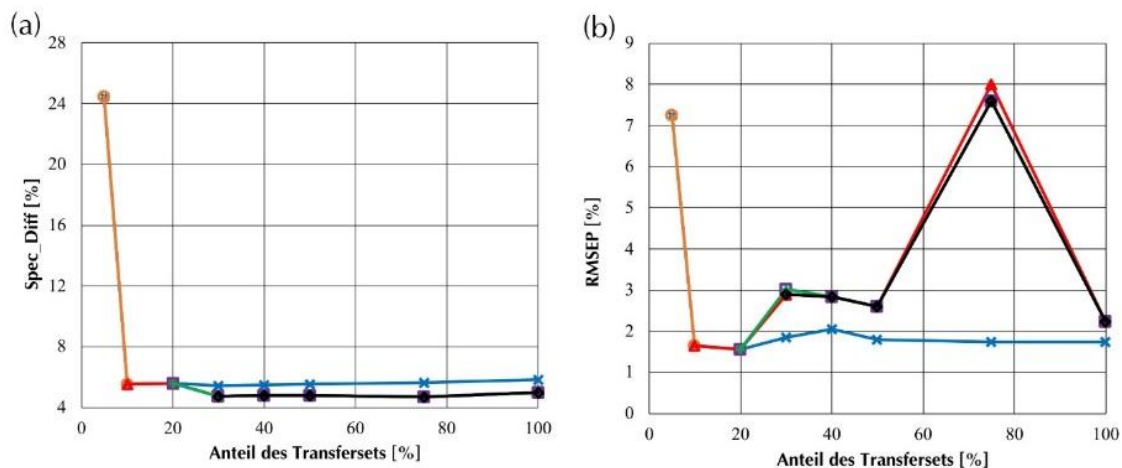


Abb. 38: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der PDS der NIR WSG- + TS-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )

### (b) Raman-Spektroskopie

Auch die Raman-Modelle wurden anhand der PDS In-Line messtauglich gemacht. Zunächst wurde ein Blick auf die Spektren und Score-Plots einer PCA gerichtet. Nach Bearbeitung mit der SNV und 2nd Der. ist eine deutliche spektrale Auftrennung im für den Modell charakteristischen Bereich bei  $1080 \text{ cm}^{-1}$  (Abb. 39 b) zu erkennen. Unübersehbar war die nur moderat geringere spektrale Unterschied der At-Line (Linie) im Vergleich zu den In-Line Daten (gepunktet). Jedoch war eine geringe Verschiebung des Peaks zu höheren Wellenzahlen um ca.  $2 \text{ cm}^{-1}$  vernehmbar. Dies war womöglich auch der Grund für die schlechteren Daten des Raman-MU. Deshalb sollte sich für diesen Bereich vor allem die PDS eignen. Auch der nachfolgend präsentierte Score-Plot (Abb. 40 a) zeigt, dass sich die In-Line Daten sehr gut transformieren ließen. Nach Anpassung tauchten ähnliche Charakteristiken auf, wie bei den Master-Proben. Dabei stand der Gehalt – gleich ob Master- oder Slave-Spektren – im Zusammenhang mit PC-1. Hohe Gehälter korrelierten negativ, niedrige Gehälter positiv (Abb. 40 b). Zum PDS-Übertrag wurde sich für ein 30 % Transferset entschieden. Dies wurde durch den besten Kompromiss zwischen der Spec\_Diff und des RMSEP begründet. Ersteres zeigte bei 40 % ein Minimum, zweiteres bei 5 % und 30 % (Abb. 41).

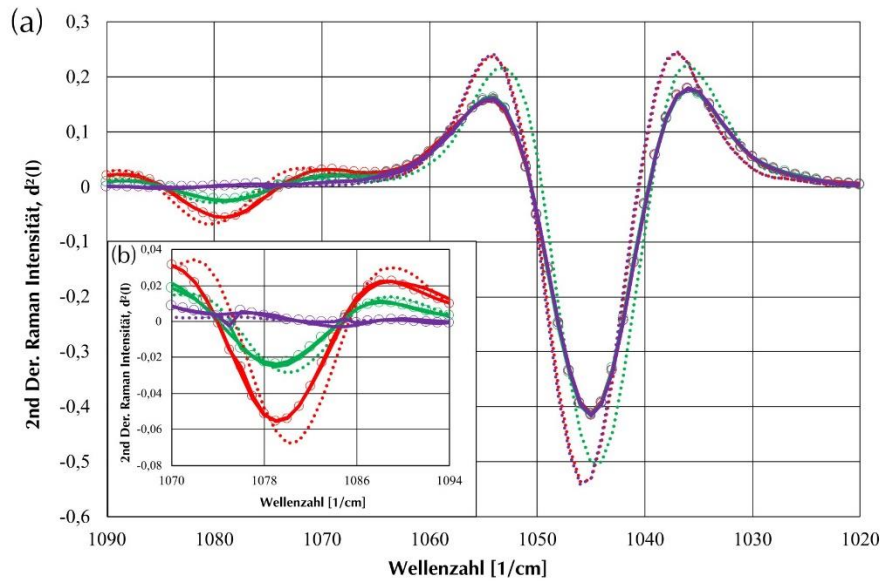


Abb. 39: Drei ausgewählte Proben aus dem 10 % Transferset (PDS) der Raman-Spektren bei  $k=1$  und  $w=1$ ; Rot: 89,74 %, grün: 94,99 %, lila 99,92 % (Linie: At-Line, gepunktet: In-Line, offene Kreise: Transformierte Spektren)

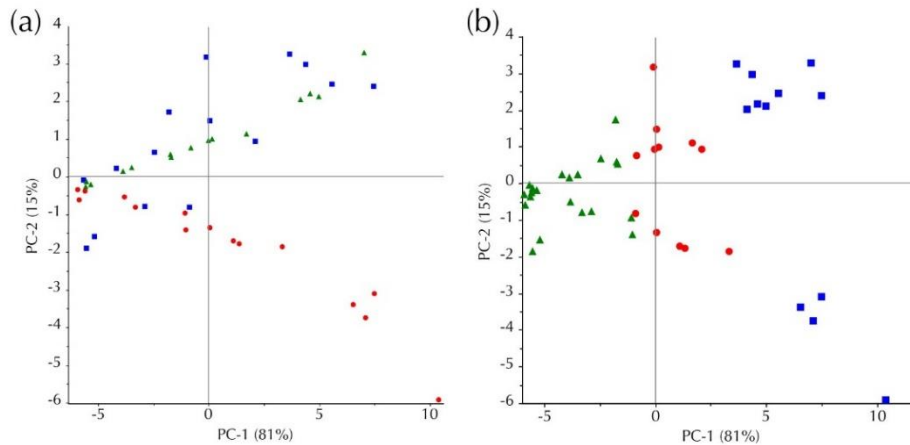


Abb. 40 Proben aus dem 30 % Transferset (PDS,  $k = 1$ ,  $w = 1$ ) einer Raman-PCA ( $1070-1094 \text{ cm}^{-1}$ ). (a) Sortiert nach Verfahren/Probenherkunft - rot: In-Line Spektren, blau: At-Line Spektren, grün: Transformierte Spektren; (b) Sortiert nach Gehalt – blau: 88,17 – 92,13 %, rot: 92,13 – 96,10 %, grün: 96,10 – 100,06 %)

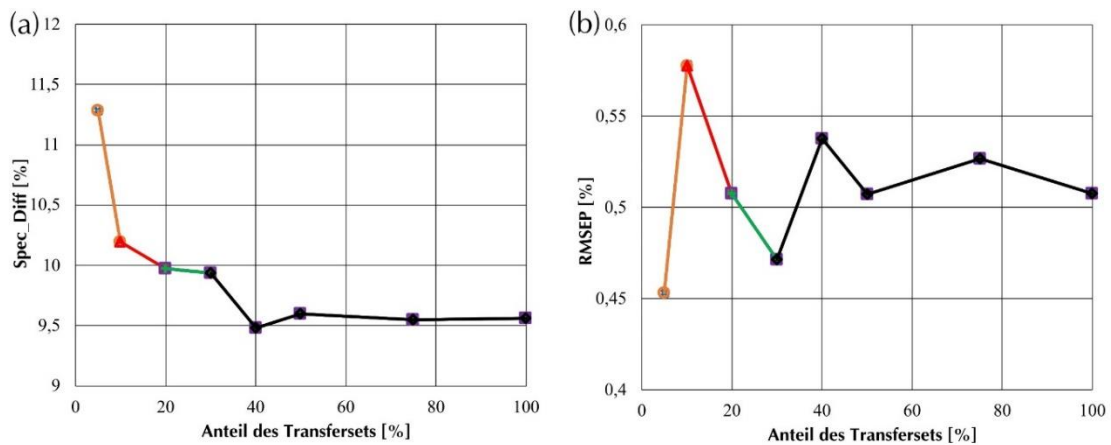


Abb. 41: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der PDS der Raman WSG + TS-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )

Infolge der hohen Spec\_Diff beim 10 % Transferset von über 11 % wurde die Verwendung von mehreren Übertragsproben empfohlen. Bei einem Transferset über 30 % stieg der RMSEP minimal. Es wurde sich deshalb für das 30 % entschieden. Eine Veränderung von  $k$  führte zu keiner Verbesserung (bei  $w = 11$ , Abb. 41). Um die optimale  $w$  zu bestimmen, wird Hilfsgrafik Abb. 42 herangezogen. Ein Minimum des RMSEP konnte bei  $k = 1$  und  $k = 2$  vorgefunden werden. Dazu waren jedoch  $w \geq 3$  erforderlich. Auf Grund der Erniedrigung des RMSEP bei zunehmender Fenstergröße wurde  $w = 15$  festgesetzt. Vier lokale Komponenten arbeiteten unpräziser wegen des höheren RMSEP. Demnach bat sich auch hier  $k = 1$  an, damit etwaige Fehlinformationen nicht mit in den Transfer gelangten. Angesichts ähnlicher Qualitätsparameter wurden auch im Raman WSG-Modell die Parameter auf 30 % Transferset,  $k = 1$  und  $w = 15$  festgesetzt (Abb. A-7 und A-8). Deutlich ragten die Verbesserungen des RMSEP (ca. 0,472 % und 0,427 % im Vergleich zu 0,736 % und 0,704 %) hervor. Diese lagen sogar unter den Vorhersagewerten der At-Line Proben von 0,586 % und 0,529 %. Alle Werte der Raman-PDS sind in Tab. A-15 bis A-18 zu finden.

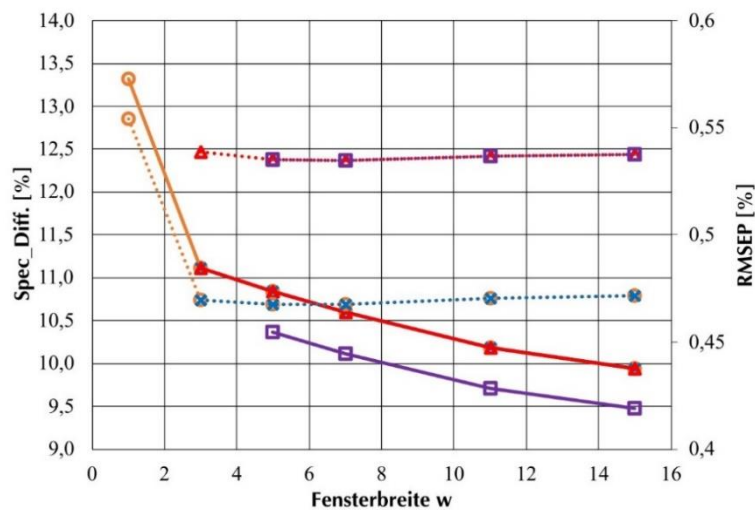


Abb. 42: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der PDS der Raman-WSG- + TS-Proben bei einem Transferset von 30 % (orange:  $k = 1$ , blau:  $k = 2$ , rot:  $k = 3$ , lila:  $k = 4$ )

### (III) Reverse Direkte Standardisierung

Die reversen Standardisierungsmethoden eignen sich für industrielle Zwecke hervorragend, da sie äußerst einfach und bequem benutzbar sind, sobald ein zuverlässiges Transfermodell vorliegt. Dies liegt daran, dass die Spektren neuer Proben im Routineeinsatz nicht erst neu standardisiert werden müssen. Das Modell kann direkt zur Chargenbestimmung angewendet werden. Diesen Vorteil bietet somit auch die RDS. Die RDS arbeitet genau identisch wie der DS-Algorithmus ohne Stützstellen und über das komplette Spektrum hinweg.

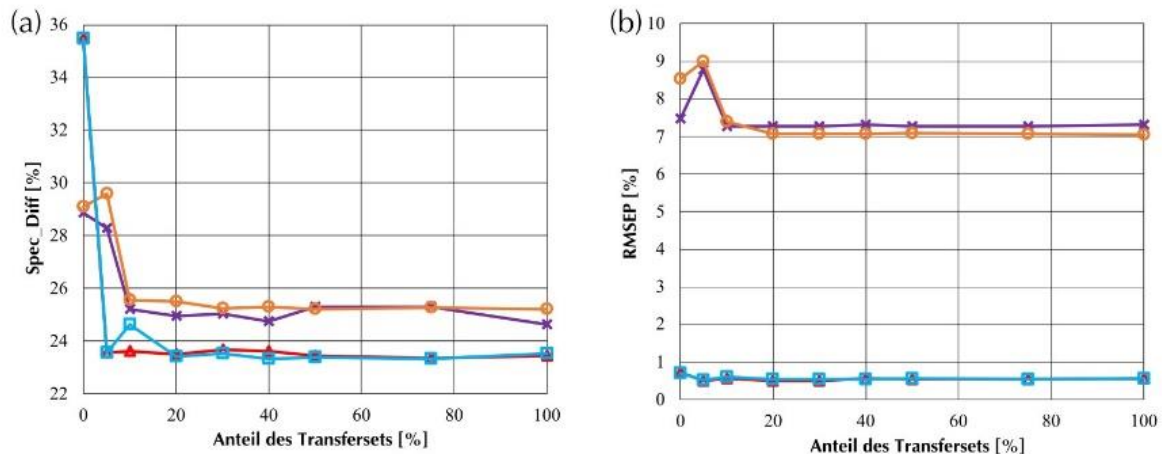


Abb. 43: Spektrale Differenz (links) und RMSEP (rechts) der RDS (lila: NIR WSG + TS, orange: NIR WSG, rot: Raman WSG + TS, türkis: Raman WSG)

Auf Grund dessen waren ähnliche Ergebnisse wie bei der DS zu erwarten. So zeigt Abb. 43 a die Spec\_Diff der beiden Verfahren und Probensets auf. Die Raman-Spektroskopie schnitt hier leicht besser als die NIR-Verfahren ab. Dabei absolvierte diese den Übertrag mit leicht verbesserten Resultaten im Vergleich zur DS. Als Hauptgrund dafür wurde das verwendete Probenset aufgezählt. Bei der Kalkulation der Spec\_Diff konnten an dieser Stelle nicht die Spektren der Vorhersage verwendet werden, sondern nur diese der Kalibrierung, bei welchen At- und In-Line Daten zur Verfügung standen. Dadurch wurden Unterschiede zu den direkten Standardisierungsverfahren dokumentiert. Nach der Auswertung der Spec\_Diff sollten somit  $> 10\%$  Transfersets genutzt werden. In der Raman-Spektroskopie reichte im kombinierten Modell dagegen schon  $> 5\%$  aus. Beim WSG-Modell sollten  $5\%$  oder  $> 20\%$  des Transfersets Verwendung finden. Der RMSEP (Abb. 43 b) zeigte ein ähnliches Bild. Bei der NIR-Spektroskopie konnten bei  $> 10\%$  Transferset und bei der Raman-Spektroskopie bei  $5\%$  und  $> 20\%$  Verbesserungen zum DÜ erreicht werden. Die Ergebnisse des RMSEP waren ähnlich zu denen der DS. Bei den NIR-Modellen wurde somit mit  $10\%$  (kombiniert) bzw.  $20\%$  (WSG) verfahren, bei den Raman-Modellen ergaben sich die besten Parameter bei jeweils  $5\%$  (kombiniert und WSG) Transferset. Eine weitere Erhöhung des Transfersets verbesserte die Übertragungsparameter nicht maßgeblich.

#### (IV) Reverse Stückweise Direkte Standardisierung

Die RPDS stellt das Pendant zum PDS-Algorithmus dar. Es hat den Vorteil wie die RDS, dass dieser ohne weitere Standardisierungsmethoden, im Prozess angewendet werden kann. Auch hier werden angepasste Parameter ( $k$ ,  $w$ , Transferset) determiniert.

(a) NIR-Spektroskopie

Das Spektrum und der Score-Plot zeigten ein ähnliches Verhalten, wie bei der PDS (Daten nicht gezeigt). Abb. 44 a zeigt eindeutig, dass bei  $k = 1$  schnell eine niedrige Spec\_Diff erreicht wurde. Bei 20 % und 30 % Transferset lag diese deutlich unter denen von höheren  $k$ -Werten. Ab 75 % und  $k \geq 2$  traten bessere Werte als bei  $k = 1$  auf. In Abbildungsteil b wird deutlich präsentiert, dass sich  $k = 1$  auf Grund der sehr hohen RMSEP-Werte nicht zur Modellierung eignete. Bei  $k \geq 2$  wurden bei 20 % im Vergleich gute Ergebnisse erreicht.

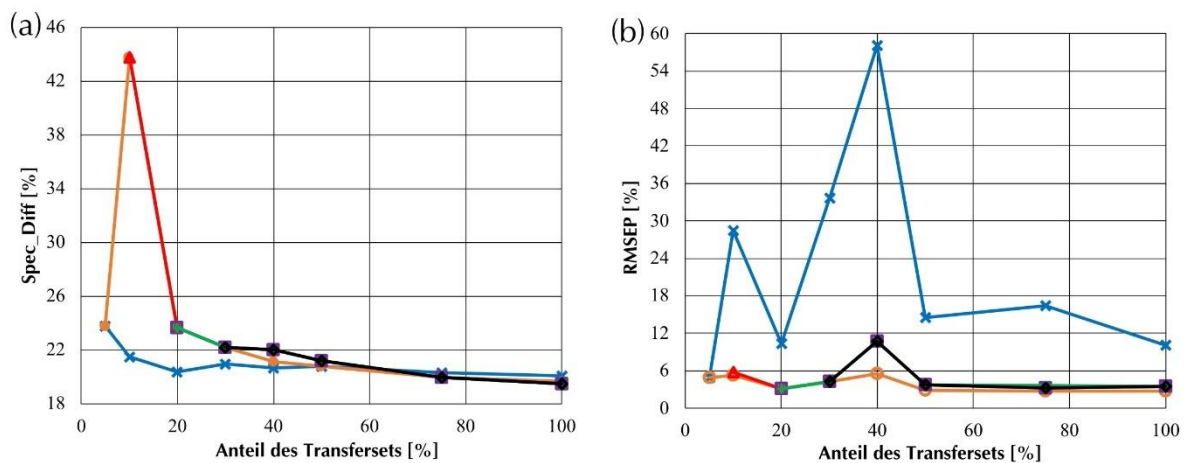


Abb. 44: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der RPDS der NIR WSG- + TS-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )

Diese wiesen bei der Spec\_Diff (a) jedoch leicht erhöhte Werte (ca. 3 – 4 % schlechter) auf als bei  $k = 1$ . Eine vergleichende Grafik verschiedener Modellparameter zeigt Abb. 45. Sofern bei einem 20 % Transferset (orange, rot) die Spec\_Diff stieg, so fiel der RMSEP (gepunktet) erst deutlich ab. Demnach schien es schwer einen vertretbaren Kompromiss zu finden. Dieser ergab sich bei der Verwendung des kompletten Transfersets (100 %, blau und lila). Hier kam es bei Verbreiterung von  $w$  zu einer Verbesserung des RMSEP und der Spec\_Diff. Vor allem bei  $k = 2$  wurden deutliche Leistungssteigerungen registriert. Deshalb wurde sich für  $w = 15$ ,  $k = 2$  und ein 100 % Transferset entschieden. Durch die niedrige Anzahl an  $k$  konnten hiermit auch Überanpassungen ausgeschlossen werden. Einen genauen Überblick liefern Tab. A-19 und A-20. Außerdem war es empfehlenswert an dieser Stelle auf die Verminderung der PCs des Modelles von 6 auf 5 bei den eben genannten Parametern hinzuweisen (Tab. A-21). Bei der RPDS des WSG-Modells tat sich ein ähnliches Bild auf. Hier wurde sich jedoch für  $k = 3$  entschieden, da in der Grafik Abb. A-9 und Detailgrafik Abb. A-10 genau zu sehen war, dass bei Erhöhung der lokalen Komponenten von  $k = 2$  auf  $k = 3$  weitere Verbesserungen im RMSEP erzielt werden konnten. Auf Grund der verbesserten Resultate der Spec\_Diff wurde ein 100 % Transferset bei  $w \geq 7$  empfohlen. Die Fensterbreite  $w = 11$  zeigte bei  $k = 3$  und

100 % Transferset ein Minimum des RMSEP auf. Bei dieser Einstellung muss jedoch erwähnt werden, dass sich die Anzahl der im Transfermodell verwendeten PCs auf 8 erhöhte. Die Einstellung  $k = 2$ ,  $w = 15$  und 100 % Transferset (5 PCs) eignete sich auch, bedingte jedoch einen deutlich schlechteren RMSEP von gut 2 %. Damit wäre das Modell zu unpräzise gewesen. Detaillierte Werte liefern die Tab. A-22 bis A-24. Bei beiden Übertragsverfahren konnten deutliche Benefits zum DÜ verzeichnet werden.

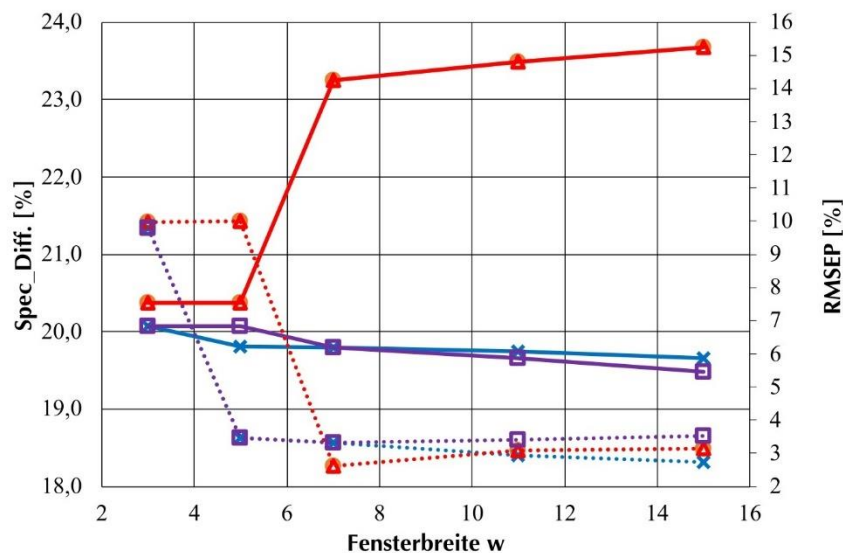


Abb. 45: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der RPDS der NIR WSG- + TS-Proben (orange:  $k = 2$  und Transferset 20 %, blau:  $k = 2$  und Transferset 100 %, rot:  $k = 3$  und Transferset 20 %, lila:  $k = 3$  und Transferset 100 %)

### (b) Raman-Spektroskopie

Auch bei der RPDS der Raman-Daten wird an dieser Stelle nicht auf das Spektrum und den Score-Plot eingegangen, da die Charakteristiken zur PDS ähnlich waren. Wie Abb. 46 bestätigt, lieferten Spec\_Diff und der RMSEP bei  $k = 1$  im Kontrast mit höheren  $k$  in der Regel schlechtere Attribute. Gerade bei einer geringen Zahl an Transferproben erreichten  $k = 2$  und  $k = 3$  die geringsten Werte für die Spec\_Diff. Die besten Vorhersagen traten bei einem 30 % Transferset auf. Zwar wurde bei  $k = 7$  der niedrigste RMSEP erzielt, wies dafür aber deutlich höhere Spec\_Diff auf. Die Erhöhung des Transfersets  $> 50$  % konnte keine deutliche Verbesserung erzielen. Abb. 47 stellt das 30 % und 50 % Transferset bei  $k = 2$  und  $k = 3$  gegenüber. In diesem Beispiel war die Transferparameterauswahl besonders schwer, da die Spec\_Diff und die RMSEP-Werte eine enorm geringe Divergenz hatten, sodass weitere Parameter verstärkt die Auswahl prägten. Es war ersichtlich, dass sich hoch-qualitative Werte durchschnittlich für  $w = 15$  auffanden. Den besten RMSEP-Wert lieferte  $k = 3$  mit einem 30 % Transferset, wobei die beste Spec\_Diff bei  $k = 3$  und einem 50 % Transferset erreicht wurde.



Nur geringfügig schlechtere Ergebnisse lieferte  $k = 2$  mit 30 % Transferset. Diese war im Gegensatz zu  $k = 3$  nur 0,04 % im RMSEP und um ca. 0,3 % in der Spec\_Diff schlechter.

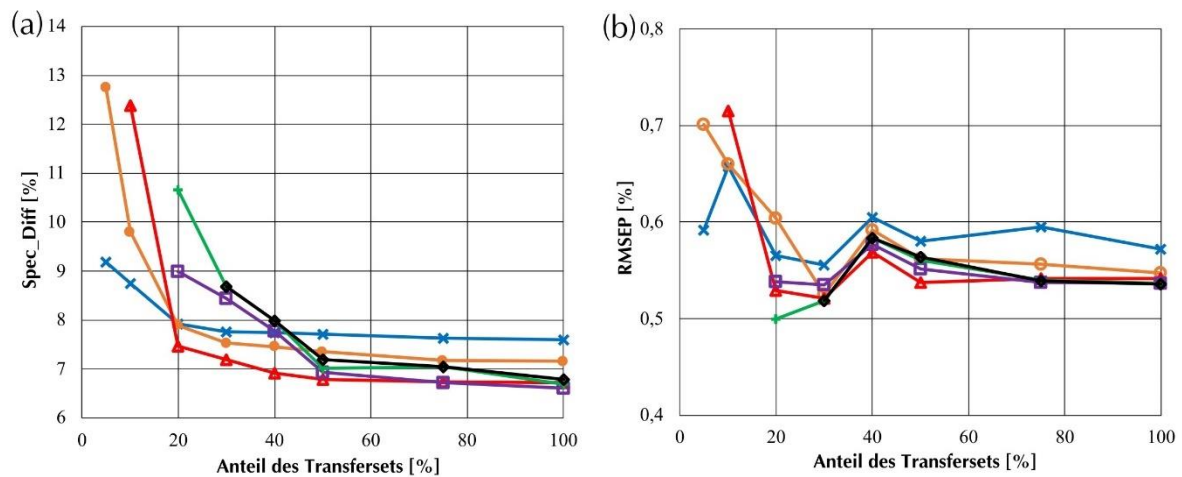


Abb. 46: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der RPDS der Raman WSG- + TS-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )

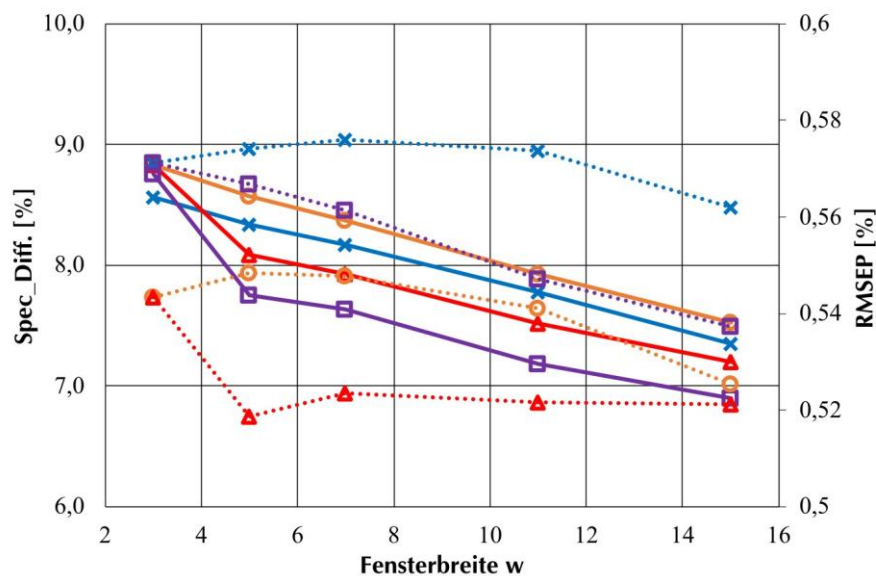


Abb. 47: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der RPDS der Raman WSG- + TS-Proben (orange:  $k = 2$  und Transferset 30 %, blau:  $k = 2$  und Transferset 50 %, rot:  $k = 3$  und Transferset 30 %, lila:  $k = 3$  und Transferset 50 %)

An dieser Stelle wurde diese Veränderung als kaum relevant eingestuft und sich für  $k = 2$  entschieden. Einen praktischen Vorteil lieferte neben des geringen  $k$  auch das kleinere Transferset von 50 %. Bei der Zahl der PCs gab es keine Unterschiede. Tab. A-25 bis A-27 liefern einen Überblick der Werte. Auch die Auswahl der Standardisierungsparameter des WSG-Modells stellte eine Herausforderung dar. Hier wurden in Abb. A-11 gute Werte für die Spec\_Diff bei  $k = 3$  aufgezeigt, wobei der niedrigste RMSEP bei  $k = 2$  und 10 % Transferset gefunden wurde (bei  $w = 11$ ). Abb. A-12 zeigt vier Parameter, bei denen die Fensterbreite



variiert wurde. Dabei wurde  $k = 3$ ,  $w = 15$  und 30 % Transferset festgesetzt, da dies wiederum den besten Kompromiss darstellte. Bei den vier im Detail vorgestellten Graphen gab es keine Unterschiede in der Variation der PCs. Genaue Werte sind in Tab. A-28 bis A-30 zu finden. Im Gegensatz zum DÜ konnten mittels RPDS doch deutliche Fortschritte erreicht werden.

### 3.6.5 Slope-Bias-Correction

Eine univariate Korrektur, bei der nur die y-Werte und nicht die spektralen Daten angepasst werden, ist die SBC. Diese geht auf Bourguignon et al. zurück, welche das Prinzip bei einem flüssigchromatographischen Verfahren angewendet haben [183]. Das Vorgehen bietet eine einfache Alternative zu den anderen Transfermethoden und scheint äußerst robust zu arbeiten, sofern auch die Kalibrierung eine hohe Robustheit aufweist [57]. Eine Vielzahl weiterer Anwendungen dieser sind in der Literatur beschrieben [49,184,185].

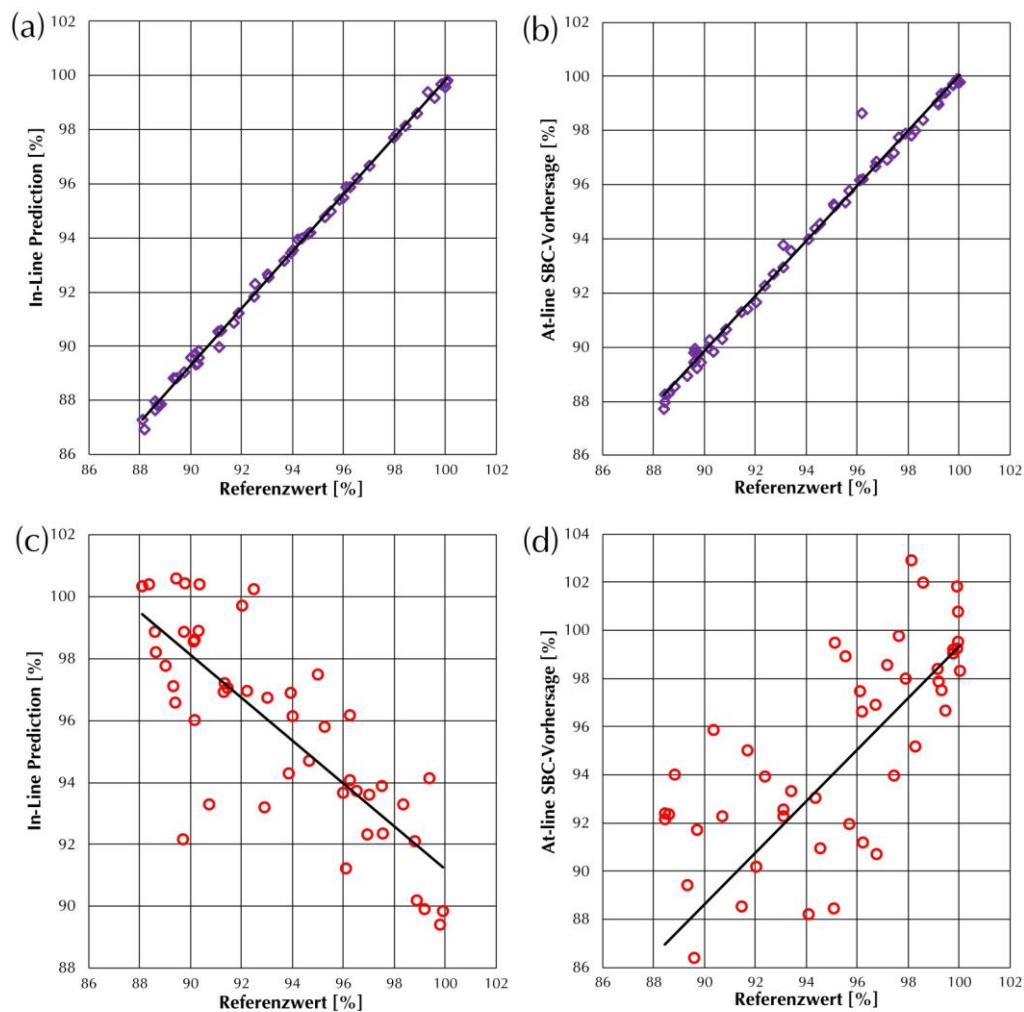


Abb. 48: Diverse Grafiken zur SBC am Beispiel des Transfersets von 100 %. (a) Raman WSG + TS In-Line Prediction- vs. Referenz-Plot; (b) Raman WSG + TS At-Line SBC Vorhersage- vs. Referenz-Plot; (c) NIR WSG + TS In-Line Prediction- vs. Referenz-Plot; (d) NIR WSG + TS At-Line SBC-Vorhersage- vs. Referenz-Plot

Zunächst wurde eine Linearisierung der In-Line Proben, welche mit dem At-Line Kalibriermodell aufgezeichnet wurden ( $y$ ) mit den Referenzwerten ( $x$ ) vorgenommen. Diese ist bei den Raman- und NIR-Proben am Beispiel eines 100 % Transfersets in den jeweiligen WSG+TS-Modellen in Abb. 48 a und c gezeigt. Es ergaben sich  $R^2$ -Werte von 0,998 (Raman) und 0,639 (NIR). Die Raman-Kurve zeigte dabei eine positive Steigung, die nah an der optimalen Regressionslinie lag. Damit konnte gerechnet werden, da schon der DÜ der Daten eine hohe Güte gezeigt hatte. Der NIR-Plot (c) zeigte im Vergleich eine negative Steigung. Dies war auch nach Durchsicht der Spektren nachvollziehbar, da die In-Line Spektren einen anderen Trend bei Verwendung der BC zeigten, als die At-Line Spektren. Die Vorhersage- vs. Reference-Plots wurden in Abbildungsteil (b) und (d) dargestellt. Annähernd optimal tat sich die Regression der Raman-Vorhersagen vor. Es ergab sich ein  $R^2$  von 0,990 bei einem Slope von 1,018 und einem Offset von -1,766. Die NIR-Vorhersage präsentierte sich dagegen schlechter mit  $R^2 = 0,606$ , Slope von 1,074 und Offset von 8,048. Die Werte der WSG-Modelle lagen in ähnlichen Dimensionen (Raman), bzw. waren leicht verschlechtert (NIR). Anhand dieser Regression wurde eine Bestimmung unbekannter Proben vorgenommen.

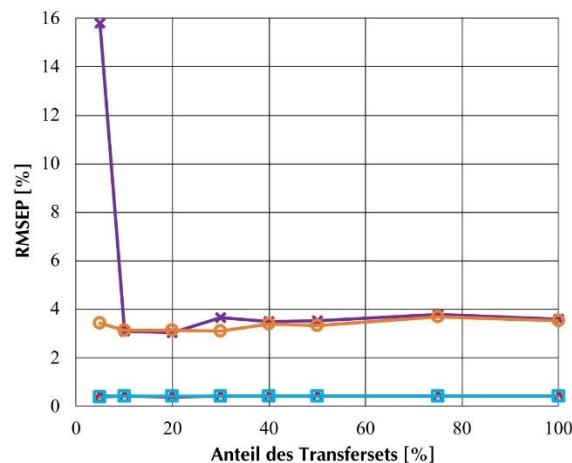


Abb. 49: RMSEP-Werte der SBC (lila: NIR WSG + TS, orange: NIR WSG, rot: Raman WSG + TS, türk: Raman WSG)

Die Regressionsparameter bei Verwendung einer unterschiedlichen Anzahl an Transferproben liefert Tab. A-31. Da auch die RMSEP-Werte ein wichtiger Marker waren, sind diese separat in Abb. 49 zu finden. Deutlich wird, dass auch bei der NIR-Spektroskopie nicht die Ergebnisse der Raman-Spektroskopie erlangt wurden. Die NIR-Vorhersagen lagen Großteils zwischen  $RMSEP = 3,1$  und  $3,8$  %. Dagegen zeigten alle Raman-Vorhersagen  $RMSEP$ -Werte von ca.  $0,4$  %. Die schlechte Leistungsfähigkeit der NIR-Spektroskopie konnte auf die spektralen Unterschiede, die geringe Robustheit und das schlechte Fitting (wie in Abb. 48 c gezeigt) zurückgeführt werden. Es wurde sich bei der NIR-Spektroskopie für ein Transferset von 20 % (kombiniert) und 30 % (WSG) entschieden. Bei den Raman-Modellen wurde ein Transferset

von jeweils 10 % empfohlen. Bei genauem Hinsehen ist offensichtlich, dass sich die Qualitätsparameter, im Gegensatz zu denen der At-Line Methodik und des DÜ, nochmals deutlich verbesserten. Dagegen waren die der NIR-Spektroskopie nicht vergleichbar zum At-Line Verfahren, zeigten sich dennoch deutlich gesteigert zu der Methodik des DÜ.

### 3.6.6 Vollständige Rekalibrierung

Obwohl die vollständige Neukalibrierung nur im Fall eines Scheiterns des Methodentransfers routinemäßig Anwendung finden sollte, wird sie zum Vergleich an dieser Stelle mit präsentiert.

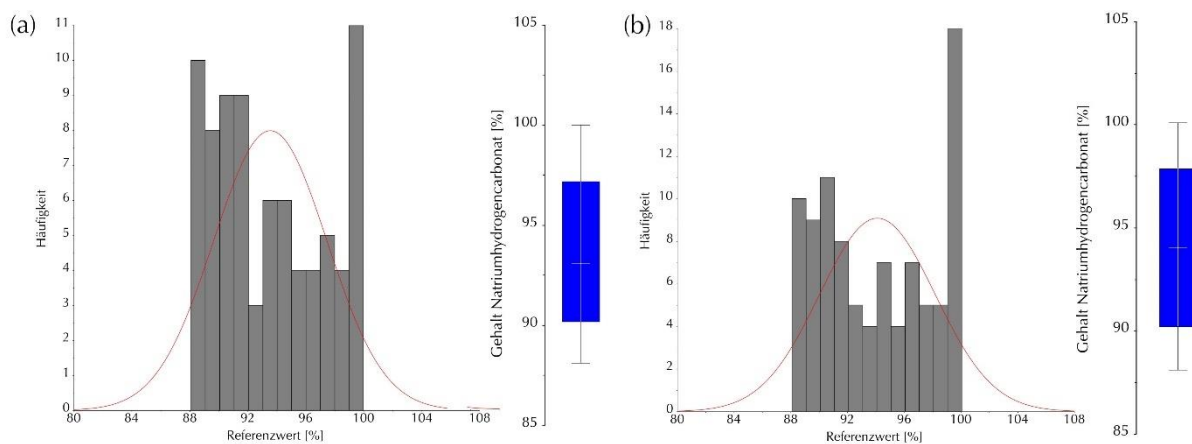


Abb. 50: Histogramme und Boxplots der In-Line WSG+TS-Kalibrierungen der NIR- (a) und Raman-Modelle (b)

Ungeachtet dessen, dass es häufig sehr praktikabel ist, die neuen spektralen Merkmale im Rahmen einer Neukalibrierung zu beschreiben, zeigt sich dieses traditionelle Verfahren eher unpraktisch, teuer und zeitaufwändig [35,66]. Ähnlich wie bei der At-Line Analyse wurden auch hier Histogramm- und Boxplots erstellt und in Abb. 50 abgebildet. Hier wird wiederum deutlich, dass gerade Werte um 88 – 90 % sowie 100 % überpräsentiert waren. Die Verteilung war in beiden Probensets symmetrisch (siehe Boxplots). Die Modellgrenzen lagen nach oben bei ca. 100 % und nach unten bei ca. 88 %. Jedoch zeigten die Schaubilder kein Vorliegen einer Normalverteilung an. Dies stellte kein Hindernis dar, konnte aber die Schwierigkeit einer optimalen Modellierung erhöhen.

#### (a) NIR-Spektroskopie

Ein 5-PC Modell (In-NE1), welches im Bereich von  $7472 - 6280 \text{ cm}^{-1}$  erstellt wurde und 79 Kalibrierungsproben umfasste, wird vergleichend in Tab. 15 dargestellt und in Abb. 51 abgebildet. Augenscheinlich wies das In-Line Modell bei geringer erklärter Varianz einen geringeren RMSEC gegenüber den At-Line Modellen auf. Dieser betrug 1,018 %.

Tab. 15: Diverse Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction des NIR At-Line WSG- + TS- bzw. At-Line WSG- Modells und des In-Line Modells (DVV: BC) im Bereich von 7472 – 6280 cm<sup>-1</sup>

	Modell	PC	Kalibrierung					Prediction			
			erkl. Varianz [%]	R <sup>2</sup>	RMSEC [%]	Slope	Off-set	R <sup>2</sup>	RMSEP [%]	Slope	Off-set
At-Line	WSG + TS	6	95,609	0,956	1,228	0,956	4,036	0,910	1,138	0,909	8,030
At-Line	WSG	6	94,742	0,947	1,042	0,947	4,930	0,899	1,272	1,042	-4,548
In-Line	---	5	92,190	0,922	1,085	0,922	7,307	0,928	1,057	0,936	5,893

Das R<sup>2</sup> zeigte leicht verschlechterte Werte und fiel auf 0,933. Wie in Abb. 51 a deutlich zu sehen, verlor das Modell auf Grund der höheren Streuung < 92 % im entscheidenden Bereich an Qualität. Darüber hinaus waren leichte Unstetigkeiten in der Kurve erkennbar. Dies könnte die Bestimmung der im Routineprozess gemessenen bzw. der im Spezifikationsbereich verorteten Proben, massiv stören. Bei der Vorhersage fiel auf, dass die zum Ende jeder Charge gemessenen Proben Abweichungen – besonders eine Tendenz zu höheren Gehältern aufwiesen. Dies ist auch bei den Validier- und Kalibrierproben < 90 % Referenz aufgefallen (Abb. 51 a). In b und c konnte die optimale Anzahl von 5 PCs durch den Knick der Kurve bzw. der Validierkurve und der Annäherung dieser zum RMSEC bestätigt werden. Im Score-Plot, der in d dargestellt ist, wird deutlich gezeigt, dass keine Korrelation der Proben zu der gesuchten Information bestand. Mittels PC-1 und PC-2 wurden nur ca. 14 % der y-Varianz beschrieben. Das Besondere an dieser Stelle war der hohe x-Varianz-Wert. Da viel x-Varianz wenig y-Varianz erklärte, konnten bereits kleine Variationen der spektralen Daten zu Modellrauschen führen. Besonders deutlich wurde dieses beim Blick in den Plot e. Bei PC-5 wurden immer noch 22 % der y-Varianz auf Basis von nur knapp über 0 % x-Varianz erklärt. Somit ging Rauschen in die Modellierung mit ein, welches im Vergleich zu der At-Line Methodik jedoch als schwächer bewertet wurde. Ab PC-6 würde noch stärkeres Rauschen in das Modell eingehen. Dieses kann Schwierigkeiten bei einem Routineeinsatz bedingen. Entgegen dieser These zeigte die Vorhersage ähnliche Werte zur Kalibrierung auf. Es muss darauf verwiesen werden, dass das NIR-Verfahren somit sehr spezifisch für die Umsetzungsbedingungen war. Im Vergleich zu den At-Line Modellen konnten verbesserte R<sup>2</sup>- und RMSEP-Werte, womöglich wegen des geringeren Modellrauschens, erzielt werden. Um dieses noch weiter zu minimieren, werden in Tab. A-32 weitere DVV diskutiert. Dabei stich das Modell In-NE3 heraus, welches bei guten Qualitätsattributen mit 2 PCs schon knapp 92 % der y-Gesamtvarianz erklärte.

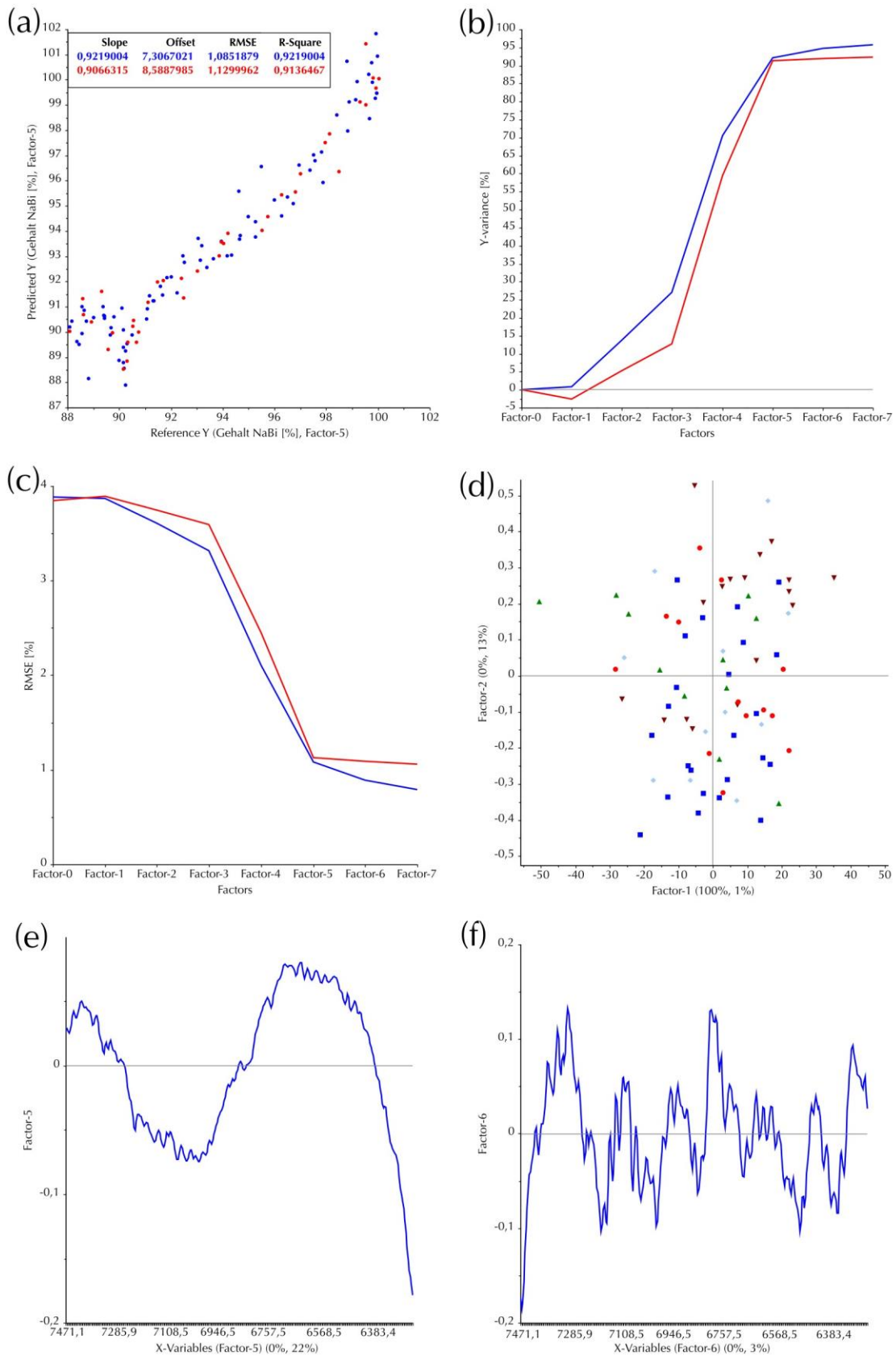


Abb. 51: Detailgrafik zum Modell In-NE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 88,1 – 90,5 %, rot: 90,5 – 92,8 %, grün: 92,8 – 95,2 %, türkis: 95,2 – 97,6 %, braun: 97,6 – 100,0 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung

Bei der Vorhersage unabhängiger Proben konnten im Vergleich moderat schlechtere Qualitätsparameter der Vorhersage mit  $R^2 = 0,915$  und  $RMSEP = 1,153$  % verzeichnet werden. Das besondere neben den wenigen PCs (die in Teil b bestätigt werden können) war die hohe Korrelation vor allem zur ersten PC. Dies wird im Score-Plot (c) veranschaulicht. 99 % der x-Varianz erklärten 86 % der y-Varianz. Diese Qualitätsattribute wurden bislang in keinem anderen NIR-Modell erreicht. Mit 2 PCs konnte an dieser Stelle sicher gesagt werden, dass diese Modelle eine höhere Robustheit im Praktischen zeigen werden. Das Modell wird zur Implementierung empfohlen.

### (b) Raman-Spektroskopie

Die Neukalibrierung, welche 93 Proben umfasst, wurde in Abb. 52 gezeigt. Die höhere Anzahl an Proben im Vergleich zur NIR-Spektroskopie lag an einem Bedienungsfehler bei der Aufnahme der In-Line NIR-Spektren. Um die Vergleichbarkeit zu den At-Line- und Probentransferverfahren zu wahren, wurde auch hier der Bereich von  $1094 - 1070 \text{ cm}^{-1}$  gewählt und die Rohspektren mittels SNV und 2nd Der. vorverarbeitet. Die Auftragung der Vorhersagen gegen die Referenzwerte zeigte bei PC-1 eine fast perfekte Linearisierung auf.

Tab. 16: Diverse Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction des Raman At-Line WSG- + TS-Modells bzw. At-Line WSG-Modells und des In-Line Modells (DVV: SNV + 2nd Der) im Bereich von  $1094 - 1070 \text{ cm}^{-1}$  (\* Entfernung eines Ausreißers)

	Modell	PC	Kalibrierung				Prediction				
			erkl. Varianz [%]	$R^2$	RMSEC [%]	Slope	Offset	$R^2$	RMSEP [%]	Slope	Offset
At-Line	WSG + TS	1	98,974	0,990	0,572	0,900	0,951	0,979	0,586	0,916	8,106
At-Line	WSG	1	98,080	0,988	0,501	0,988	1,138	0,983	0,529	0,945	5,315
In-Line	---	1	99,630	0,996	0,245	0,996	0,344	0,987	0,452	1,002	-0,209
								0,994	0,302	0,996	0,347
								*	*	*	*

Das  $R^2$  lag bei 0,990. Die Steigung betrug 0,996 und der Offset 0,144. 0,245 % konnten beim RMSEC erreicht werden. Im Vergleich zu der At-Line Analytik (siehe Tab. 16) konnten die Statistikparameter auf ein höheres Level gehoben werden und lagen im Bereich der TGA-Analytik. Die erklärte Varianz von 99,63 % nach PC-1 zeigte die ausgezeichnete Modellqualität. PC-1 konnte auch durch die Plots in (b) und (c) bestätigt werden. Ca. 95 % der x-Varianz erklärte beinahe 100 % y-Varianz, wie in Abb. 52 (d) deutlich wird. Ähnlich wie im At-Line Modell wurde eine bemerkenswerte Korrelation der Gehälter mit PC-1 deutlich.

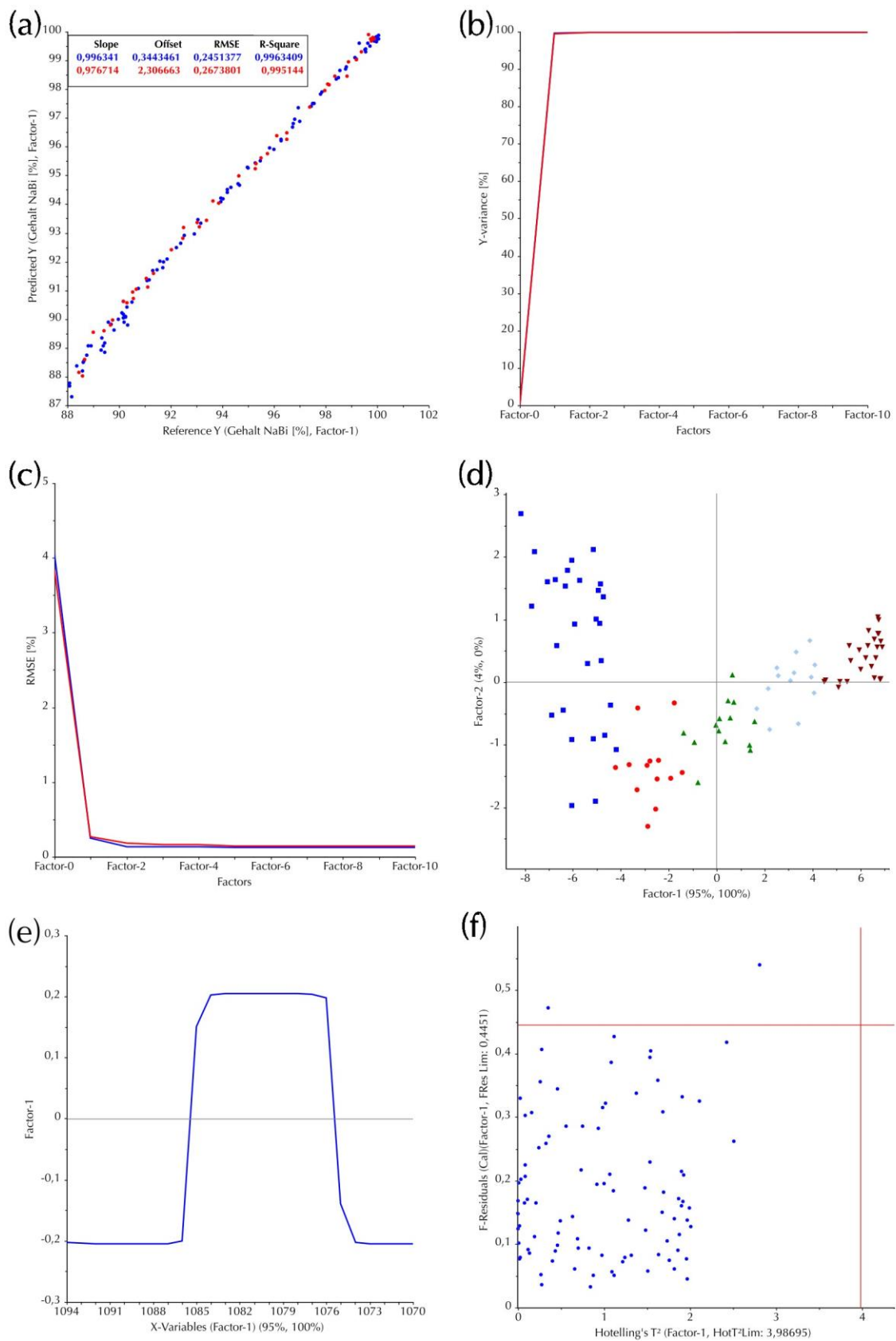


Abb. 52: Detailgrafik zum Modell In-RE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 88,1 – 90,5 %, rot: 90,5 – 92,9 %, grün: 92,9 – 95,3 %, türkis: 95,3 – 97,7 %, braun: 97,7 – 100,1 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung



Auch der Loading-Plot zeigte die Bedeutsamkeit der Korrelation des NaCa-Peaks für PC-1. Zwei Proben lagen jedoch über dem F-Residuallimit von 0,4451, mussten aber auf Grund der geringen Hebelwirkung (Hotelling-T<sup>2</sup>-Test) nicht entfernt werden. Die Vorhersage zweier unabhängiger Chargen wird in Tab. 16 (rechte Seite) abgebildet. Bei der Analyse gab es einen groben Ausreißer, der die Qualitätsparameter negativ beeinflusste. Da es in der Praxis jedoch zu solchen Fehlmessungen kommen kann, sollten diese bei Vorhersageproben mitbetrachtet werden. Es wurden jeweils beide Werte angegeben. Schon ohne Entfernung des Ausreißers kam es zu einer deutlichen Aufwertung der kritischen Parameter. Der R<sup>2</sup>- und RMSEP-Wert verbesserte sich leicht auf 0,987 und 0,452 %. Slope und Offset offenbarten eine fast perfekte Linearisierung. Ähnliche Werte wie in der Kalibrierung konnten nur nach Ausreißermessung erreicht werden. Um an dieser Stelle andere DVV nicht zu verkennen, sind in Tab. A-33 weitere Möglichkeiten der Modellierung abgebildet. Hier wurde deutlich, dass vor allem Ableitungen Verbesserungen hervorriefen. Aber auch einfache Normierungen, wie die SNV zeigten ausgezeichnete Statistikparameter auf.

### **3.6.7 Statistische Tests für einen erfolgreichen Methodenübertrag mit Transferanalyse**

In diesem Kapitel wurde ein Vergleich der Transfertechniken im Bezug derer Statistikparameter (2.3.9) vorgenommen. Die Gegenüberstellung der NIR WSG- + TS-Modelle ist Tab. 17 gezeigt. Dabei wurde als erstes deutlich, dass der DÜ in fast allen Tests eine unakzeptable Statistik aufwies. Auf Grund dieser Resultate war ein Transfer bzw. eine Neukalibrierung unumgänglich. Teile der Untersuchung waren auch an das R<sup>2</sup> und an den RMSEP geknüpfte Bedingungen. Beim RMSEP entsprachen nur das MU und die PDS, beim R<sup>2</sup>-Test fielen alle Transferverfahren durch. Bei der Durchführung gepaarter t-Tests gegen Referenzdaten und der Master-Vorhersagen wurde nur beim DÜ und bei der RPDS ein statistisch signifikanter Unterschied deutlich. Eben diese Analyse war laut Smith et al. wegen des Gleichwertigkeitscharakters dieser Untersuchungen am aussagekräftigsten [65]. Deshalb wurde von der Anwendung des DÜ und der RPDS an dieser Stelle abgeraten. Die Verwendung eines quadratischen Terms zeigte signifikant bessere Werte beim MU, bei der DS und bei der RDS. Bei der Signifikanzprüfung der Steigung und des Achsenabschnittes mussten leider Fehlschläge – vor allem bei den Standardisierungen – verzeichnet werden. Des Weiteren waren hier das MU, die RPDS und die SBC erwähnenswert. Hier wurden diese Tests bestanden und zeigten sich als nicht signifikant. Ein besonderes Augenmerk soll an dieser Stelle auf das MU gelegt werden. Dieses fiel nach der Definition im eigentlichen Sinne auf Grund der



Nichteinhaltung des  $R^2$  und der ungenügenden Werte im Vergleich zum quadratischen Term durch, dennoch muss darauf verwiesen werden, dass mittels der Methode in diesem Fall die genauesten Vorhersagen erreicht werden konnten. Dazu war jedoch ein hoher Messaufwand von 100 % Transferproben nötig. In Anbetracht des Scheiterns der Transfermethoden sollte an dieser Stelle auch das At-Line Modell als möglicher Initiator des Misserfolges diskutiert werden. Ersichtlich wurde, dass dieses schon mehrere Bedingungen bzw. Tests nicht erfüllte.

Tab. 17: Statistikparameter zur Überprüfung eines erfolgreichen Methodenübertrages des NIR WSG- + TS-Modells (grün/ok: Bestanden, rot/nok: Nicht Bestanden; Die At-Line Modelle, die Neukalibrierung und die Messwerte sind in schwarz geschrieben). Die Legende der Abkürzungen ist unter der Tabelle gezeigt.

NIR WSG + TS	$R^2$	$B_a$	RMSEP [%]	$B_b$	t-Test <sub>c</sub>	RSS <sub>Lin</sub>	RSS <sub>Quad</sub>	$P_d$	t-Test <sub>e</sub>
<b>At-Line</b>	0,920	---	1,138	---	---	60,937	55,097	0,019	0,043
<b>DÜ</b>	---	nok	7,474	nok	0,016	437,344	421,804	0,160	0,045
<b>MU</b>	0,870	nok	1,422	ok	0,594	94,453	74,152	$2,80 \times 10^{-4}$	0,322
<b>DS</b>	---	nok	7,274	nok	0,539	417,020	382,031	0,036	0,785
<b>PDS</b>	0,843	nok	1,564	ok	0,783	83,261	85,644	ok	0,259
<b>RDS</b>	---	nok	7,274	nok	0,679	411,669	375,936	0,026	0,935
<b>RPDS</b>	0,518	nok	2,741	nok	0,099	359,417	351,693	0,276	0,006
<b>SBC</b>	0,606	nok	3,044	nok	0,891	532,222	512,408	0,150	0,558
<b>Neukal.<sub>i</sub></b>	0,928	---	1,057	---	---	58,281	52,877	0,022	0,216

NIR WSG + TS	Slope	$P_f$	$P_g$	Offset	$P_f$	$P_g$	Transfer <sub>h</sub>
<b>At-Line</b>	0,909	0,011	---	8,304	0,014	---	---
<b>DÜ</b>	-0,743	$9,72 \times 10^{-26}$	$4,77 \times 10^{-22}$	165,926	$5,75 \times 10^{-26}$	$2,49 \times 10^{-22}$	Nein
<b>MU</b>	0,941	0,175	0,704	5,484	0,183	0,723	Nein
<b>DS</b>	-0,743	$3,48 \times 10^{-26}$	$7,17 \times 10^{-23}$	164,202	$3,39 \times 10^{-26}$	$6,28 \times 10^{-23}$	Nein
<b>PDS</b>	0,763	$2,94 \times 10^{-7}$	0,008	22,111	$3,58 \times 10^{-7}$	0,008	Nein
<b>RDS</b>	-0,743	$2,83 \times 10^{-26}$	$5,63 \times 10^{-24}$	164,196	$2,76 \times 10^{-26}$	$6,13 \times 10^{-24}$	Nein
<b>RPDS</b>	0,879	0,157	0,118	10,420	0,195	0,155	Nein
<b>SBC</b>	0,958	0,682	0,688	3,474	0,720	0,693	Nein
<b>Neukal.<sub>i</sub></b>	0,936	0,068	---	5,894	0,076	---	---

Legende:

<sup>a</sup> Bestimmtheitsmaß<sub>Transfer</sub> > 0,9 und maximal 5% (rel.) schlechter als At-Line Prediction und ursprüngliches Kalibrier-Modell

<sup>b</sup>  $RMSEP_{Transfer} \leq 1,7 \times RMSEC_{At-Line}$  bzw.  $RMSEP_{At-Line}$

<sup>c</sup> Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für den *t-Test*, der zwischen den At-Line Daten und dem Transfermodell durchgeführt wurde, zutrifft.

<sup>d</sup> Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für den *F-Test* zutrifft, mit dem bestimmt wird, ob die Verwendung eines quadratischen Terms die Anpassung signifikant verbessert hat.

<sup>e</sup> Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für den *t-Test*, der zwischen den At-Line Daten und den Referenzdaten durchgeführt wurde, zutrifft.

<sup>f</sup> Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für den *t-Test*, ob sich die Steigung oder der Achsenabschnitt signifikant von 1 bzw. 0 unterscheiden, zutrifft.

<sup>g</sup> Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für den *t-Test* zutrifft, mit dem bestimmt wird, ob sich die Steigung oder der Achsenabschnitt des Transfermodells signifikant von dem At-Line Modell erhaltenen Wert unterscheidet.

<sup>h</sup> Das Ergebnis des erfolgreichen Transferübertrages nach Definition.

<sup>i</sup> Neukalibrierung der Raman In-Line Proben

Damit generierte das At-Line Modell bereits nicht zufriedenstellende Bestimmungen im Sinne der Definition und war nur bedingt in der Lage, den Gehalt angemessen zu bestimmen. Auf Grund dessen zeigten die Transfermethoden zweifelhafte Leistungen auf. Zwar kann im industriellen Rahmen eine praktische Anwendung des MU diskutiert werden, weil größere Varianzen mit in das Modell implementiert werden konnten, dennoch empfiehlt sich hier, dank verbesserter Resultate auf die Neukalibrierung (In-NE1) zurückzugreifen. Sofern dies etwas detaillierter betrachtet wurde, war schnell ersichtlich, dass die Vorhersagequalitäten sogar besser waren als die des At-Line Modells. Die Verwendung des weitaus robusteren MSC-Modells (In-NE3) sollte jedoch aus Gründen der Robustheit eher im Routineprozess Anwendung finden. Bei den WSG-Modellen konnte kein erfolgreicher Modellübertrag dokumentiert werden. Als aufschlussreichstes Verfahren war auch hier das MU zu vermelden. Genaueres dazu ist in Tab. A-34 dargestellt. Auch beim Raman WSG- + TS-Übertrag (Tab. 18) gab es einige Besonderheiten. Als aller erstes wird die Unvermeidbarkeit eines Korrekturübertrages durch die unbefriedigenden Ergebnisse des DÜ deutlich (t-Test gegen die Referenz- und Master-Daten, sowie bei Steigung und Offset).

Tab. 18: Statistikparameter zur Überprüfung eines erfolgreichen Methodenübertrages des Raman WSG- + TS-Modells (grün/ok: Bestanden, rot/nok: Nicht Bestanden; Die At-Line Modelle, die Neukalibrierung und die Messwerte sind in schwarz geschrieben). Die Legende der Abkürzungen ist unter der Tab. 17 gezeigt.

Raman WSG+TS	R <sup>2</sup>	B <sub>a</sub>	RMSEP [%]	B <sub>b</sub>	t-Test <sub>c</sub>	RSS <sub>Lin</sub>	RSS <sub>Quad</sub>	P <sub>d</sub>	t-Test <sub>e</sub>
<b>At-Line</b>	0,979	---	0,586	---	---	11,550	11,443	0,513	0,036
<b>DÜ</b>	0,965	ok	0,736	ok	1,01×10 <sup>-9</sup>	3,539	13,518	ok	1,04×10 <sup>-16</sup>
<b>MU</b>	0,958	ok	0,811	ok	6,56×10 <sup>-10</sup>	3,671	2,942	5,1×10 <sup>-4</sup>	2,71×10 <sup>-16</sup>
<b>DS</b>	0,983	ok	0,511	ok	0,161	4,409	12,744	ok	0,660
<b>PDS</b>	0,986	ok	0,472	ok	0,298	2,771	5,624	ok	0,034
<b>RDS</b>	0,983	ok	0,507	ok	0,035	4,263	3,538	0,001	0,300
<b>RPDS</b>	0,982	ok	0,524	ok	0,126	6,576	9,418	ok	0,365
<b>SBC</b>	0,990	ok	0,399	ok	0,099	3,172	2,815	0,01	0,154
<b>Neukal.<sub>i</sub></b>	0,987 0,994*	---	0,452 0,302*	---	---	11,641 4,972*	11,905 13,017*	ok *	0,993 *

Raman WSG+TS	Slope	P <sub>f</sub>	P <sub>g</sub>	Offset	P <sub>f</sub>	P <sub>g</sub>	Transfer <sub>h</sub>
<b>At-Line</b>	0,916	7,34×10 <sup>-7</sup>	---	8,106	4,94×10 <sup>-7</sup>	---	---
<b>DÜ</b>	1,072	3,62×10 <sup>-12</sup>	5,15×10 <sup>-12</sup>	-7,335	3,16×10 <sup>-13</sup>	1,02×10 <sup>-12</sup>	Nein
<b>MU</b>	1,088	8,11×10 <sup>-15</sup>	2,32×10 <sup>-13</sup>	-8,844	6,41×10 <sup>-16</sup>	4,19×10 <sup>-14</sup>	Nein
<b>DS</b>	1,072	8,51×10 <sup>-11</sup>	2,49×10 <sup>-11</sup>	-6,740	1,22×10 <sup>-10</sup>	1,88×10 <sup>-11</sup>	Nein
<b>PDS</b>	0,938	8,62×10 <sup>-12</sup>	0,315	6,022	4,18×10 <sup>-12</sup>	0,297	Nein
<b>RDS</b>	1,072	5,26×10 <sup>-11</sup>	1,98×10 <sup>-11</sup>	-6,813	5,48×10 <sup>-11</sup>	1,27×10 <sup>-11</sup>	Nein
<b>RPDS</b>	0,942	3,48×10 <sup>-6</sup>	0,248	5,580	2,59×10 <sup>-6</sup>	0,224	Ja
<b>SBC</b>	0,993	0,385	1,16×10 <sup>-4</sup>	0,731	0,322	9,24×10 <sup>-9</sup>	Nein
<b>Neukal.<sub>i</sub></b>	1,002 0,996*	0,887 0,684*	---	-0,209 0,347*	0,886 0,720*	---	---

Obwohl der DÜ vor allem beim RMSEP mit 0,736 % wesentlich besser als der NIR-Transfer war und nur minimal schlechtere Parameter im Vergleich zum At-Line Verfahren zeigte, musste die Anwendbarkeit im Sinne der Definition bei In-Line Proben abgelehnt werden. Bei der Vorhersage der Transfermethoden fiel auf, dass die  $R^2$ -Werte bzw. die Vorhersagen untereinander vergleichbar waren. Lediglich das MU zeigte einen leicht schlechteren RMSEP, wobei die SBC einen minimal stärkeren Erfolg dieses CQAs verzeichnete. Bei den t-Tests gegen die Referenz-Werte und der At-Line Vorhersagen konnten herausragende Leistungen der Standardisierungsmethoden und der SBC-Korrektur erreicht werden. Jedoch musste von der Anwendung der PDS und RDS abgesehen werden, da die Instrumentellen Unterschiede nicht im ausreichenden Rahmen geglättet wurden. Beim MU, bei der RDS und der SBC konnte gezeigt werden, dass die Verwendung eines quadratischen Terms die Anpassung signifikant verbesserte. PDS und RPDS zeigten keinen signifikanten Unterschied der Steigung und Offset zwischen dem Master und Slave Instrument. Die vorliegende SBC konnte keine Signifikanz der beiden Attribute zu 1 bzw. 0 verzeichnen. Die Tabelle zeigt eindrucksvoll, dass Standardisierungen Unterschiede zwischen den Instrumenten glätten konnten – besonders jedoch die RPDS. Hierbei wurden alle Qualitätsparameter zum erfolgreichen Methodenübertrag erfüllt. Diese Optimierung demonstrierte somit eine ideale Option der pharmaindustriellen Anwendung beim Übertrag des quantitativen Raman-Modells. Zwar wurde bei dieser robusten Methodik mit einem Transferset von 100 % gearbeitet, jedoch kann sie – auch durch die direkte Anwendung im Routineprozess – deutliche Kosten- und Zeitersparnisse liefern. Obwohl die SBC im Test durchfiel, zeigten sich auch hier sehr geringe Standardfehler. Sie erfüllte alle wichtigen Parameter, außer den Varianztest der Linearität und war sehr einfach und mühelos anzuwenden. Auch wegen der fast optimalen Regressionsparameter der Steigung und des Offsets kann diese für den praktischen Einsatz in der Industrie vielleicht auch eine wichtige Rolle einnehmen. Dieses Testergebnis ist an dieser Stelle sehr überraschend, da die SBC sich oft als gut erwies, wenn die Unterschiede zwischen den Geräten nur sehr gering waren [52,53,184]. Dieses Resultat konnte an dieser Stelle der Optimierung durch DVV zugeschrieben werden. Im Vergleich zur NIR-Spektroskopie wurden neben den insgesamt besseren CQAs oft deutlich, dass weniger oder gleichviele Transferproben nötig waren. Diese stehen oft im Einklang mit weniger PCs und somit auch mit weniger Variationsquellen [52]. Ersichtlich wurde dies beispielsweise beim DÜ/MU oder bei der SBC. An dieser Stelle muss auch kurz auf die Neukalibrierung eingegangen werden. Diese erreichte unterm Strich nochmal leicht verbesserte Werte (bzw. stark verbesserte Werte bei Entfernung des Ausreißers). Diese war nach der Definition jedoch nicht notwendig, da die RPDS den

Methodentransfer bestanden hatte. Außerdem muss erwähnt werden, dass z. B. das At-Line Modell den t-Test gegen die Referenzdaten nicht bestand. Durch charakteristisches In-Line Material und die Möglichkeit der Transfermethoden war es möglich die At-Line Assays teilweise sogar noch zu verbessern. Auf die Ergebnisse des Methodenübertrages des WSG-Modells wird in Tab. A-35 ausgiebig eingegangen. Es ergaben sich ähnliche Tendenzen. Keine Methode wurde im Sinne der Definition als Transfererfolg gewertet. Dieser Teil der Arbeit bewies die Effektivität solcher Übertragungsmethoden, vor allem beim Übertrag robust erstellter Modelle. Obwohl bei der Raman-Spektroskopie sogar ein Herstellerwechsel vorgenommen wurde, konnten nochmals Vorhersagewerte verbessert werden. Im Vergleich zur NIR-Spektroskopie schien auch ein wesentlicher Parameter des Übertrages die Wahl der spektralen DVV zu sein. Dies bestätigten Smith et al. [65], welche aufzeigten, dass die zusätzliche Anwendung einer Ableitung allgemein bessere Statistiken ergab. Im Hinblick auf Genauigkeit und Robustheit war die Neukalibrierung jedoch Mittel der Wahl. Da diese jedoch kosten- und zeitaufwändig ist, können Transfermethoden stark zur Reduzierung wirtschaftlicher Mittel beisteuern. Doch auch die Suche der optimalen Einstellungen zur Minimierung der Spec\_Diff und des RMSEP nimmt leider viel Zeit ein [38]. Hier eignen sich Softwarelösungen, die mit automatischen Suchläufen zur Bestimmung von  $k$ ,  $w$  und der Transferprobenmenge ausgestattet sind.

### **3.7 At-Line Modelle zur Bestimmung diverser Qualitätsparameter ASS-haltiger Brausetabletten**

Weiterhin trägt die Erstellung von Modellen auf Tablettenebene wesentlich zur industriellen Automatisierung bei. In diesem Kapitel wurden diverse chemische und physikalische Parameter einer mit calciniertem Material gepressten Brausetablette mit NIR- und Raman-Spektren untersucht und die Nutzbarkeit für Prozessabläufe durch Vorhersagechargen dargelegt.

#### **3.7.1 NIR-Modelle**

##### Modelle zur chemischen Charakterisierung

Um Ko-Korrelationen bei der chemometrischen Auswertung zu vermeiden, wurden zunächst alle vier Materialien einzeln in Vials gefüllt (75 %-gefüllt, 3x geklopft) und vermessen. Zwingend erforderlich war die Nutzung von DVV, um die bei der Pressung angewendeten unterschiedlichen Kompressionsdrücke und die damit einhergehenden Basislinienverschiebungen auszugleichen.

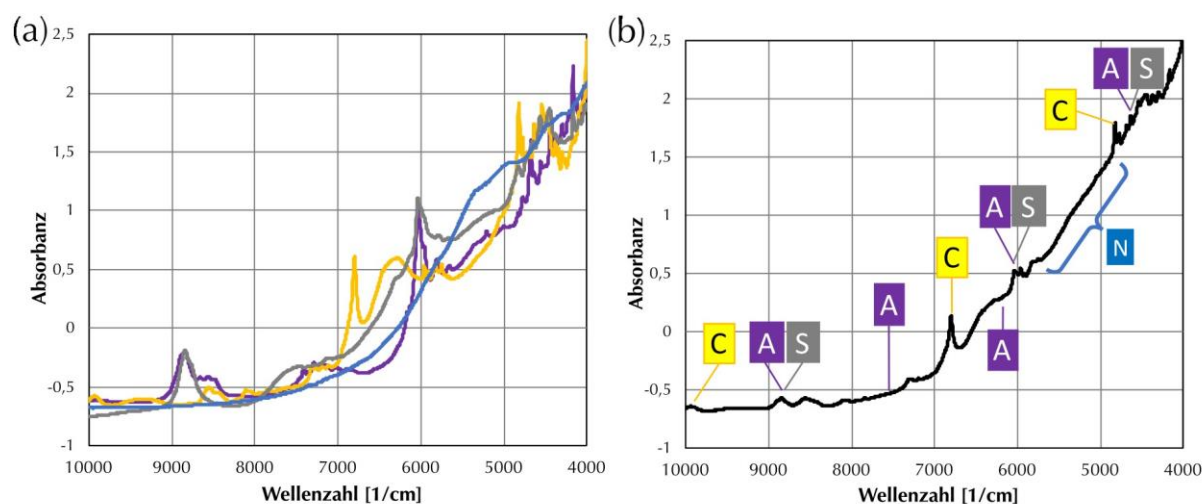


Abb. 53: SNV-vorverarbeitete NIR-Spektren der (a) Rohmaterialien ASS (lila), SaS (grau), CS (gelb), cNaBi (blau) und (b) der Brausetablette mit Peakzuordnung: ASS- (A, lila), CS- (C, gelb), SaS- (S, grau) und cNaBi (N, blau)

Tab. 19: Aussehen und Bereich charakteristischer Peaks von SaS bei verschiedenen DVV mit Vergleich zu den ASS-Peaks (Überlagerungsuntersuchung)

1st Der. und SNV + 1st Der.								
Bereich [cm <sup>-1</sup> ]	ca. 8863	ca. 8782	ca. 6067	ca. 6048	ca. 4852	ca. 4802	ca. 4755	ca. 4497
<b>Aussehen</b>	zwei Peaks, mittel, scharf	schwach, scharf	schwach, breit	Hauptpeak, stark, scharf	mittel, scharf	mittel, breit	mittel, scharf	schwach, scharf
<b>Vergleich ASS</b>	ASS-Steigung	leichter ASS-Peak	ASS-Steigung	ASS stark	ASS-Steigung	ASS-Steigung	leichter ASS-Peak	ASS-Steigung
SNV und MSC								
Bereich [cm <sup>-1</sup> ]	ca. 4833		ca. 4566			ca. 4455		
<b>Aussehen</b>	mittel, breit		mittel, scharf			mittel, scharf		
<b>Vergleich ASS</b>	ASS-Peak		ASS-Peak			bei 4435 cm <sup>-1</sup> ASS-Peak		

Deshalb sind beispielsweise die SNV-vorverarbeiteten Reinspektren in Abb. 53 a dargestellt. Zur Erstellung des ASS-Assays waren Peaks zwischen 9000 – 8500 cm<sup>-1</sup>, 7450 – 7350 cm<sup>-1</sup> (erst gut ersichtlich nach Ableitung), 6200 – 6040 cm<sup>-1</sup>, 4700 – 4650 cm<sup>-1</sup> (gute Spektrale Auftrennungen bei unterschiedlichen DVV) geeignet. Problematisch war jedoch die Überlagerung der ASS-Banden bei Zugabe der SaS (Abbauprodukt). Deshalb wurden einerseits Modelle mit Ko-Korrelation des Abbauproduktes erstellt, welche aber nur nach der unmittelbaren Herstellung der Brausetabletten angewendet werden können. Andererseits konnten ASS-Modelle, die nur einen geringen bzw. keinen Einfluss der SaS-Banden aufwiesen zur späteren Gehaltsbestimmung (etwa bei Stabilitätsstudien) verwendet werden. Bei der Erstellung von Modellen zur Bestimmung des Abbauproduktes SaS kam es zu diversen Überlagerungen mit ASS. Tab. 19 zeigt prägnante SaS-Peaks bei DVV mittels Ableitungen und SNV/MS. Nicht nur wegen der geringen Sensitivität [70,186–188] sondern auch wegen der

Ko-Korrelationen mit ASS war die Interpretation des Degradationsproduktes mittels NIR nur schlecht bis gar nicht möglich.

Tab. 20: Modell- und Qualitätsparameter der NIR-Gehaltsmodelle (ASS, CS, cNaBi)

NIR-Gehaltsmodelle												
Modell	Bereich [cm <sup>-1</sup> ]	DVV	PC	Kalibrierung					Prediction			
				erkl. Varianz [%]	R <sup>2</sup>	RMSEC [mg]	Slope	Off-set	R <sup>2</sup>	RMSEP [mg]	Slope	Off-set
<b>Gehalt: ASS (SaS unberücksichtigt)</b>												
N_ASS1	8940-8717	SNV	2	92,450	0,925	6,133	0,925	10,957	0,933	5,698	0,998	2,185
N_ASS2	6090-5990	1st Der.	3	87,679	0,943	5,172	0,943	8,222	0,904	6,826	0,912	12,554
N_ASS3	4694-4659	SNV	2	92,176	0,922	6,177	0,922	11,319	0,982	7,241	0,993	1,222
<b>Gehalt: ASS (SaS berücksichtigt)</b>												
N_ASS4	7459-7286	SNV + 1st Der.	3	93,344	0,933	5,726	0,933	9,637	0,969	4,667	1,083	-11,012
N_ASS5	6194-6140	SNV + 1st Der.	2	90,767	0,908	6,710	0,908	13,434	0,902	6,914	0,860	19,998
N_ASS6	7440-7259	2nd Der	3	89,502	0,925	6,257	0,925	10,936	0,794	10,013	0,948	9,155
<b>Gehalt: CS</b>												
N_CS1	6865-6715	SNV + 2nd Der.	1	94,099	0,941	18,376	0,941	28,000	0,944	17,147	0,955	22,133
N_CS2	6858-6696	SNV + 1st Der.	1	92,789	0,928	20,314	0,928	34,217	0,931	19,117	0,974	15,156
N_CS3	4852-4759	SNV	4	93,866	0,939	18,736	0,939	29,106	0,956	15,369	0,911	41,699
<b>Gehalt: cNaBi</b>												
N_cNaBi1	5627-5253	SNV	5	92,910	0,929	23,529	0,929	54,592	0,929	26,105	1,056	45,120
N_cNaBi2	5627-5253	MSC	5	92,915	0,929	23,520	0,929	54,548	0,929	26,069	1,057	45,105

Besonders charakteristische ASS- und SaS-Peaks sind in Abb. 53 b am Spektrum einer vermessenen Brausetablette eingezeichnet. Geeignete Bereiche zur Bestimmung der CS waren zwischen 10000 – 9800 cm<sup>-1</sup>, zwischen 7000 – 6700 cm<sup>-1</sup> (Hauptpeak) und zwischen ca. 4850 – 4750 cm<sup>-1</sup>. Auch der Bereich zwischen 4000 – 3900 cm<sup>-1</sup> schien möglich, bewies bei der Modellerstellung aber nur unzufriedene Regressionen. Das cNaBi zeigte wiederum nur ein uncharakteristisches Spektrum auf. Der in Kapitel 3.5.1 charakteristische Bereich der Modellierung konnte wegen der vielzähligen Überlagerungen (ASS und CS) nicht verwendet werden. Deshalb wurde hier eher die Verwendung der Steigung zwischen ca. 5600 – 5200 cm<sup>-1</sup> empfohlen. Auf Grund der Inexistenz von starken ASS-, SaS- und CS-Molekülpeaks konnten Ko-Korrelationen bei der jeweiligen Kalibrierung ausgeschlossen werden. Modelle zur Bestimmung des API von Tabletten sind in der Literatur zahlreich zu finden.

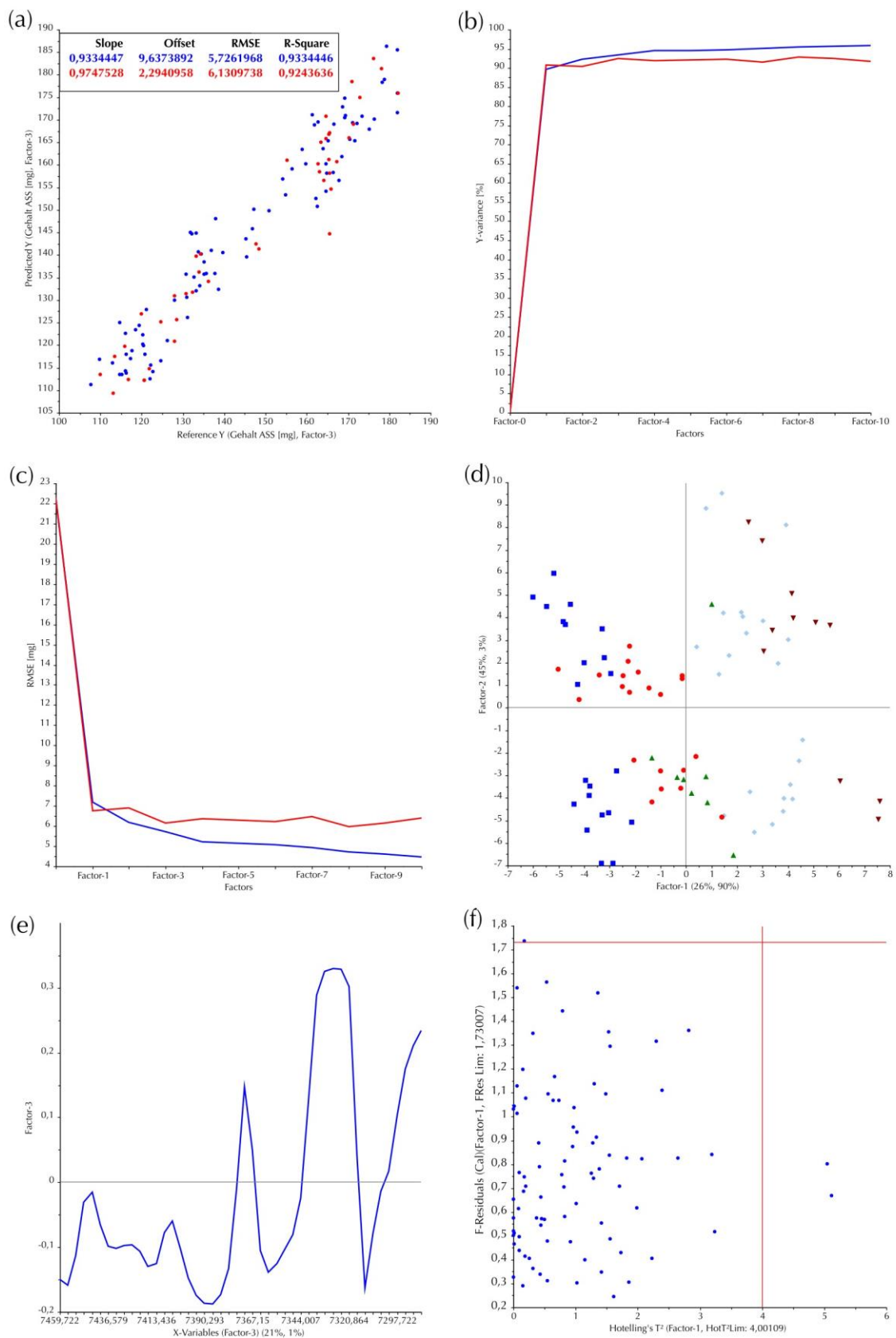


Abb. 54: Detailgrafiken zum Modell N\_ASS\_4. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 107,6 – 122,5 mg, rot: 122,5 – 137,4 mg, grün: 137,4 – 152,3 mg, türkis: 152,3 – 167,1 mg, braun: 167,1 – 182,0 mg); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T²-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung

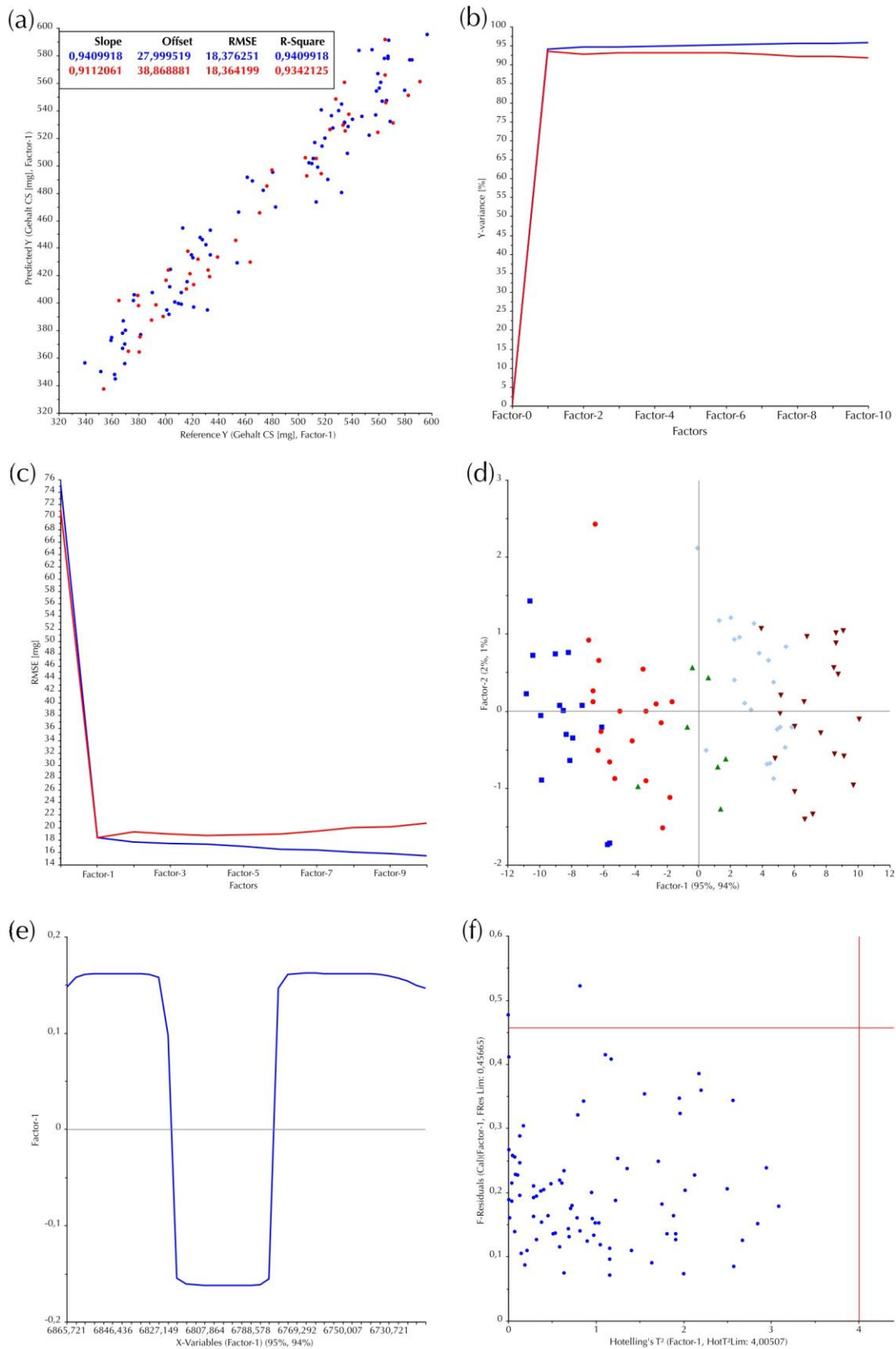


Abb. 55: Detailgrafiken zum Modell N\_CS\_1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 339,7 – 391,1 mg, rot: 391,1 – 442,5, grün: 442,5 – 493,8 mg, türkis: 493,8 – 545,2 mg, braun: 545,2 – 596,5 mg); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzezeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung



Beispielsweise wurden erfolgreich Indapamid-Modelle mit geringem Wirkstoffgehalt [70], ASS-Modelle von intakten Aspirin-Tabletten [189,190] oder Modelle von verschiedenen im Handel befindlichen Tabletten [191] erstellt. Bei den chemischen Modellerstellungen dieser Arbeit wurden 85 Proben der Kalibrierung und 42 Proben der Validierung hinzugefügt. Die ASS-Modelle besitzen einen Arbeitsbereich von ca. 107 bis 184 mg. Der obere Teil der Tab. 20 liefert ASS-Modelle (N\_ASS1 bis N\_ASS3), bei denen der SaS-Anteil unberücksichtigt blieb. N\_ASS1 ist ein 2-PC Modell, welches eine erklärte Varianz von ca. 92 % bei einem  $R^2 = 0,925$  zeigte und einen guten RMSEC von 6,133 mg besaß. Die Punkte im Predicted- vs. Reference-Plot (Abb. A-14 a) zeigten eine hervorragende Linearisierung der Daten auf. Wie in Abb. A-14 b und c deutlich wurde, belief sich die optimale Anzahl auf 2 PCs, da der RMSEV und die erklärte Varianz bei Erhöhung nicht verbessert wurden. Darüber hinaus erwies der Score-Plot (Abb. A-14 d) die Nutzung von zwei PCs, um eine Unterscheidung der Gruppen zu erreichen. Eine PC reichte dazu nicht aus. Die Loading-Plots der ersten (Abb. A-14 e) und der zweiten PC (Daten nicht gezeigt) zeigten rauscharme Signale und erklärten mit fast 100 % x-Varianz 92 % der y-Varianz. Daran sieht man, dass ein hoher Informationsgehalt gegeben war und kein Rauschen vorlag. Proben mit einem hohen Modell-Einfluss wurden festgestellt, die jedoch wegen der geringen Fehlinformation nicht entfernt werden mussten (Abb. A-14 f). Bei der Vorhersage von 24 Proben wurden sehr gute CQAs festgestellt:  $R^2 = 0,933$ , RMSEP = 5,698 mg, Steigung = 0,998 und Offset = 2,185. Die Vorhersage zeigte sich gleichwertig bzw. leicht verbessert zur Kalibrierung und Validierung. Dies stand für eine hohe Modellgüte. Neben der eben genutzten SNV-DVV im Bereich von 8940 – 8117  $\text{cm}^{-1}$  eigneten sich auch die 1st Der. im Bereich von 6090 – 5990  $\text{cm}^{-1}$  (N\_ASS3) und die SNV zwischen 4694 – 4659  $\text{cm}^{-1}$  (N\_ASS2). Nun wurde geprüft, ob auch Modelle unter weitgehender Vermeidung von SaS-Informationen erstellt werden konnten und akzeptable Ergebnisse liefern. Besonders das Modell N\_ASS4 mit dem Spektralbereich von 7459 – 7286  $\text{cm}^{-1}$  bei Verwendung der SNV und 1st Der. als DVV stach heraus. Dieses Modell präsentierte keine Zunahme der erklärten y-Varianz (Abb. 54 b) und des RMSE (Abb. 54 c) nach der Verwendung von 3 PCs. Damit wurde die Verwendung dieser Anzahl an Faktoren empfohlen. Neben beachtenswerten Attributen der Kalibrierung mit  $R^2 = 0,933$  und RMSEC = 5,726 mg konnten auch ausgezeichnete Werte in der Vorhersage erreicht werden. Hier betrug  $R^2 = 0,969$  und RMSEP = 4,667 mg. Der Score-Plot (Abb. 54 d) zeigt, dass Eigenschaften bereits gut durch PC-1 kategorisiert werden konnten. Jedoch wurde erst im PC2-PC-3-Plot eine Clusterbildung deutlich (Daten nicht gezeigt). Im Loading-Plot (Abb. 54 e) war kein Rauschen ersichtlich. Kumulativ beschrieben die ersten drei PCs mit ca. 92 % der spektralen x-Varianz ca. 91 % der y-Varianz. Zwar gab es eine Probe mit

hohem Residuenanteil und zwei Spektren hoher Hebelwirkung (Abb. 54 f), diese mussten jedoch nicht entfernt werden. Besonders interessant ist, dass die unter Dou et al. erstellten ASS-Modelle (Neuronale-Netze) auch in der ersten Ableitung den geringsten Trainingsfehler aufwiesen [189]. Die Verwendung dieser DVV kann somit auch durch andere Autoren zur Modellerstellung bestätigt werden. Mit Vorhersagen von RMSEP = 6,914 mg und  $R^2 = 0,902$  konnte bei N\_ASS5 eine marginal schlechtere Vorhersagequalität erzielt werden. N\_ASS6 mit einem  $R^2 = 0,794$  in der Vorhersage erreichte nicht das für Feststoffe geforderte Limit von  $R^2 > 0,9$  und sollte deshalb nur mit Vorsicht und weiterer Evaluierung angewendet werden. Folgende Bereiche waren nicht optimal zur ASS-Regressionserstellung:  $6433\text{ cm}^{-1}$ ,  $6480\text{ cm}^{-1}$  (beides schlechte Korrelation),  $5967\text{ cm}^{-1}$  (Überlagerung mit CS),  $4165\text{ cm}^{-1}$  (starke SaS-Überlagerung, schlechte Korrelation). Mit diesen Modellen konnte gezeigt werden, dass die NIR-Spektroskopie erfolgreich und robust zur ASS-Gehalts-Messung in Brausetabletten einsetzbar ist. Zur Vorhersage der CS in Tabletten gibt es nur wenige Daten in der Literatur. Zuverlässig vorhergesagt werden konnte der Gehalt von CS in Orangen mit einem RMSEC von  $3,7\text{ g/l}$  [192] durch Borba et al. und in einer wässrigen, blutgerinnungshemmenden Lösung durch Yano et al. [193]. Der Peak bei  $1690\text{ nm}$  (bzw. bei  $5917\text{ cm}^{-1}$ ) diente zur Modellierung, bei dem ein einfacher Korrelationskoeffizient von  $r = 0,993$  erreicht werden konnte. Dieser Peak wurde wegen der Überlagerung mit ASS- und SaS-Banden in dieser Arbeit nicht genutzt. Dennoch eignete sich vor allem der Bereich des Hauptpeaks von ca.  $6850 - 6720\text{ cm}^{-1}$  hervorragend für die Modellierung, sofern eine SNV und Ableitung verwendet wurde (siehe Tab. 20). Eine SNV-Modellierung im Bereich von  $4852 - 7459\text{ cm}^{-1}$  konnte im Modell N\_CS3 vor allem in der Vorhersage mit sehr guten Ergebnissen punkten – wies aber im Gegensatz zu den anderen beiden angegebenen Modellen eine deutlich höhere Anzahl an PCs auf. Die Brauchbarkeit dieses Modells müsste mit einer höheren Anzahl an divergenten Vorhersageproben bestätigt werden. Rundum robuste und präzise Ergebnisse lieferte das Modell N\_CS1. Dieses wies, wie in Abb. 55 a zu sehen einen RMSEC bzw. RMSEV von  $18,376\text{ mg}$  bzw.  $18,364\text{ mg}$  auf. Auch die  $R^2$ -Werte mit  $0,941$  und  $0,934$  waren befriedigend. Obwohl keine optimale Steigung und Ordinatenabschnitt vorlagen, kann das Modell, welches zwischen ca.  $340 - 600\text{ mg}$  kalibriert und anwendbar ist, auch anhand der Nutzung von nur einer PC überzeugen. Diese Zahl konnte durch Abb. 55 b und c bestätigt werden. Eine bestechende Güte konnte auch durch die erklärte X- und Y-Varianz (bei PC-1:  $95\%$  bzw.  $94\%$ ) belegt werden. Es wurde somit der CS-Gehalt mit hoher Informationsdichte der x-Varianz berechnet, ohne Rauschen zu modellieren (Abb. 55 e). Im Score-Plot konnte eine deutliche Trennung der unterschiedlichen CS-Mengen ausgemacht werden. Niedrige Gehälter

korrelierten negativ, positive Gehälter korrelierten positiv auf PC-1. Es gab eine Probe, die über eine hohe Restvarianz verfügte (Abb. 55 f), die jedoch wegen geringer Modelleinflüsse nicht gestrichen werden musste. Auch die Bestimmung mehrerer unabhängiger Proben zeigte einen hervorragenden Standardfehler (RMSEP = 17,147 mg) mit gutem Bestimmtheitsmaß ( $R^2 = 0,944$ ). Wie auch die Steigung und der Achsenabschnitt präsentierten diese Werte eine ähnliche Qualität zur Kalibrierung. Diese Methoden trugen zur Optimierung der Automatisierung pharmazeutischer Qualitätskontrollen bei. Die Modelle zur Bestimmung von cNaBi (Abb. A-15) stellten sich wegen des untypischen Habitus der aufgenommenen Rohspektren wiederum als besonders problematisch dar. Der in Kapitel 3.5.1 ausgewählte Bereich von  $7472 - 6280 \text{ cm}^{-1}$  eignete sich auf Grund deutlicher spektraler Merkmale der ASS und CS nicht. Auf Grund dieser Tatsache musste ein anderer Bereich ausgewählt werden. Deshalb wurde sich für eine spektrale Range von  $5635 - 5320 \text{ cm}^{-1}$  entschieden, bei der die Steigung des cNaBi das Tablettenspektrum prägte. Dennoch muss einem bewusst sein, dass die Gefahr der Korrelationen durch uncharakteristische Kombinationsspektren nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnte. Zur Anpassung der Daten eigneten sich, ähnlich wie bei der obigen Gehaltsbestimmung, keine Ableitungen. Die besten Ergebnisse wurden anhand SNV und MSC (N\_cNaBi1 und N\_cNaBi2) bewerkstelligt. Es ergab sich ein RMSEC im erstgenannten Modell von 23,529 mg bei einem  $R^2 = 0,929$  (Abb. A-15 a) mit einer erklärten Varianz von knapp 93 % (5 PCs). Wie auch in der Pulverbestimmung musste hier auf eine höhere Anzahl an PCs zurückgegriffen werden (Abb. A-15 b und c). Eine Clusterbildung war zwar schon im PC-1-PC2-Score-Plot ersichtlich (Abb. A-15 d) – eine eindeutige Trennung konnte jedoch nicht vorgenommen werden. Dazu wären mehrere PCs nötig. Kumulativ wurden knapp 100 % der x-Varianz verwendet, um die eben genannte y-Varianz zu erklären. Wie auch in den cNaBi-Modellen ging auch hier Rauschen ab PC-1 ein (Abb. A-15 e). Es gab nur wenige Proben mit hoher Hebelwirkung, aber keine mit einer hohen F-Restvarianz (Abb. A-15 f). Demzufolge lagen keine Probenausreißer vor. Die Vorhersage lieferte mit leichten Abstrichen im Standardfehler trotzdem brauchbare Ergebnisse. Auch das  $R^2$  lag über dem geforderten Wert von 0,9. Trotzdem sollte ein größeres Vorhersageset die Güte dieses Modells zur Vorhersage gesonderter Proben bestätigen. Der Bestimmungsbereich der cNaBi-Modelle reicht von ca. 615 – 920 mg. Die Analyse der quantitativen Bestimmung der Inhaltsstoffe demonstrierte, dass der Großteil der NIR-Modelle eine hohe Genauigkeit aufweisen. Diese hohe Genauigkeit wurde zum einen durch eine hohe Modellgüte, aber auch wegen der Präzision der HPLC-Assays (normalerweise Ergebnisse innerhalb von 1 % [194]) erreicht.

### SNK- & pH-Wert

Anhand der zuvor determinierten charakteristischen spektralen Daten der Tablettenkomponenten, wurde dieses Wissen auch auf die komplexe Matrix angewendet. Typische Brauseanalysen in der Qualitätskontrolle sind die Bestimmung der SNK und des pH-Wertes, die – neben der HPLC-Analyse – viel Zeit in Anspruch nehmen.

Tab. 21: Modell- und Qualitätsparameter der NIR-SNK- und pH-Modelle

NIR: SNK und pH												
Modell	Bereich	DVV	PC	Kalibrierung					Prediction			
				erkl. Varianz [%]	R <sup>2</sup>	RMSEC [mEq/l]	Slope	Offset	R <sup>2</sup>	RMSEP [mEq/l]	Slope	Offset
Säureneutralisationskapazität (SNK)												
N_SNK1	6850-5990	SNV	3	93,642	0,936	0,339	0,936	0,419	0,944	0,403	0,870	0,825
N_SNK2	6850-5990	SNV + 2nd Der.	2	93,404	0,934	0,347	0,934	0,4333	0,929	0,420	0,887	0,693
N_SNK3	6090-5990 + 6858-6696	SNV + 1st Der.	1	92,700	0,927	0,365	0,927	0,480	0,913	0,462	0,821	1,161
pH-Wert												
N_pH1	6850-5253	SNV	3	87,644	0,876	0,104	0,876	0,741	0,912	0,099	1,004	-0,084
N_pH2	6850-5990 + 5627-5253	SNV	2	87,011	0,870	0,108	0,870	0,780	0,892	0,110	0,946	0,261
N_pH3	6946-6692 + 4852-4759 + 5627-5253	SNV	1	82,138	0,921	0,128	0,821	1,017	0,849	0,129	0,865	0,740

In der Literatur sind Positivbeispiele zur erfolgreichen pH-Bestimmung des Blutes [195] oder von Bananenproben vorhanden [196]. Alle demonstrierten Modelle beinhalten 84 Kalibrierproben und 42 Validierproben. Der SNK wurde anhand mEq Säure angegeben und orientierte sich somit an den sauren Komponenten der Matrix. Deshalb sollten die charakteristischen Peaks für ASS, SaS und CS in die Modellierung einbezogen werden. Besonders geeignet war der Bereich von ca. 6850 – 6000 cm<sup>-1</sup>, der zwei CS-Peaks (bei ca. 6800 cm<sup>-1</sup> und 6400 – 6200 cm<sup>-1</sup>) und den charakteristischen ASS und SaS Peak (ca. 6030 cm<sup>-1</sup>) mit einbezog. Signale des verwendeten cNaBi sollten nur schwach ausfallen. Wie in Abb. 56 und in Tab. 21 ersichtlich, ergab sich bei N\_SNK1 ein 3-PC Modell. Die Faktorenauswahl konnte wiederum durch eine Konstanz bei der erklärten Varianz (Abb. 56 b) und des RMSEV (Abb. 56 c) bekräftigt werden. Für das Modell ergab sich ein RMSEC = 0,339 mg und ein R<sup>2</sup> = 0,936. Diese Parameter zeigten somit eine zuverlässige Kalibrierung im Bereich von 3,8 – 8,5 mEq auf. Im Predicted- vs. Reference-Plot (Abb. 56 a) ergaben sich keine Cluster, die von der Linearisierung abwichen.

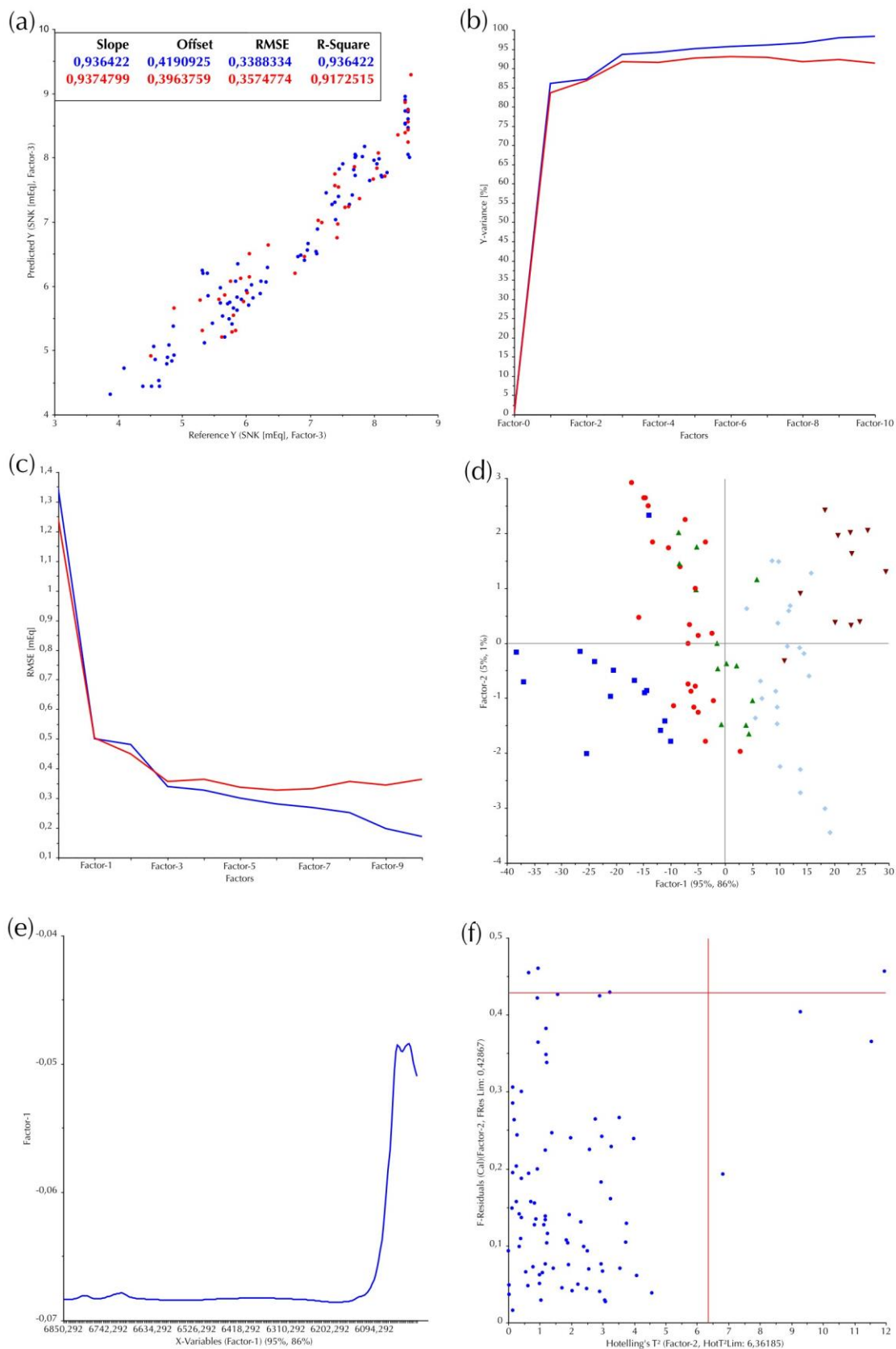


Abb. 56: Detailgrafiken zum Modell N\_SNK\_1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 3,87 – 4,81 mEq, rot: 4,81 – 5,75 mEq, grün: 5,75 – 6,68 mEq, türkis: 6,68 – 7,62 mEq, braun: 7,62 – 8,56 mEq); (e) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung

Abb. 56 d zeigt im Score-Plot eine gute Auftrennung der Proben an – dennoch war es möglich, bei Hinzunahme zweier weiterer PCs den Teil der erklärten Varianz auf knapp 94 % (kumulativ) zu steigern. Die x-Varianz betrug kumulativ annähernd 100 %. In den Loading-Plots (PC-1: Abb. 56 e) war kein Rauschen der ersten drei PCs erkennbar (weitere PCs nicht gezeigt). Eine Probe musste (Abb. 56 f) entfernt werden. Auch Ableitungen eigneten sich zur Modellierung mit zuvor durchgeführter SNV-DVV (N\_SNK2/3). Ein 1-PC Modell konnte durch Kürzung des breiten CS-Peaks bei 6400 – 6200  $\text{cm}^{-1}$  generiert werden. Dieses zeigte bei der Vorhersage jedoch einen schlechteren RMSEP von 0,462 mEq im Vergleich zu N\_SNK1 mit 0,403 mEq auf. Der  $R^2$ -Wert lag in allen Modellen im befriedigenden Bereich. Slope und Offset können der Tabelle entnommen werden. Alles in allem kann gezeigt werden, dass die NIR-Spektroskopie zur Bestimmung der SNK zielführend Einsatz finden konnte. Dies lag womöglich auch an den recht ähnlichen  $\text{pK}_s$ -Werten der verwendeten Säuren von  $\text{pK}_s$  (ASS) = 3,5 [197],  $\text{pK}_s$  (SaS) = 2,97 [198] und  $\text{pK}_s$  (CS) = 3,1 [199]. Dadurch war eine Linearisierung des Säureäquivalentes bei Massenänderung der Säurekomponenten vereinfacht möglich. Die Modellierung des pH-Wertes musste jedoch noch differenzierter betrachtet werden. Es war wichtig, dass dieser anhand verschiedener Kalibrier bzw. Pufferlösungen [31] überprüft bzw. in Bezug gesetzt und die Temperatur annähernd konstant gehalten wurde. Wie Lewis beschrieben hat, wird bei der Messung keine Konzentration der Hydroniumionen, sondern eine Aktivität bestimmt, die von allen geladenen Teilchen einer Lösung abhängig ist [151]. Diese Festlegung ist jedoch für die Praxis schwer realisierbar. Deshalb wurde eine Standard-pH<sub>s</sub>-Skala festgelegt, [200] die auch zur Referenzbestimmung in dieser Arbeit verwendet wurde. Somit kann es bei unzureichender Deionisierung des aufbereiteten Wassers zu fehlerhaften Ergebnissen kommen. Dies könnte die Anwendbarkeit der gleich dargelegten Modelle einschränken. Die drei in Tab. 21 abgedruckten Modellierungen bezogen sich auf die eben bei der SNK verwendeten ASS, SaS und CS-Peaks, aber auch auf die zwischen ca. 5600 – 5200  $\text{cm}^{-1}$  vorliegende cNaBi-Steigung. Bestmögliche Ergebnisse ließen sich im Bereich von 6850 – 5253  $\text{cm}^{-1}$  mit der SNV-DVV (Modell N\_pH1) erreichen. Die Kalibrierung, in der 82 Proben von ca. pH 5,65 bis pH 6,49 integriert wurden, zeigte einen RMSEC von 0,104 bei einem  $R^2 = 0,876$ . Bei der Vorhersage 24 unabhängiger Proben betrug der RMSEP = 0,099 und das  $R^2 = 0,912$ . Es wurde in der Vorhersage ein  $R^2 > 0,9$  erreicht. Abb. A-16 zeigt diverse Grafiken zum Modell N\_pH1. Einige Qualitätsparameter sind nochmals in Abb. A-16 a zu finden. Eine nicht signifikante Zunahme der erklärten Varianz bzw. die nur schwache Abnahme des RMSEV nach PC-3 untermauerten die Auswahl (Abb. 51 b und c). Eine Clusterbildung der Proben ist schon bei der ersten PC ersichtlich, aber weitere PCs erhöhten die Varianz auf knapp 94 % (PC-3).

Diese konnte mit ca. 99 % x-Varianz erklärt werden. Der Loading-Plot zeigte minimales Rauschen ab PC-3 auf (Daten nicht gezeigt). Bei PC-1 war kaum Rauschen vorhanden (Abb. A-16 e). Wie in Abb. A-16 f ersichtlich, musste eine Probe entfernt werden, die im IV-Quadranten lag. Nach Rekalkulation des Modells wurde auch noch die in Rot umkreiste Probe ausgeschlossen, weil diese über den neu gebildeten Grenzen für den Hotelling- $T^2$ -Test und den F-Residual-Test lag. Die Anwendung einer differenzierten Auswahl der Peaks, wie in N\_pH2 und N\_pH3 lieferten auch akzeptable Ergebnisse. Alles in allem sollten diese Modelle anhand weiterer Proben in der Praxis überprüft werden.

### Modelle der Auflösezeit, Bruchfestigkeit, Porosität

Die Härte und Kompaktierbarkeit wird bekanntermaßen durch viele Variationsquellen bei der Tablettierung, wie z. B. der Partikel an sich (Partikelgrößenverteilung, Geometrie, Oberfläche), den chemischen Eigenschaften (wie Zusammensetzung, Wassergehalt und Anwesenheit von Schmiermitteln), aber auch durch die bei der Tablettierung angewendeten Verdichtungskraft  $F$  bzw. mechanischen Faktoren beeinflusst [68,76]. Unter Berücksichtigung der erwarteten Einwaagenvarianz der Herstellung von ca.  $\pm 10$  % der Bestandteile, die jedoch nur eine geringe Variationsdifferenz mit sich brachte (gleicher Hersteller und ähnlicher Pulvercharakter), sollten anhand verschiedener Verdichtungskräfte  $F$  physikalische Parameter, wie etwa die Bruchfestigkeit variiert werden.

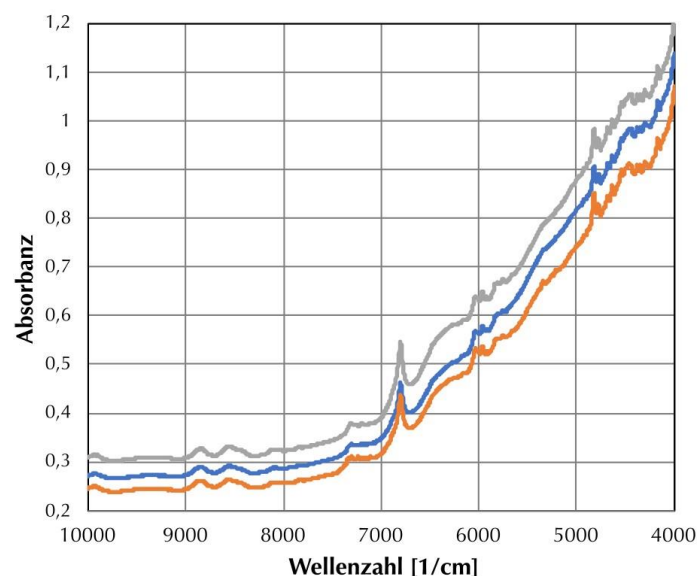


Abb. 57: Drei charakteristische NIR-Rohspektren von unterschiedlich stark verpressten Brausetabletten. (Legende: grau: 10 s, blau: 45 s, orange: 83 s Auflösezeit)

Dabei erhöhte sich die Härte bei zunehmendem Druck [68,76]. Währenddessen nahm aber die Porosität wegen der zunehmenden Kontaktfläche der Partikel ab [68]. Durch die Erhöhung des Kompressionsdruckes und der Entstehung einer dichteren Tablettenstruktur, kam es zudem zu

einer langsameren Auflösengeschwindigkeit der Tabletten durch Wasser [72]. In der Literatur wurde bereits über Auswirkungen auf NIR-Spektren berichtet [71]. Dabei sorgten die unterschiedlich porösen Tabletten bzw. Oberflächen für Beugungs-, Brechungs- und Streuungsphänomene. Dadurch konnten Abschwächungen des Lichtes registriert werden [76,201]. In der vorliegenden Studie wurde eine Basislinienverschiebung in Richtung niedrigerer Intensität bei Erhöhung der Kompressionskraft  $F$  (bzw. höheren Bruchfestigkeiten, längeren Auflösezeiten und geringerer Porosität) beobachtet. So sind in Abb. 57 drei ausgewählte Spektren unterschiedlicher Auflösezeiten dargestellt. Dies stand im Gegensatz zu der in der Literatur verzeichneten Erkenntnisse zur Basislinienverschiebung der NIR-Spektroskopie [67,68]. Erklärt werden konnte diese Tendenz nur dadurch, dass es durch Anstieg der Verdichtungskraft  $F$  (Glättung der Oberfläche) und einer abnehmenden Grenzfläche Luft-Material sowie einer zunehmenden Grenzfläche Material-Material zu einer verstärkten Streuung und einer geringeren Lichtabsorption kam. Jedoch muss an dieser Stelle gesagt werden, dass auch bei der Raman-Spektroskopie vermehrt widersprüchliche Effekte bezüglich des spektralen Offsets zu finden sind [75,76,202,203]. Deshalb war es an dieser Stelle nicht angebracht, eine allgemeine Aussage zu den Effekten anzugeben. Vielmehr konnte festgehalten werden, dass Änderungen physikalischer Gegebenheiten einen spektralen Offset bedingten. Außerdem sollte hier deutlich zwischen multiplikativen (Parallelverschiebungen) und additiven Effekten (Schrägverschiebungen) unterteilt werden, die durch unterschiedliche Verdichtungsstärken hervorgerufen werden können [76].

Tab. 22: Modell- und Qualitätsparameter der physikalischen NIR-Modelle (Auflösezeit, Bruchfestigkeit, Porosität)

NIR: physikalische Parameter												
Modell	Bereich	DVV	PC	Kalibrierung					Prediction			
				erkl. Varianz [%]	R <sup>2</sup>	RMSEC [s/N/-]	Slope	Offset	R <sup>2</sup>	RMSEP [s/N/-]	Slope	Offset
<b>Auflösezeit</b>												
N_AZ1	komplett	---	10	97,622	0,976	4,448	0,976	1,173	0,950	6,211	0,931	0,535
N_AZ2	6692-3598	---	9	96,759	0,968	5,188	0,968	1,615	0,966	4,996	1,056	-4,761
<b>Bruchfestigkeit</b>												
N_BF1	komplett	---	10	94,029	0,940	7,023	0,940	2,792	0,916	9,412	0,931	-0,744
N_BF2	6692-3598	---	10	92,617	0,926	7,810	0,926	3,452	0,959	6,825	0,927	1,439
<b>Porosität</b>												
N_PO1	komplett	---	9	94,529	0,945	1,622	0,945	1,144	0,943	1,547	0,876	2,491
N_PO2	6692-3598	---	9	94,342	0,943	1,636	0,943	1,164	0,948	1,499	0,964	1,182



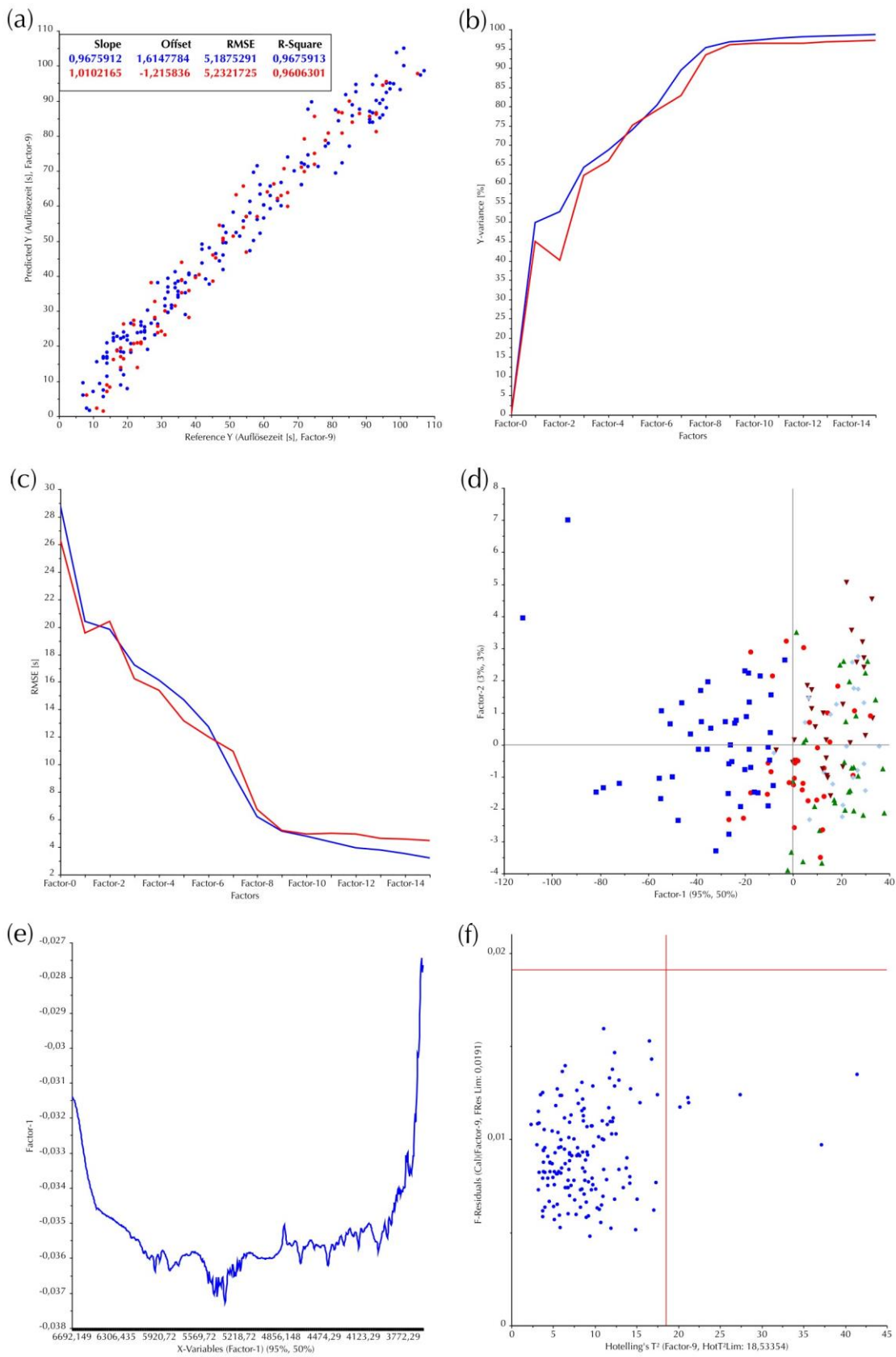


Abb. 58: Detailgrafiken zum Modell N\_AZ\_2. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 7 – 27 s, rot: 27 – 47 s, grün: 47 – 67 s, türkis: 67 – 87 s, braun: 87 – 107 s); (e) PC-1>Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung

Diese unterschiedlichen Effekte wurden bei der späteren Modellerstellung überprüft. Im Vorhinein muss noch gesagt werden, dass mit keinen DVV gearbeitet wurde, da die gesuchte Information im Offset integriert war. Beispielsweise können bei der Anwendung der SNV/MSC drastische Informationsverluste bei einer Raman-Bruchfestigkeitsbestimmung festgestellt werden [76]. In der Literatur wird jedoch auch von guten Ergebnissen bei Verwendung von Ableitungen berichtet [76]. In dieser Studie ergaben diese jedoch unzureichende Resultate. Im Folgenden wurden mehrere Tablettenhärtemodelle erstellt. Diese beinhalten 152 Kalibrierproben von 8 – 115 N. Wie in Tab. 22 deutlich wird, zeigten die Modelle ein hohes  $R^2$  und gute Standardfehler auf. Der Zusammenhang der vorhergesagten und der mittels Referenzverfahren bestimmten Werte der Verwendung des kompletten bzw. nur des additiven Offsets zeigten gerade Linien auf. Die multiplikative Basislinienverschiebung, die zwischen 12000 – 7000  $\text{cm}^{-1}$  dominierte, ergab deutlich schlechtere Ergebnisse. Da auch die vorhandene Info in N\_BF1 auf dem additiven Bereich basierte, wird im Folgenden nur das Modell N\_BF2 vorgestellt. Dieses wies zwar leicht schlechtere Parameter in der Kalibrierung auf (Tab. 22 und Abb. A-17 a), zeigte in der Vorhersage von 48 unabhängigen Proben deutlich geringere Fehler. Der RMSEP betrug 6,825 N und das  $R^2$  0,959. Wie in Abb. A-17 b zu sehen ist, stagnierte bzw. verschlechterte sich die erklärte Varianz der Validierung bei Hinzunahme weiterer PCs. Obwohl sich der RMSEV bei 12 PCs zwar leicht verbesserte, wurde ein 10-PC-Modell vorgeschlagen, da die y-Varianz bei Erhöhung der PCs nicht wesentlich besser beschrieben werden konnte. Diese hohe Anzahl an PCs wurde im Vorhinein – auch wegen der Vermessung einer komplexen, mit breiter Varianz (Festigkeitsunterschiede) gepressten Matrix – erwartet. Im PC1-PC2-Score-Plot (Abb. A-17 d) waren zwar Eigenschaftscluster vorhanden, die sich aber nicht eindeutig mit den ersten beiden PCs charakterisieren ließen. Wie an den Achsen des Score-Plots zu sehen beinhalten die ersten beiden PCs nur sehr wenig y-Varianz. Es konnte damit gezeigt werden, dass diese Info erst bei höheren PCs mit in die multivariate Analyse einfließt. Bei niedrigen PCs waren vermehrt chemische Informationen präsent. Dies untermauerte auch die Verwendung geringzahliger Faktoren bei chemischen Modellen. Der Loading-Plot zeigte im Vergleich zu den chemischen Modellen stärkeres Rauschen auf (Abb. A-17 e). Bei industriell standardisierten Verfahren, wie z. B. einer kontrollierten Tablettierung werden große x-Varianzänderungen weniger erwartet, wodurch der routinemäßigen Anwendung nichts im Weg stehen würde. Dennoch war dieses Modell sehr spezifisch für die gewählten Herstell- und Messparameter. Es wurde – auch auf Grund der moderaten Robustheit dieses Modelles – empfohlen, die Vorhersagen mit so wenig wie möglich neuer Varianz (andere Tablettenform, starke chemische Unterschiede, Veränderung Umgebungsbedingungen, ...)

durchzuführen, damit das Modell zuverlässig operiert. Eine Aufnahme weiterer Varianzen in die Kalibrierung wird jedoch zur Robustheitserhöhung empfohlen. Probenentfernungen (Abb. A-17 f) wurden keine vorgenommen. Schon vor vielen Jahren konnten Donoso und Ghaly bei einer Theophyllin-Formulierung, bei der unterschiedliche Kompressionskräfte zum Einsatz kamen, mit nasschemischen Laboruntersuchungen vergleichbare Beschreibungen der Auflösezeit mittels NIR erzielen [71]. Auch Otsuka et al. konnten erfolgreich Auflöseverhalten bei Variabilität des Kompressionsdruckes von Indometacin Tabletten vorhersagen [72]. Bei Begutachtung der Washborn-Gleichung [72,204], die aufzeigt, dass die Zerfallszeit auch vom Porenradius abhängig ist, sollte es nach der Erstellung von Modellen der Bruchfestigkeit auch kein Problem darstellen, Modelle für die Auflösezeit zu generieren. Wie zuvor schon in Abb. 57 gezeigt wurde, nahm bei zunehmender Auflösezeit die Absorbance ab. Ähnlich wie bei der Bestimmung der Bruchfestigkeit wurde auch hier schnell deutlich, dass die multiplikative Basislinienkorrektur schlechtere Ergebnisse als die additive lieferte. Deshalb wird an dieser Stelle verstärkt auf N\_AZ2 eingegangen, welches den Schrägliniendrift modellierte. Insgesamt wurden 159 Kalibrierproben benutzt. Die Kalibrierung umfasst Werte von 7 bis 107 s. Die Modellcharakteristiken werden in Abb. 58 dargestellt. Es wurde gezeigt, dass anhand von 9 PCs und niedrigen Standardfehlern (RMSEC = 5,188 s bzw. RMSEP = 4,996 s) die Auflösezeit sehr genau ermittelt werden konnte. Die  $R^2$ -Werte reichten weit über den kritischen Wert von  $R^2 > 0,9$  hinaus. Die Regression war linear (siehe Abb. 58 a). Steigung und der Offset lagen nahe 1 bzw. 0. Auch hier wurde deutlich, dass die gesuchte pharmazeutische Eigenschaft erst mit mehreren PCs ausreichend charakterisiert wurde. Ab PC-9 änderte sich die erklärte Varianz und der RMSEV nicht mehr ausschlaggebend (Abb. 58 b und c). Score- und Loading-Plots (Abb. 58 d und e) zeigten ein annähernd ähnliches Verhalten wie bei N\_BF2. Ausreißerproben im IV-Quadranten (Abb. 58 f) lagen nicht vor. Das Modell präsentierte sich noch etwas präziser als das der Bruchfestigkeit, was womöglich an der Messunsicherheit des Prüfgerätes lag. Auch die Porosität kann eine kritische Größe darstellen. Donoso et al. konnten bereits erfolgreich Porositätsmodelle von Theophyllin-Tabletten erstellen [67]. Auch in der vorliegenden Arbeit glückte dieser Versuch – wiederum mit besseren Vorhersageergebnissen (N\_PO2) bei der Schrägverschiebung der Basislinie. Die Kalibrierung wurde im Bereich von 7,2 – 33,2 vorgenommen. Mit dieser (RMSEC = 1,636) konnte ein hervorragender RMSEP = 1,499 erreicht werden. Das  $R^2$  und der Slope lagen bei ca. 0,95, der Offset knapp über 1 (Abb. A-18 a). 9 PCs wurden verwendet, um diese Werte zu erzielen (Abb. A-18 b und c). Der PC-1-PC2-Score-Plot zeigte keine einheitliche Tendenz für die Proben an (Abb. A-18 d). Im Loading-Plot war Rauschen ersichtlich (Abb. A-18 e). Jedoch wurde deutlich mehr Varianz mit einer PC

beschrieben, als dies beim Bruchfestigkeits-Assay der Fall war. Das Modell schien somit – gerade in den ersten PCs – etwas unsensibler gegenüber Fehlinformationen in Spektren zu agieren. Gleiches gilt für das Auflöszeitmodell N\_AZ2. Ausreißer lagen nicht vor (Abb. A-18 f). Alles in allem zeigen diese NIR-Ergebnisse, dass eine zuverlässige Bestimmung physikalischer Parameter im Routinebetrieb möglich erscheint. Dennoch muss an dieser Stelle auch darauf verwiesen werden, dass auch leichte Änderungen der Dicke der Tabletten bei unterschiedlicher Verdichtungskraft auftraten. In der Literatur ist mehrfach belegt, dass solche Variationen auch zur Signaländerung beitragen können [36,76]. Weitere Versuche müssten dies genauer beleuchten.

### 3.7.2 Raman-Modelle

Obwohl in der Literatur spezifische Banden für die verarbeiteten Inhaltsstoffe der Brausetablette zu finden sind, wurden zur vereinfachten Signalaufklärung Rohspektren erfasst. Diese sind in Abb. 59 a abgebildet und wurden nachfolgend den spektralen Informationen der untersuchten Brausetablette in Abb. 59 b zugeordnet. Die vorliegenden Signale stimmten in etwa mit den Angaben gängiger Studien überein [12,69,82,168,205,206]. Um einen besseren Überblick zu ermöglichen, wurden darüber hinaus typische Molekülschwingungen der Ausgangssubstanzen in Tab. 23 aufgelistet. Bei der Modellerstellung musste sehr genau gearbeitet werden, da überlappende Raman Banden die Auswertung verkomplizierten.

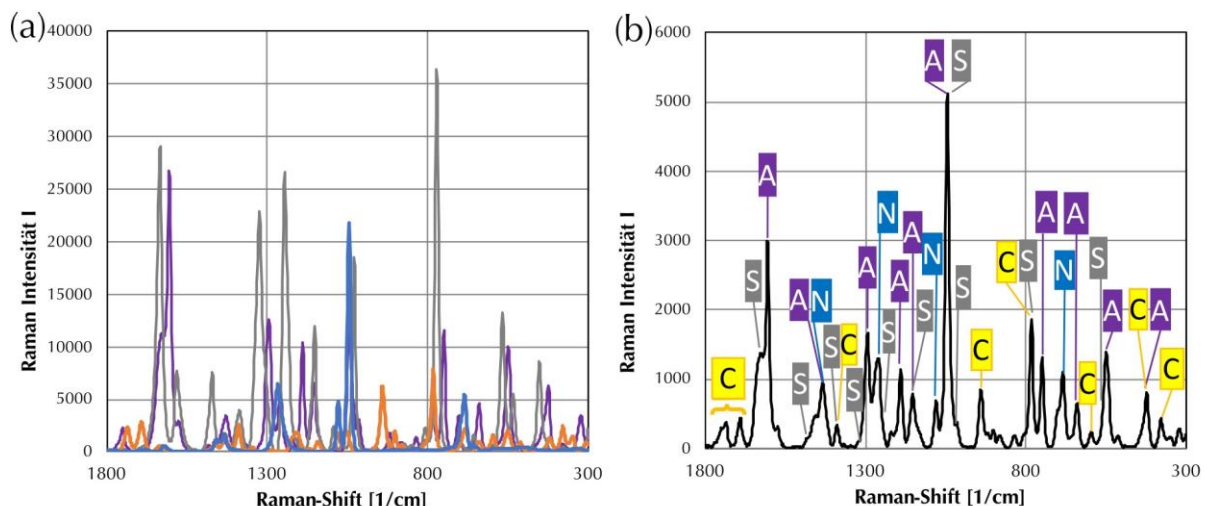


Abb. 59: Raman-Rohspektren der (a) Rohmaterialien ASS (lila), SaS (grau), CS (gelb), cNaBi (blau) und (b) der Brausetablette mit Peakzuordnung: ASS- (A, lila), CS- (C, gelb), SaS- (S, grau) und cNaBi (N, blau)

Deshalb wurden Peaks ausreichender spektraler Selektion dickgedruckt markiert (Tab. 23). Zudem finden sich dort auch genauere Bemerkungen zu vorhandenen Überlagerungen. Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, dass genug spezifische Banden auftraten, die Modellerstellungen ermöglichten. Schon in der Literatur sind z. B. quantitative Modelle, die den ASS Gehalt und den Gehalt von Acetaminophen (Paracetamol) in Tabletten zuverlässig

bestimmen konnten, zu finden [205]. Darüber hinaus gibt es eine Studie, die eine qualitative Interpretation der Degradation zulässt [12]. Positivbeispiele zur SaS-Quantifizierung waren jedoch erst nach Pulverisierung des Formkörpers zu finden [82].

Tab. 23: Typische Molekülschwingungen der Ausgangssubstanzen ASS, SaS, CS und cNaBi mit Bemerkungen zu Überlagerungen. (Dick: keine Überlagerungen mit anderen Inhaltsstoffen, HP: Hauptpeak)

Acetylsalicylsäure (ASS)	
Untersuchte Bereiche	ca. 424 cm <sup>-1</sup>   <b>550 cm<sup>-1</sup></b>   <b>640 cm<sup>-1</sup></b>   <b>750 cm<sup>-1</sup></b>   1044 cm <sup>-1</sup>   1154 cm <sup>-1</sup>   <b>1190 cm<sup>-1</sup></b>   <b>1294 cm<sup>-1</sup></b>   1432 cm <sup>-1</sup>   <b>1606 cm<sup>-1</sup></b> (HP)
Bemerkungen	424 cm <sup>-1</sup>   leichte Überlagerung mit CS (bedingte Anwendung möglich) 1044 cm <sup>-1</sup>   starke Überlagerung mit cNaBi (keine Anwendung möglich) 1154 cm <sup>-1</sup>   Überlagerung SaS-Peak (nur Anwendung möglich, wenn kein SaS vorliegt) 1432 cm <sup>-1</sup>   leichte Überlagerung mit cNaBi
Salicylsäure (SaS)	
Untersuchte Bereiche	ca. 452 cm <sup>-1</sup>   566 cm <sup>-1</sup>   772 cm <sup>-1</sup> (HP)   <b>1030 cm<sup>-1</sup></b>   1154 cm <sup>-1</sup>   <b>1246 cm<sup>-1</sup></b>   <b>1324 cm<sup>-1</sup></b>   1388 cm <sup>-1</sup>   <b>1472 cm<sup>-1</sup></b>   1580 cm <sup>-1</sup>   <b>1634 cm<sup>-1</sup></b>
Bemerkungen	772 cm <sup>-1</sup> (HP)   leichte Überlagerung mit CS-Peak (bedingte Anwendung möglich) 1154 cm <sup>-1</sup>   starke Überlagerung mit ASS (keine Anwendung möglich) 1388 cm <sup>-1</sup>   Überlagerung mit CS (keine Anwendung möglich) 1580 cm <sup>-1</sup>   minimale Überlagerung mit ASS
Citronensäure (CS)	
Untersuchte Bereiche	ca. <b>380 cm<sup>-1</sup></b>   784 cm <sup>-1</sup> (HP)   <b>942 cm<sup>-1</sup></b>   1388 cm <sup>-1</sup>   <b>2992 - 2960 cm<sup>-1</sup></b>
Bemerkungen	784 cm <sup>-1</sup> (HP)   leichte Überlagerung mit SaS (nur Anwendung möglich, wenn kein SaS vorliegt) 1388 cm <sup>-1</sup>   Überlagerung mit SaS (nur Anwendung möglich, wenn kein SaS vorliegt)
Calciniertes Natriumhydrogencarbonat (cNaBi)	
Untersuchte Bereiche	ca. 684 cm <sup>-1</sup>   1046 cm <sup>-1</sup> (HP)   1078 cm <sup>-1</sup>   <b>1268 cm<sup>-1</sup></b>   1434 cm <sup>-1</sup>
Bemerkungen	684 cm <sup>-1</sup>   evtl. leichte Überlagerung mit CS (bedingte Anwendung möglich) 1046 cm <sup>-1</sup>   starke Überlagerung mit ASS (keine Anwendung möglich) 1078 cm <sup>-1</sup> (HP)   evtl. leichte Überlagerung mit CS (bedingte Anwendung möglich) 1432 cm <sup>-1</sup>   Überlagerung mit ASS (keine Anwendung möglich)

Tab. 24: Modell- und Qualitätsparameter der Raman-Gehaltsmodelle (ASS, SaS, CS, cNaBi)

Raman: Gehaltsmodelle												
Modell	Bereich [cm <sup>-1</sup> ]	DVV	PC	Kalibrierung					Prediction			
				erkl. Varianz [%]	R <sup>2</sup>	RMSEC [mg/%]	Slope	Off-set	R <sup>2</sup>	RMSEP [mg/%]	Slope	Off-set
<b>Gehalt: ASS (SaS unberücksichtigt)</b>												
R_ASS1	1206 - 1174	SNV + 1st Der	4	31,853	0,319	18,720	0,319	99,722	0,471	16,046	0,430	82,002
R_ASS2	1288 - 1302	SNV	5	25,777	0,258	19,537	0,258	108,614	0,237	19,277	0,266	104,730
<b>Gehalt: SaS</b>												
R_SaS1	1314 - 1348	SNV + 1st Der	1	40,307	0,403	4,740	0,403	5,573	0,039	5,643	0,431	4,812
R_SaS2	1620 - 1632	SNV + 1st Der	2	40,576	0,406	4,729	0,406	5,249	0,332	4,704	0,612	2,727
<b>Gehalt: CS</b>												
R_CS1	768 - 792	SNV	2	40,191	0,402	59,896	0,402	283,255	0,109	70,753	0,397	286,103
R_CS2	926 - 960	SNV + 1st Der	3	45,981	0,460	56,923	0,460	255,833	0,053	72,915	0,330	324,339
<b>Gehalt: cNaBi</b>												
R_cNaBi1	1424 - 1446	SNV	2	47,415	0,474	63,421	0,474	404,411	0,341	79,686	0,365	485,035
R_cNaBi2	1256 - 1272	SNV + 2nd Der	4	39,496	0,395	68,029	0,395	465,307	0,574	64,037	0,638	289,451

In den folgenden Gehaltsmodellen wurden jeweils 91 Kalibrierproben und 45 Validierproben integriert. Alle zuvor beschriebenen Bereiche wurden mit diversen DVV angepasst und geprüft. Eine Auswahl von Modellen mit den besten erzielten Korrelationen und geringsten Standardfehlern ist in Tab. 24 dargestellt. Deutlich zu sehen ist, dass alle Modelle mangelhafte Qualitäten aufwiesen. Bei Weitem konnte in keinem Gehaltsmodell ein Bestimmtheitsmaß von  $R^2 > 0,9$  erreicht werden. Die Standardfehler waren unzureichend. Ebenfalls deuteten die Steigung und der Offset auf misslungene Modelle hin. In der Vorhersage von Modell R\_cNaBi2 konnte zwar ein  $R^2 = 0,574$  erzielt werden, dieser ließ sich aber mit der Unsicherheit der Aufnahme nur weniger Proben begründen und demonstrierte keinerlei Robustheit. Alle Vorhersagen unabhängiger Proben bestätigten die unzureichende Routinefähigkeit und lehnten einen praktischen Einsatz dringlich ab. Im Anbetracht dieser Ergebnisse wurde auf weitere Modellbeschreibung verzichtet. Auch die SNK- und pH-Modelle zeigten unzufriedenstellende Ergebnisse auf (Daten nicht gezeigt). Dies wurden wegen der mangelhaften Gehaltsbestimmungen des Arznei- und der Hilfsstoffe erwartet. Deshalb wird an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen.

Tab. 25: Modell- und Qualitätsparameter der physikalischen Raman-Modelle (Bruchfestigkeit & Auflösezeit)

Raman: Bruchfestigkeit und Auflösezeit (CV)												
Modell	Bereich [cm <sup>-1</sup> ]	DVV	PC	Kalibrierung					Validierung			
				erkl. Varianz [%]	R <sup>2</sup>	RMSEC [N/s]	Slope	Off-set	R <sup>2</sup>	RMSEV [N/s]	Slope	Off-set
<b>Bruchfestigkeit</b>												
R_BF1	Komplettes Spektrum	---	4	72,783	0,728	17,226	0,728	15,336	0,457	24,569	0,547	25,069
<b>Auflösezeit</b>												
R_AZ1	Komplettes Spektrum	---	5	65,340	0,653	16,851	0,653	17,605	0,583	19,143	0,604	20,165

Nach diesen Ergebnissen wurde zunächst anhand von CV geprüft, ob wenigstens physikalische Parameter mittels Raman bestimmt werden konnten (Tab. 25). Auch hier wurden, ähnlich wie bei der NIR-Spektroskopie, keine DVV angewandt (wegen deutlichen Informationsverlusten) [76]. Da bei den vorliegenden Spektren nur multiplikative Basislinienverschiebungen vorhanden waren und die physikalische Information – auch in Form von Peakhöhen vorliegen konnte [76] – wurde zur Modellerstellung zunächst das komplette Spektrum verwendet. Hier konnten keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden. Auch bei der Auswahl einzelner Bereiche bzw. Peaks wurde das Ergebnis nicht besser (Daten nicht gezeigt). Somit wurde schon auf spektraler Ebene deutlich, dass zwar Variationen vorlagen, diese aber nicht mit den Eigenschaften der Bruchfestigkeit und Auflösezeit in Zusammenhang gebracht werden

konnten. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde auch eine Porositätsquantifizierung ausgeschlossen. In der Literatur gibt es jedoch viele Positivbeispiele, wie beispielsweise unter Heigl et al., bei welchen eine Abschwächung des Raman-Streusignales bei zunehmender Verdichtungskraft vernommen werden konnte [76]. In dieser Publikation wurde schnell deutlich, dass sich entgegen den Positivergebnissen der Literatur die Raman-Spektroskopie nicht zur Bestimmung chemischer und physikalischer CQAs von Brausetabletten eignete. Die Hintergründe zeigten sich mannigfaltig. Erstens wurden nur sechs Spektren der Brausetablette aufgenommen, da eine Mehraufnahme routinemäßig nicht durchführbar wäre. Optimal wäre eine Raman-Rasterung gewesen, damit die komplette Oberfläche registriert werden konnte. Zweitens wurden die Tabletten nicht in einer separaten Halterung gemessen, sondern manuell vor der Lochblende festgehalten. Durch den nicht-reproduzierbaren händischen Druck traten wahrscheinlich Lichtstreuungseffekte auf. Drittens konnten, durch die Aufnahme in Reflexion vorhandene Inhomogenitäten nicht registriert werden. Dazu würden sich beispielsweise Transmissionsmessungen besser eignen. Alles in allem wird die Verwendung der in diesem Teil beschriebenen Raman-Modelle nicht empfohlen und bedarf weiterer Optimierungsarbeit, z. B. in der Probenhandhabung.

## 4 Zusammenfassung

Der erste Teil dieser Arbeit, in welchem ein Vergleich der Verarbeitung unterschiedlicher Basenkomponenten vorgenommen wurde, demonstrierte deutliche Unterschiede zwischen mittels Vacuum-Mixer-Dryer calciniertem Natriumhydrogencarbonat und binär eingewogenen Gemischen aus Natriumhydrogencarbonat und Natriumcarbonat. Starke Differenzen bestanden vor allem in den Fließeigenschaften und bei den Partikelgrößenverteilungen. Bei stärker calcinierten Materialien wurden deutliche Adhärenzzunahmen und ein Partikelgrößenwachstum deutlich. Binäre Mixturen wiesen homogenere und verbesserte Fließeigenschaften auf, zeigten jedoch Entmischungstendenzen. Durch den hohen Feinanteil wurden auch teilweise diskontinuierliche Tablettierungen und daraus resultierend Oberflächenveränderungen der Tabletten festgestellt. In der Stabilitätsstudie verzeichneten die mit calciniertem Material verarbeiteten Tabletten bei hohen Gehältern ( $\geq 90\%$ ) starkes Puffing und schlechte Stabilitäten (Salicylsäureentstehung). Bei niedrigeren Gehältern ( $< 80\%$ ) trat vermehrt das Kondensationsprodukt Acetylsalicylsäure auf. Tabletten, die binäre Gemische als Basenkomponente verwendeten zeigten nur moderates Puffing und niedrigere Acetylsalicylsäure-Anteile über den Beobachtungszeitraum. Insgesamt wurde bei beiden Herstellverfahren ein Stabilitätsoptimum bei ca. 80 – 85 % Natriumhydrogencarbonat verzeichnet. Dennoch wurde in Studien, die nicht Gegenstand dieser Arbeit waren, bei der Wirbelschichtgranulator-Calcinierung im Vergleich zur Vacuum-Mixer-Dryer-Calcinierung schon bei 85 – 90 % Natriumhydrogencarbonat ausreichend stabile Formkörper erzielt. Diese spiegeln auch die festgelegte Spezifikationsgrenze für Wirbelschichtgranulator-Chargen wider.

Um diese Spezifikationsgrenzen auch im Routineprozess zu gewährleisten, wurden im zweiten Teil multivariate At-Line Methoden entwickelt. Ein Vergleich der Referenzanalytik zwischen einer Salzsäuretitration und einer Thermogravimetrischen Analyse fiel wegen präziserer Analysenergebnisse zugunsten der Thermogravimetrie aus. Daraufhin wurden Einflüsse auf das calcinierte Pulver und die Messung wie Partikelgröße, Standzeit, optische Dichte und Temperatur geprüft. Die Verwendung von spektralen Datenvorverarbeitungen und einer einheitlichen Probenhandhabung wird vorgeschlagen, um nicht-gewollte Einflüsse zu minimieren. Im Anschluss wurden chemometrische NIR- und Raman-Modelle entwickelt. Zwar erzielten die NIR-Modelle nur Ergebnisse moderater Qualität, aber die Raman-Modelle zeigten ausgezeichnete Leistungsattribute in der Vorhersage von unabhängig aufgenommenen Proben. Beispielsweise lieferte das Modell At-RKE1 einen Root Mean Square Error of



Prediction von 0,578 % und ein Bestimmtheitsmaß von 0,979 bei nahezu optimalen Regressionsparametern.

Wegen der Benefits von In-Line Messungen wurden im dritten Teil Master-Modelle auf In-Line Equipment (Glasfasersondenmessung am Wirbelschichtgranulator) übertragen. Dabei konnte die Reverse Piecewise Direct Standardisation des übertragenen Raman At-RKE1 Modells in der statistischen Überprüfung einen erfolgreichen Transfer belegen. Diese reverse Standardisierung hat den Vorteil, dass die neu erstellten Transfermodelle direkt im Routineprozess für weitere Analysen angewendet werden können. Mit den NIR-Modellen wurde kein erfolgreicher Übertrag erreicht. Das qualitativ beste Transferverfahren im NIR-Bereich war das Model Updating mit einem Transferset von 100 %. Der Fehlschlag konnte mit einer geringen Master-Modellgüte, aber auch mit dem kleinen Vorhersageset in Zusammenhang gebracht werden. Darüber hinaus waren deutliche Steigerungen der Robustheit bei der NIR In-Line Neukalibrierung im Vergleich zu den At-Line Methoden möglich (2-Hauptkomponenten-Modell des Modells In-NE3). Die Raman-Methoden erzielten auch bei Neukalibrierungen hervorragende Ergebnisse.

Insgesamt zeigten diese beiden Versuchsteile (Methodenerstellung und -transfer) das starke Potential der Raman-Spektroskopie zur Begutachtung des Reaktionsfortschrittes der Calcinierungsreaktion. Sie sollte einem NIR-Verfahren vorgezogen werden.

Um die Leistungsstärke beider Instrumente auch an anderen Formulierungen zu prüfen, wurde das Calcinat mit weiteren Inhaltsstoffen zu einer Brausetablette verpresst und versucht, chemometrisch Qualitätsattribute zu bestimmen. Hier konnte die NIR-Spektroskopie robuste Gehalts-Modelle zur Bestimmung von Acetylsalicylsäure, Citronensäure und Calcinat liefern. Auch die Säureneutralisationskapazität und der pH-Wert, die natürlich von den verarbeiteten Hilfsstoffen und vom Arzneistoff abhängig waren, konnten multivariat bestimmt werden. Des Weiteren liefert die Basislinienverschiebung auch die Möglichkeit, physikalische Parameter wie etwa die Auflösezeit mit einem Root Mean Square Error of Prediction von ca. 5 s nicht-destruktiv zu ermitteln. Dies wurde bei Brausetabletten in der Literatur noch nicht beschrieben. Leider wurden nur unzureichende Regressionen mittels Raman-Spektroskopie auf Grund einer nicht-reproduzierbaren Probenhandhabung erreicht.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Process-Analytical-Technology-Methoden sind für die pharmazeutischen Industrien weitreichend einsetzbar. Durch Ersatz herkömmlicher Analysen können Ressourcen wie Material und Zeit eingespart und Handhabungsfehler vielschrittiger Methoden vermieden werden. Spektroskopische Implementierungen dieser Art ermöglichen bekanntlich eine Sicherung der Produktqualität und erleichtern die Freigabe von Arzneiformen [20,22,23].

## 5 Ausblick

Um an der in dieser Arbeit durchgeführten Stabilitäts- und Einsatzstoffstudie anzuknüpfen, sollte die Partikelgrößenverteilung der binären Gemische durch Mahlung und Siebung des NaCa oder des calcinierten Materials angeglichen werden. Damit können etwaige negative Entmischungseignisse ausgeschlossen werden. Weitere vergleichende Studien mit WSG-Calcinat würden wahrscheinlich andere Qualitätseigenschaften (wegen der Vermeidung von Wärmewiderständen [10]) im Vergleich zum VMD-Calcinat aufzeigen. Eine weitere Untersuchung im Bereich von 90 – 85 % mit kleineren Gehaltsstufen (von ca. 1 %) wäre zur umfänglicheren Aufklärung sinnvoll, da in dieser Arbeit sehr große Unterschiede zwischen dem 90 % und dem 85 % Calcinat verzeichnet wurden. Es wird auf Grund der Ergebnisse vermutet, dass in diesem Bereich der optimale Calciniierungsgrad für stabile Brausetabletten liegt.

Zudem wäre es wichtig, die At- und In-Line Modelle bzw. die Transfermodelle der Calciniierungsreaktion üppig mit weiteren Proben zur Erhöhung der Robustheit zu expandieren. Auch die Entwicklung von Quant-1-Modellen könnte bei der At-Line Bestimmung zu weiteren Benefits führen. Zur umfänglichen Beschreibung würde es sich auch empfehlen, eine Struktur- bzw. Mappinganalyse der Oberfläche zur Untersuchung auf etwaige Zwischenprodukte der Calciniierung (z. B. Trona oder Wegscheiderite) durchzuführen. Diese Substanzen könnten einen erheblichen Einfluss auf die Modelle, aber auch auf die Qualitätsparameter von Brausetabletten nehmen. Da schon deutlich wurde, dass es Unterschiede in der Stabilität zwischen den Calciniierungsverfahren an sich geben kann, sollten auch andere Reaktionsmöglichkeiten geprüft werden. Dazu können beispielsweise Mikrowellenapparaturen oder infrarotgestützte, aber auch kontinuierliche Prozesse (wie z. B. Drehrohröfen) in Betracht gezogen werden. Unter Kostenaspekten sollten aber auch Verkürzungen der Calciniierung und die Notwendigkeit einer industriell durchgeführten Sekundärtrocknung vor Weiterverarbeitung diskutiert werden.

Weiterführende Studien, die an den Versuchsteil 3.7 anknüpfen, könnten quantitative Analysen der an den Patienten abgabefertigen Blister prüfen. Außerdem findet sich in der Literatur verstärkt der Hinweis, dass sich Transmissionsmessungen z. B. hervorragend zur Bestimmung von Auflöseseigenschaften eignen, da diese den kompletten Formkörper vermessen [72]. Deshalb sollten auch Transmissionsaufnahmen an Tabletten durchgeführt werden. Darüber hinaus wäre es auch spannend zu prüfen, ob viele At-Line Modelle auch der Analyse einer andersgeformten, aber gleich zusammengesetzten Brausetablette standhalten. Vielleicht

können dazu auch Transfermethoden verwendet werden. Da das Potential der Raman-Spektroskopie bei der Tablettenmessung in dieser Studie nicht deutlich wurde, wird empfohlen die Analyse mit verbesserter Probenhandhabung und unter Mapping/Raster-Methoden zu wiederholen. Damit können händische Partikelwerk-kompressionen vermieden werden. Daher sollte mit einem Tablettenhalter gearbeitet werden, um etwaige Lichtstreuungseffekte zu minimieren. Des Weiteren sollten auch Versuche anhand der verwendeten spektroskopischen Verfahren für weitere Qualitätsparameter von Brausetabletten, wie Homogenität, Feuchte oder Reinheit arrangiert werden.

Insgesamt sollten natürlich auch PAT-Analysen an weiteren Produkten und Formulierungen durchgeführt werden, damit der nasschemische Prüfaufwand in der pharmazeutischen Industrie weiter reduziert werden kann.

## 6 Summary

The first part of this work, which compared the processing of different base materials, demonstrated clear differences between sodium hydrogen carbonate calcined by vacuum mixer-dryer and binary weighed mixtures of sodium hydrogen carbonate and sodium carbonate. Strong variations were found especially in the flow properties and in the particle size distributions. For stronger calcined materials, significant increases in adherence and particle size growth were seen. Binary mixtures showed more homogeneous and improved flow properties, but revealed segregation tendencies. Due to the higher fines fraction, discontinuous tableting and resultant surface changes of the tablets were also noted in some cases. In the stability study, tablets processed with calcined material exhibited extensive puffing and poor stabilities (salicylic acid formation) at high contents ( $\geq 90\%$ ). At lower contents ( $< 80\%$ ), the condensation product acetylsalicylsalicylic acid occurred more rapidly. Tablets using binary mixtures as the base component had only moderate puffing and lower acetylsalicylsalicylic acid levels over the observation period. Overall, optimum stability was recorded at approximately 80 – 85 % sodium hydrogencarbonate for both methods of formulation. Despite this, in studies that were not the subject of this work, stable tablets were obtained with fluid bed granulator calcination compared to vacuum mixer-dryer calcination at 85 – 90 % sodium hydrogencarbonate. This is the defined specification limit for fluid bed granulator batches.

To enable monitoring the progress of the calcination during the process, multivariate at-line methods were developed in the second part. A comparison of the reference analysis between a hydrochloric acid titration and a thermogravimetric analysis showed more precise thermogravimetric results. Thereafter, influences on the calcined powder and the measurement such as particle size, shelf life, powder density and temperature were tested. There, the use of preprocessing operations and a standardized sample handling was suggested to minimize external influences. Chemometric Raman and NIR methods may have been developed afterwards. While the NIR methods yielded only moderate results, the Raman models nevertheless demonstrated excellent quality attributes in predicting independently recorded samples. For example, the At-RKE1 model provides a root mean square error of prediction of 0.578 % and a  $R^2$  value of 0.979 with near-optimal regression parameters.

Due to many benefits of in-line measurements, the master models were then transferred to in-line equipment (probe at fluid bed granulator) in the third part. Thereby, the reverse piecewise

direct standardisation of the transferred Raman At-RKE1 model may have shown a successful transfer in the statistical verification. The reverse piecewise direct standardization had the advantage that the newly created transfer models might be applied immediately and directly in the routine process for further analysis. No successful transfer was achieved in the NIR spectroscopy transfer. The most promising transfer method in NIR was the model updating with a transfer set of 100 %. The failure might be related to a low master model quality, but also to the small prediction set. However, distinct increases in robustness were possible with the in-line recalibration compared to the at-line methods (two latent variables model of the In-NE3 model). The recalibrations of the Raman methods also achieved excellent results.

All in all, these two parts of the experiment (method creation and transfer) demonstrated the strong potential of Raman spectroscopy for assessing the progress of the calcination reaction. Raman should be preferred over the NIR method in this case.

In order to test the performance of both instruments on other formulations, the calcinated sodium hydrogencarbonate was compressed with other ingredients to form an effervescent tablet and chemometric determination of quality attributes was attempted. Here, NIR spectroscopy provide robust content models for the determination of acetylsalicylic acid, citric acid and calcinated sodium hydrogen carbonate. Also, acid neutralization capacity and pH, which were naturally dependent on the excipients and the drug substance, can be determined multivariately. In addition, the baseline shift also provides the ability to determine non-destructively physical parameters such as dissolution time with a root mean square error of prediction of approx. 5 s. This has not yet been reported in the literature for effervescent tablets. Unfortunately, only inadequate regressions were obtained using Raman spectroscopy due to non-reproducible sample handling.

These results presented in this work are applicable to the pharmaceutical industries and demonstrate the wide-ranging application of process-analytical-technology-methods. By replacing conventional analyses, resources such as material and time can be saved and handling errors of multi-step methods can be avoided. Spectroscopic implementations of this type are known to enable product quality assurance and facilitate the release of dosage forms [20,22,23].

## 7 Anhang

### 7.1 Weitere Abbildungen

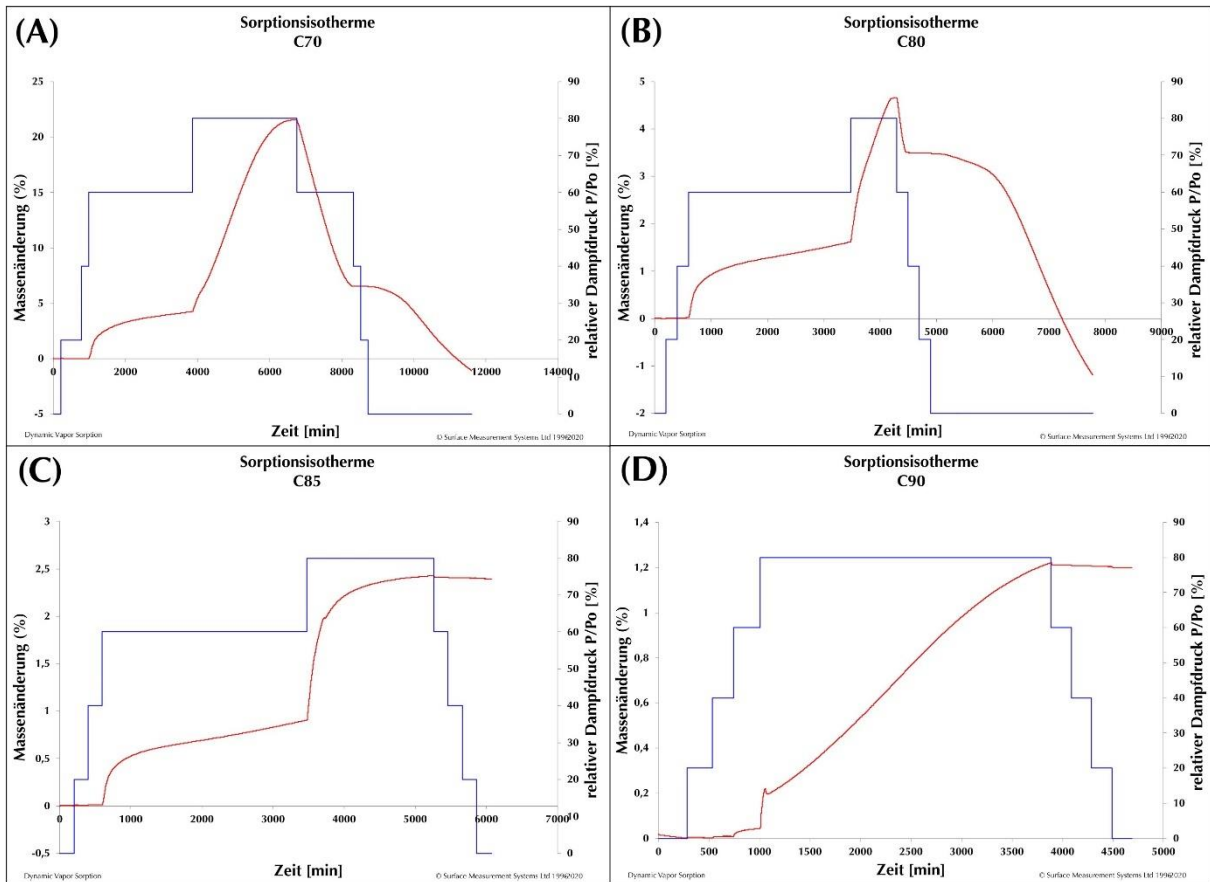


Abb. A-1: Sorptionsisothermen C70 (a), C80 (b), C85 (c) und C90 (d) (Legende: Rot: Massenänderung [%], blau: relativer Dampfdruck [%])

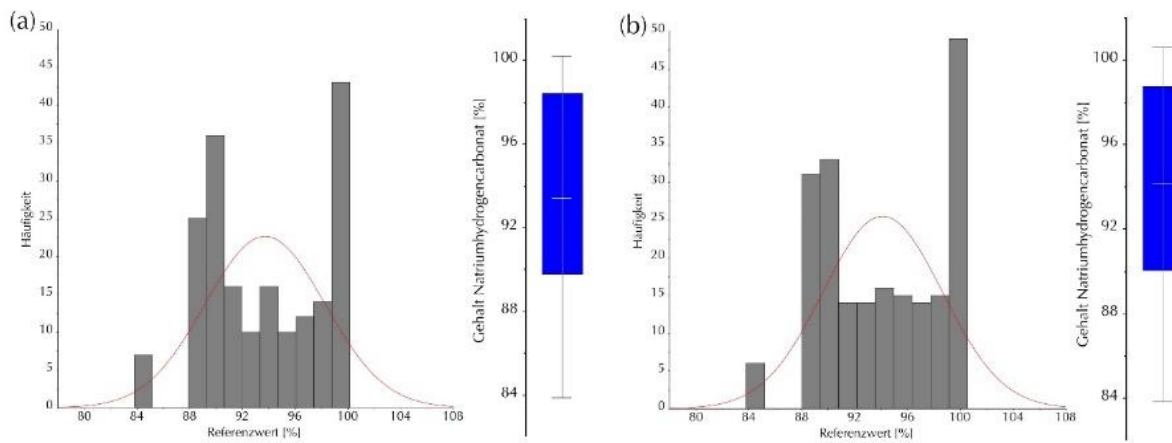


Abb. A-2: Histogramme und Boxplots der At-Line WSG+TS-Kalibrierungen der NIR- (a) und Raman-Modelle (b)

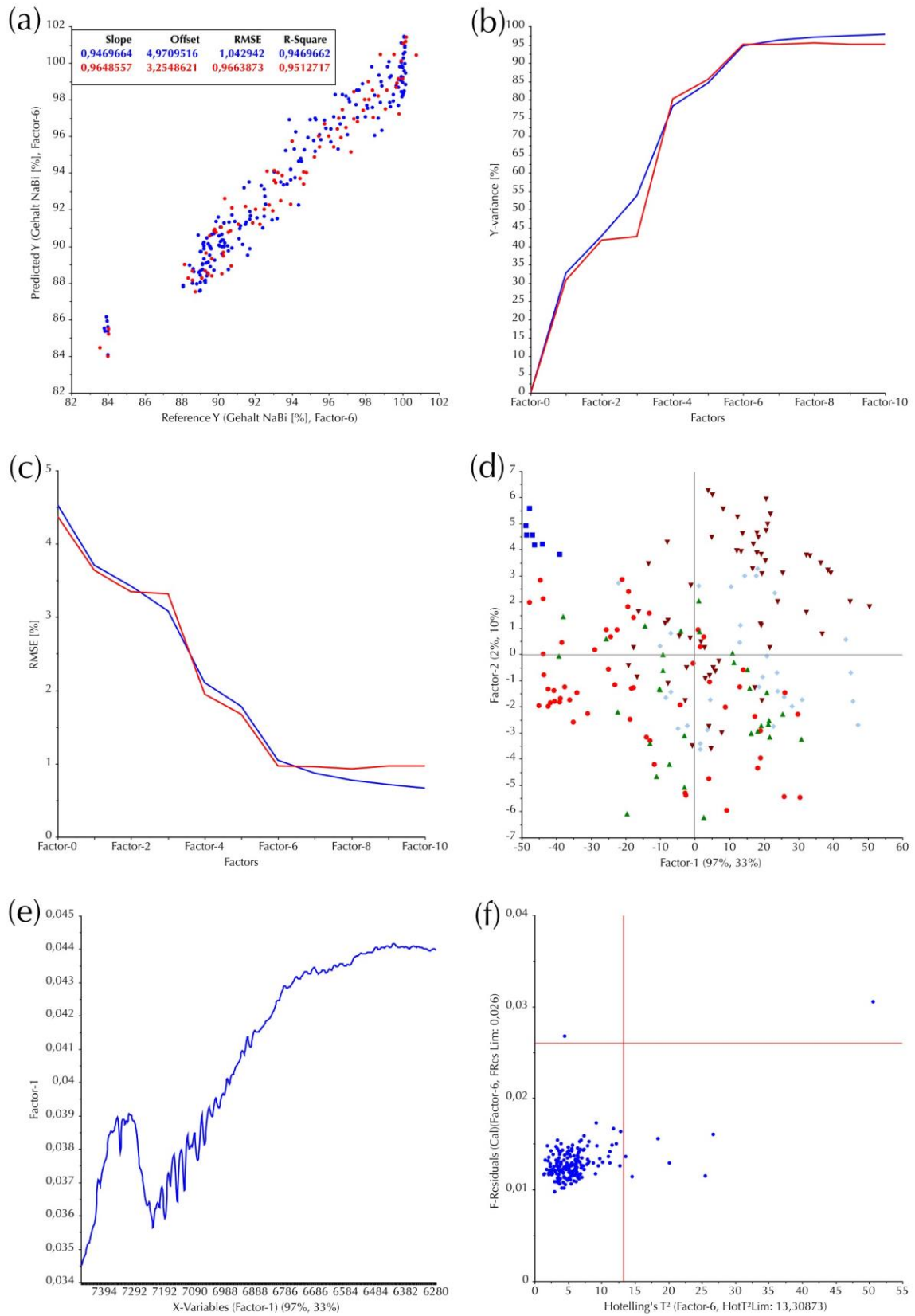


Abb. A-3: Detailgrafiken zum Modell At-NOE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 83,8 – 87,1 %, rot: 87,1 – 90,4 %, grün: 90,4 – 93,6 %, türkis: 93,6 – 96,9 %, braun: 96,9 – 100,2 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung



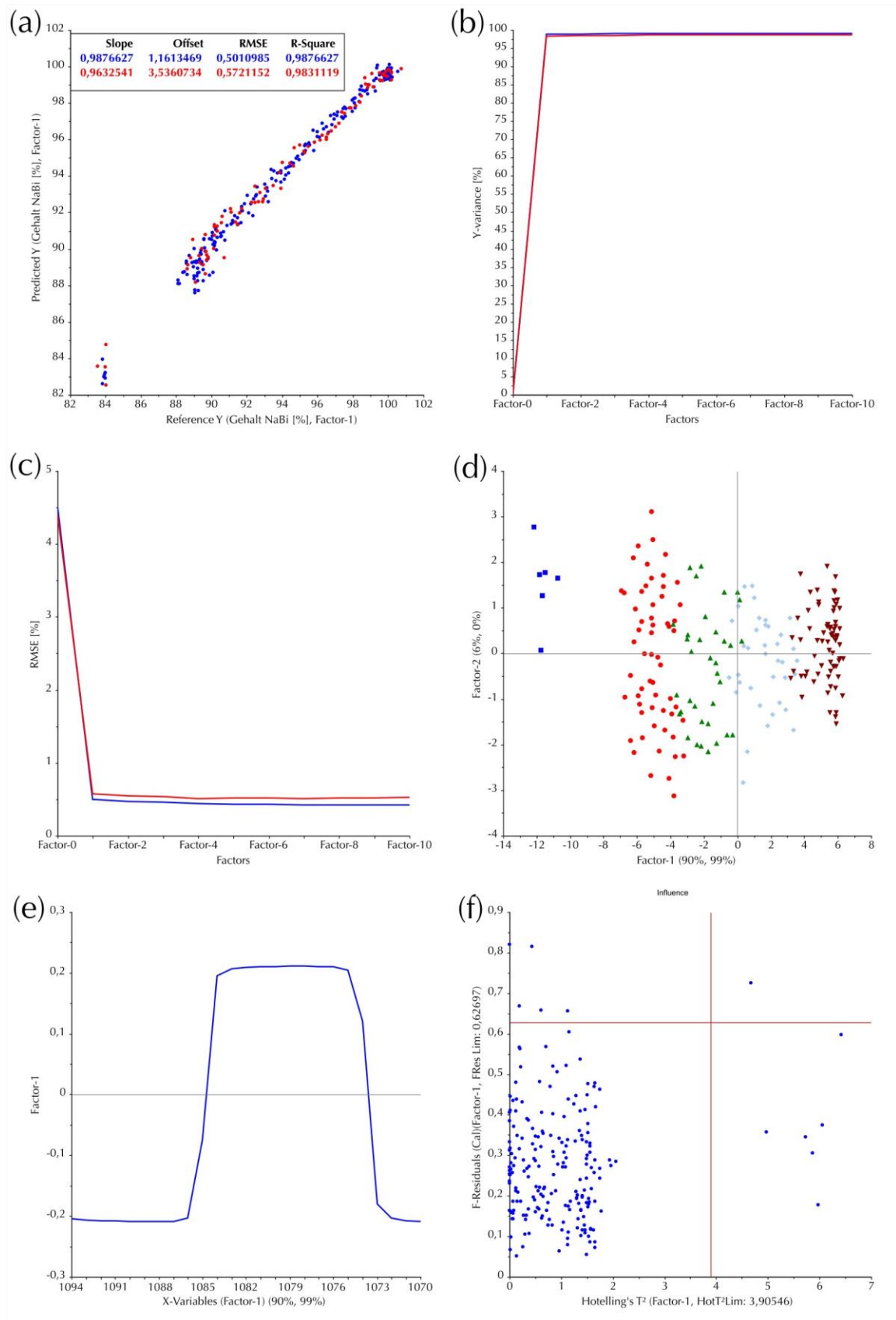


Abb. A-4: Detailgrafiken zum Modell At-ROE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 83,8 – 87,2 %, rot: 87,2 – 90,5 %, grün: 90,5 – 93,9 %, türkis: 93,9 – 97,2 %, braun: 96,9 – 100,6 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung

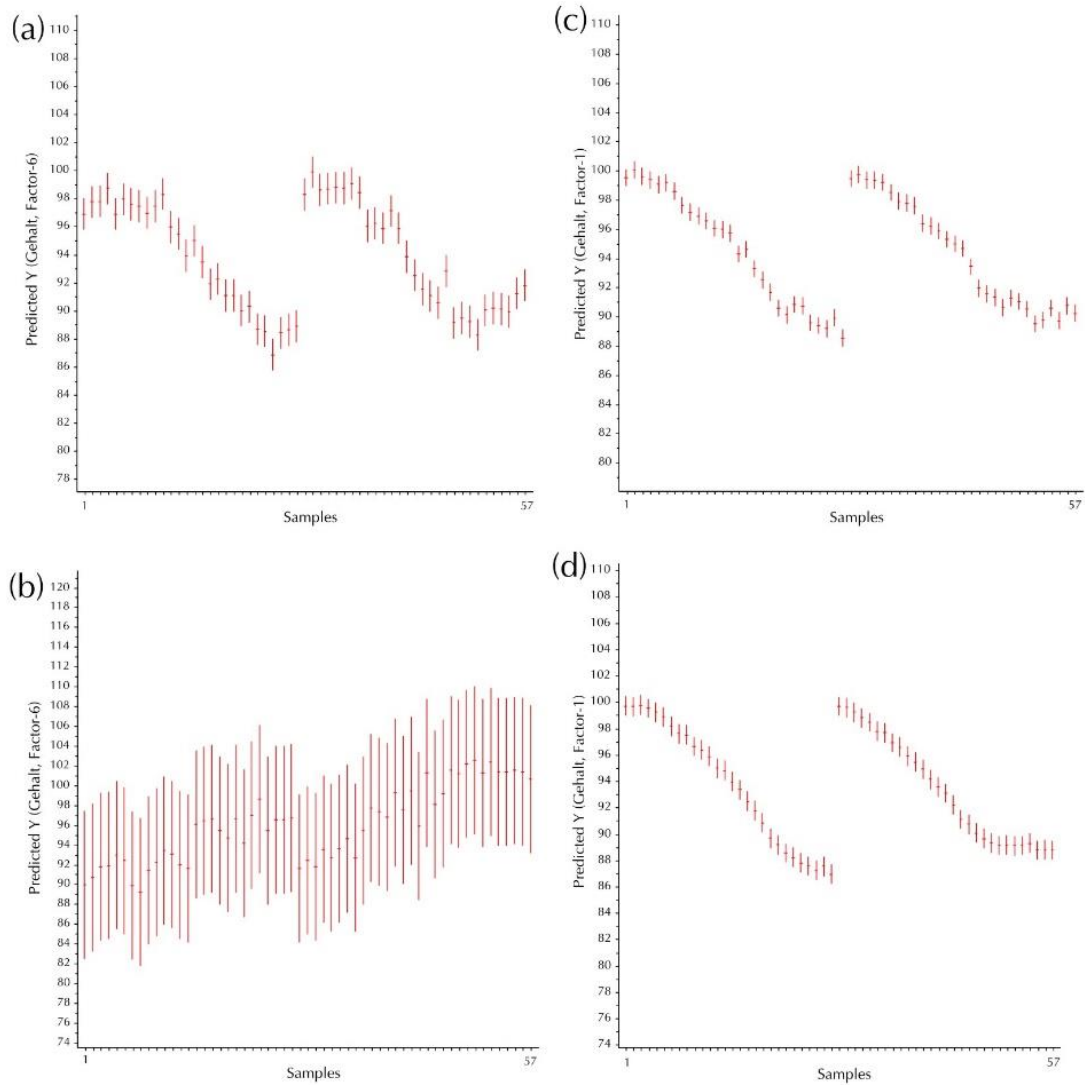


Abb. A-5: Vorhersageplots des DÜ der WSG- + TS-Modelle mit Einzeichnung der RMSE-Fehlerbalken (rot); (a) NIR At-Line, (b) NIR DÜ, (c) Raman At-Line, (d) Raman DÜ

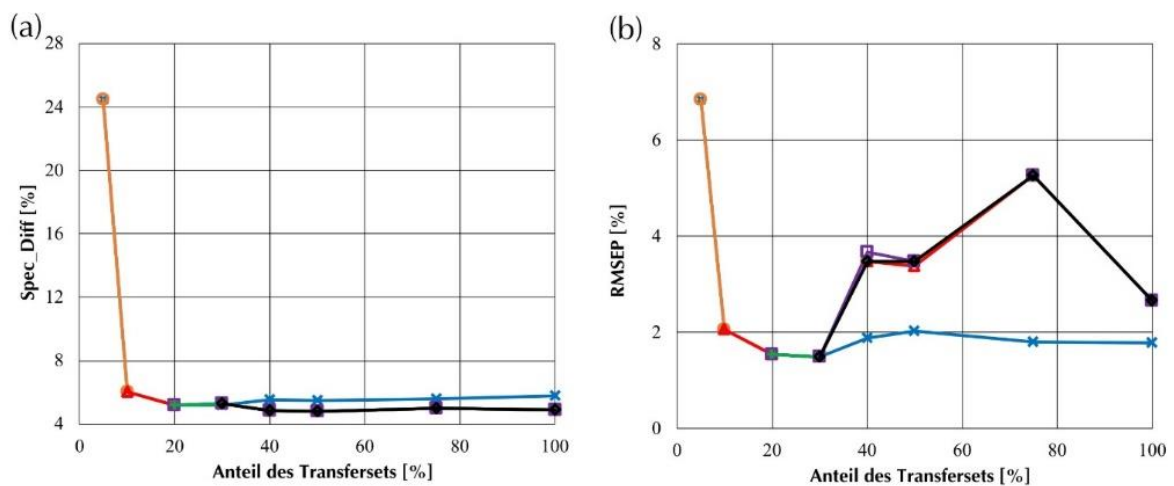


Abb. A-6: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der PDS der NIR WSG-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )

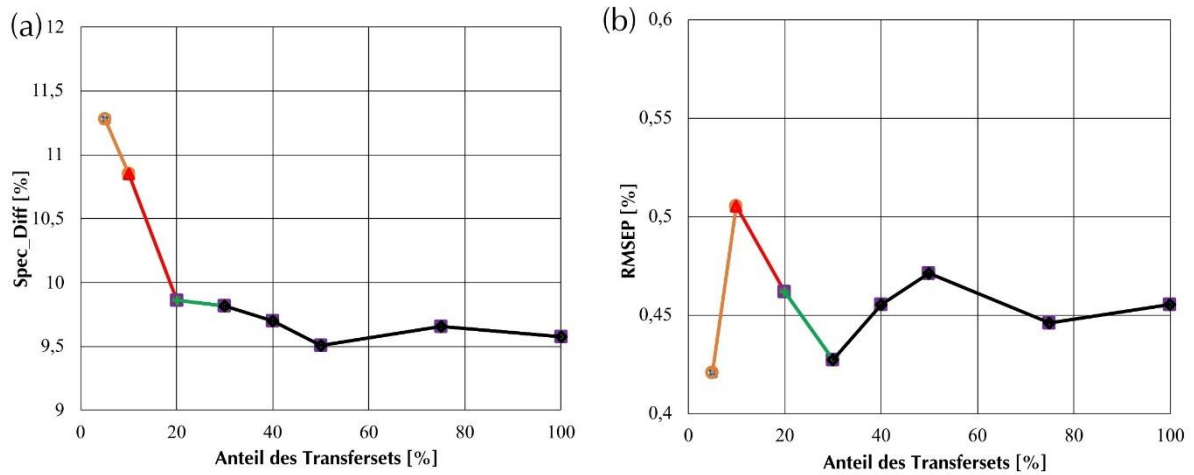


Abb. A-7: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der PDS der Raman WSG-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )

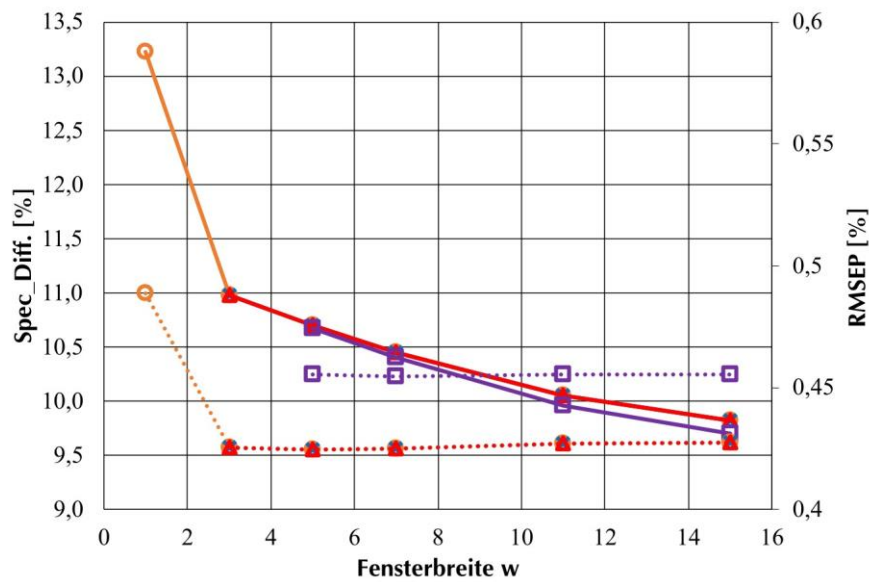


Abb. A-8: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der PDS der Raman WSG-Proben bei einem Transferset von 30 % (orange:  $k = 1$ , blau:  $k = 2$ , rot:  $k = 3$ , lila:  $k = 4$ )

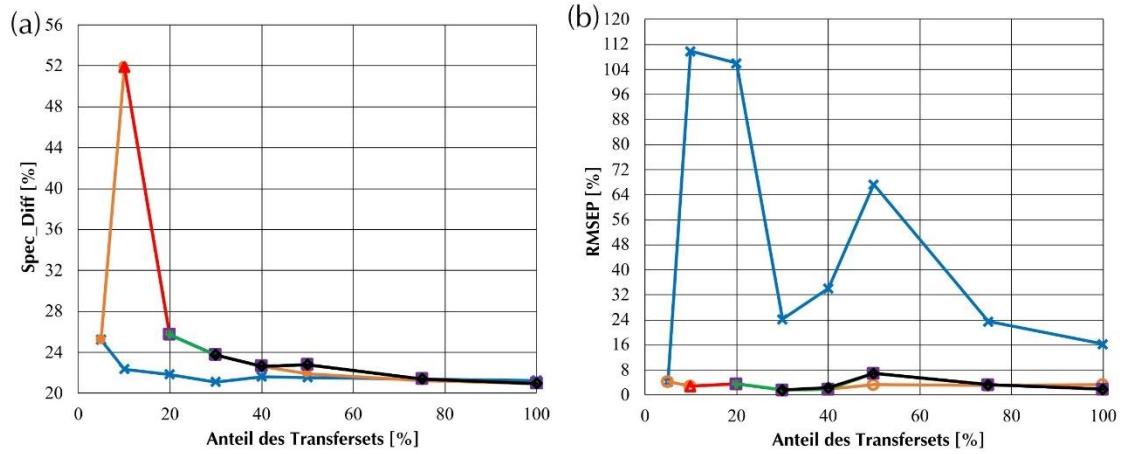


Abb. A-9: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der RPDS der NIR WSG-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )

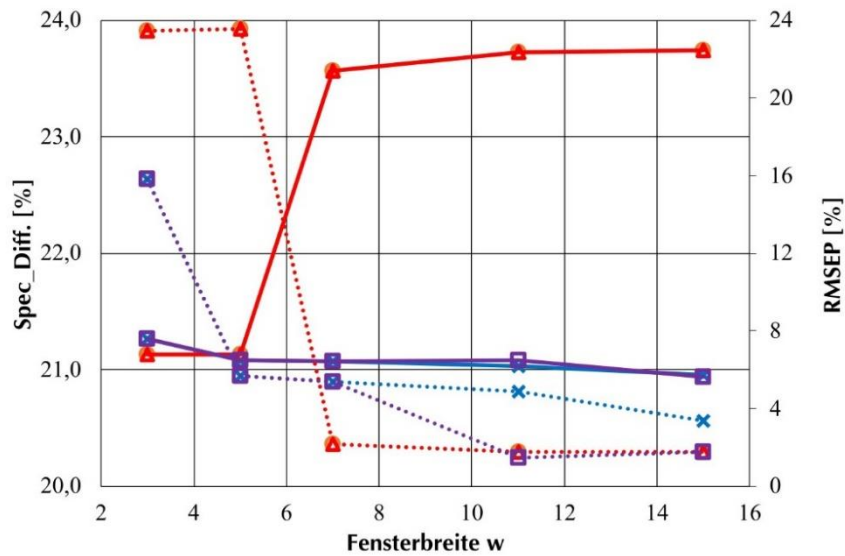


Abb. A-10: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der RPDS der NIR WSG-Proben (orange:  $k = 2$  und Transferset 30 %, blau:  $k = 2$  und Transferset 100 %, rot:  $k = 3$  und Transferset 30 %, lila:  $k = 3$  und Transferset 100 %)

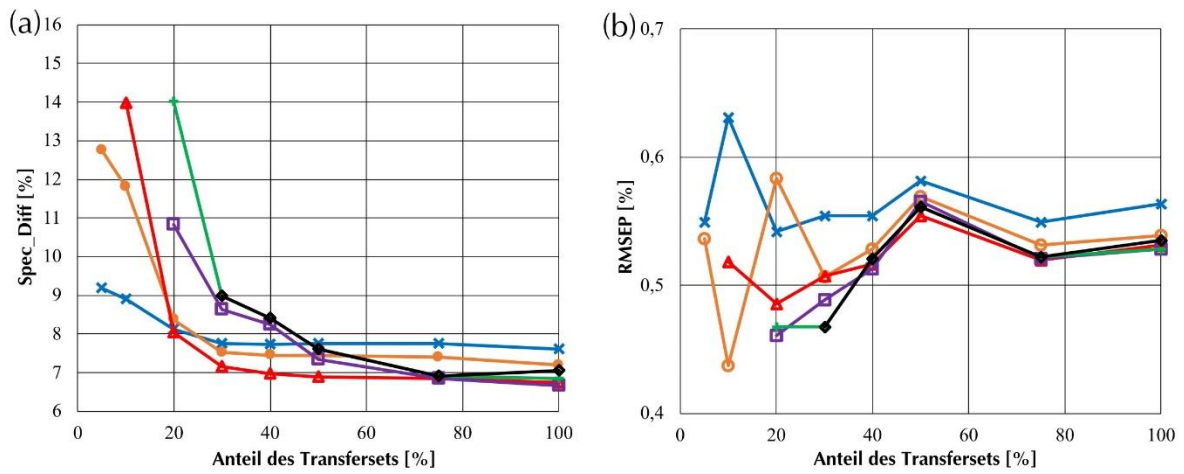


Abb. A-11: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der RPDS der Raman WSG-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )

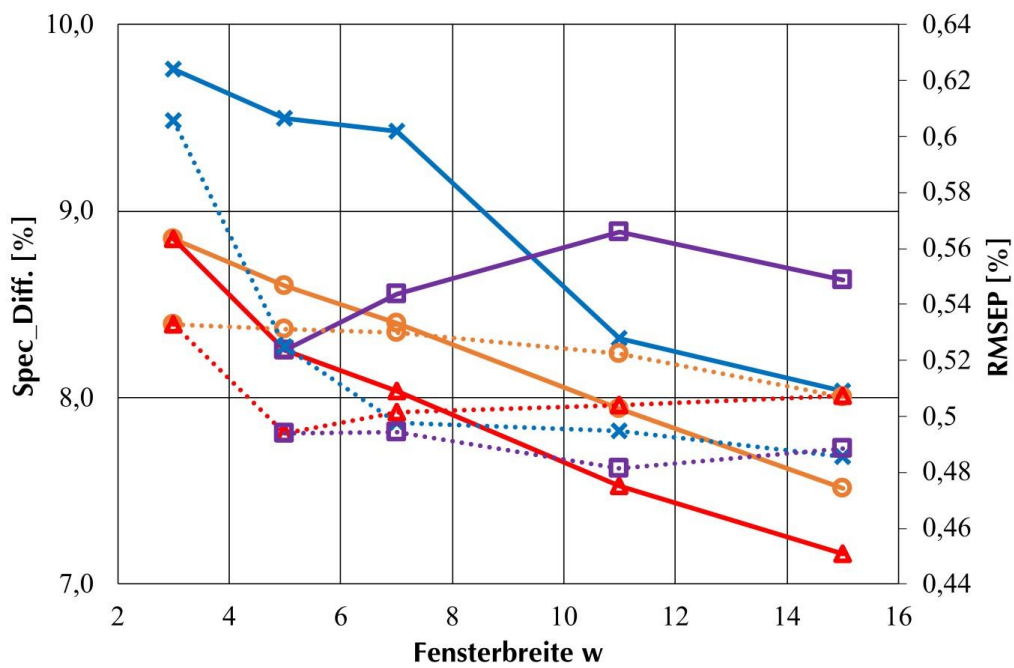


Abb. A-12: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der RPDS der Raman WSG-Proben (orange:  $k = 2$  und Transferset 30 %, blau:  $k = 2$  und Transferset 20 %, rot:  $k = 3$  und Transferset 30 %, lila:  $k = 5$  und Transferset 30 %)

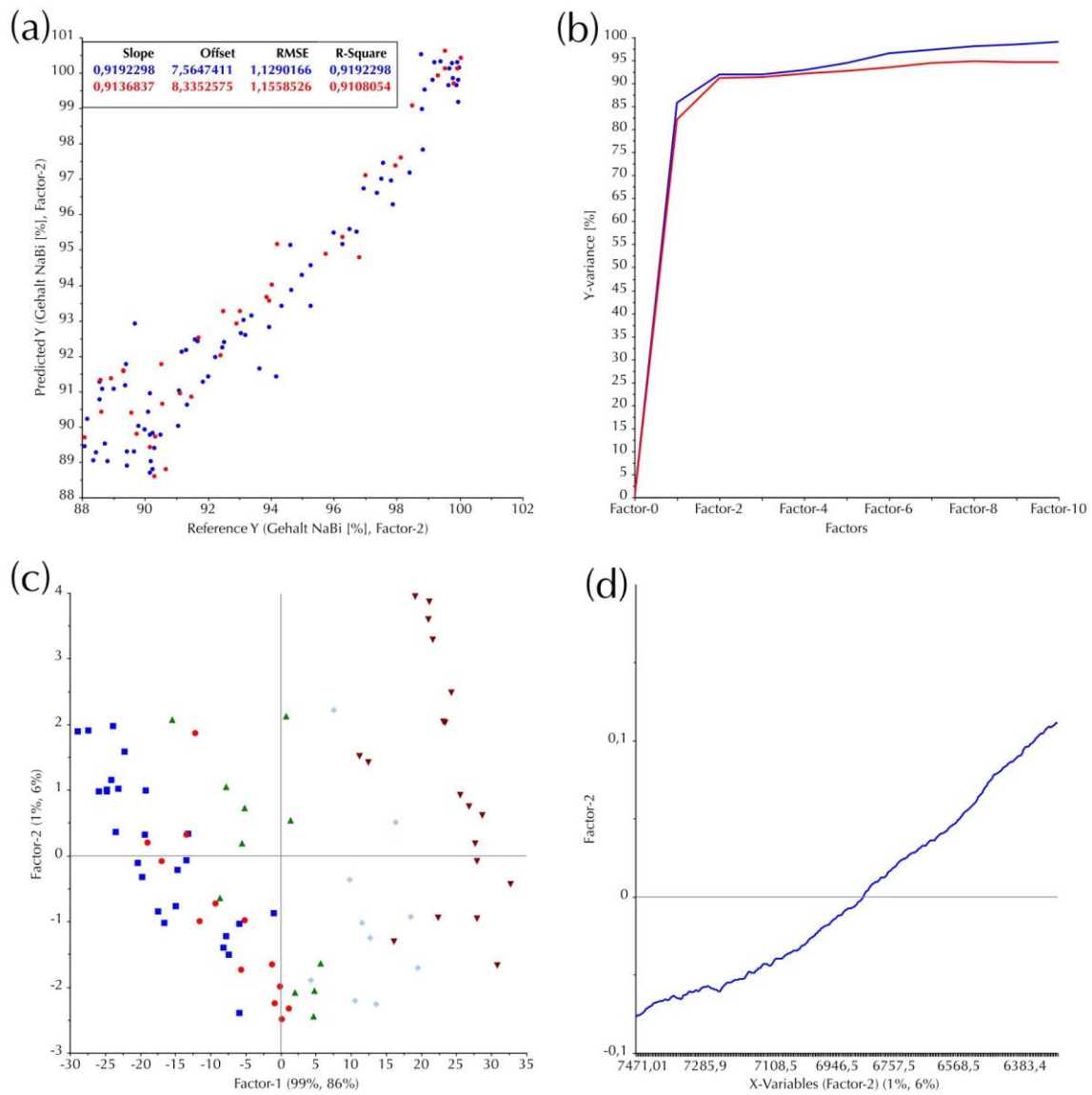


Abb. A-13: Detailgrafiken zum Modell In-NE3 (Neukalibrierung). (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 88,1 – 90,5 %, rot: 90,5 – 92,8 %, grün: 92,8 – 95,2 %, türkis 95,2 – 97,6 %, braun: 97,6 – 100,0 %); (d) PC-2-Loading-Plot

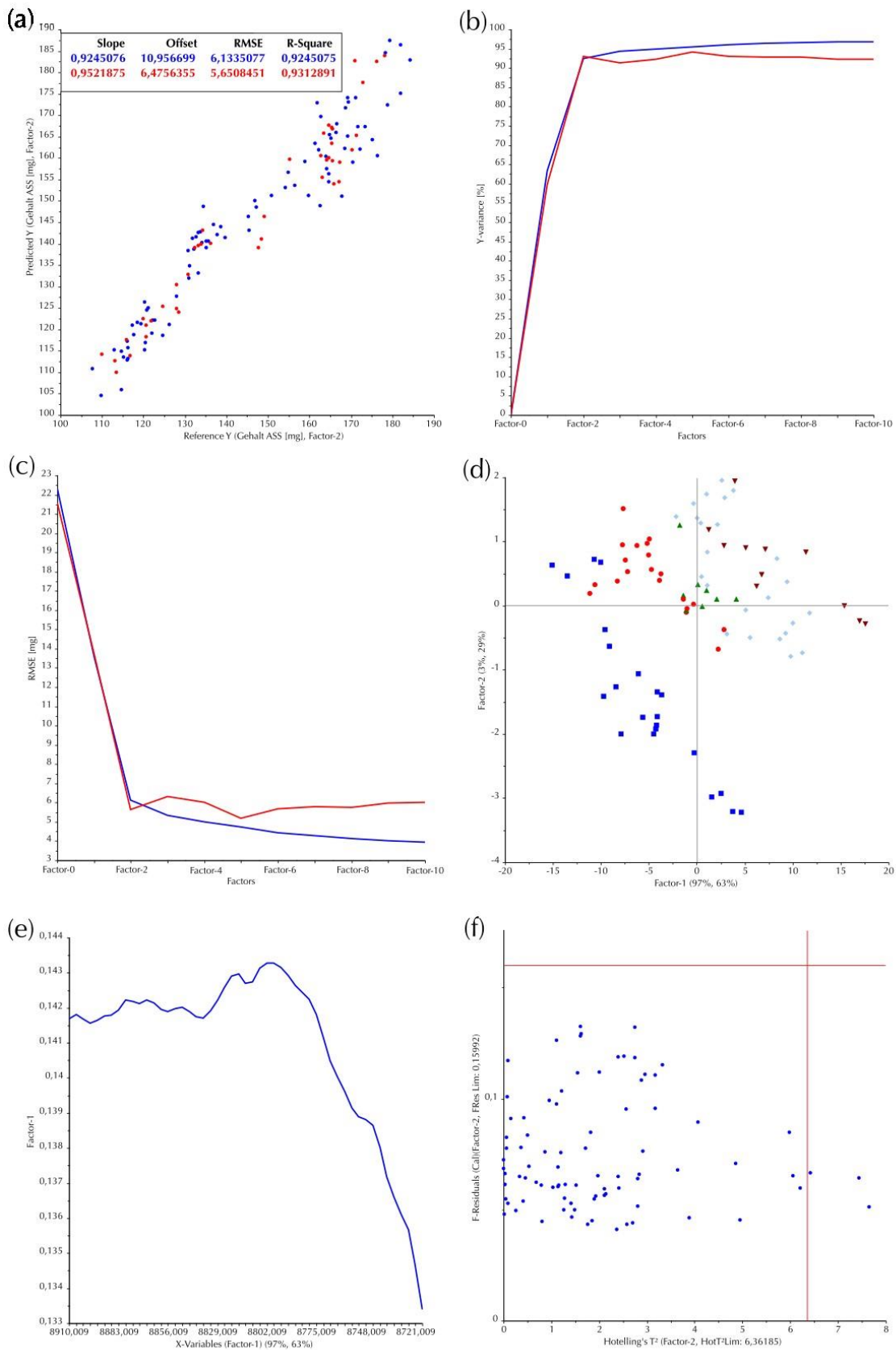


Abb. A-14: Detailgrafiken zum Modell N\_ASS\_1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 107,6 – 122,5 mg, rot: 122,5 – 137,4 mg, grün: 137,4 – 152,3 mg, türkis: 152,3 – 167,1 mg, braun: 167,1 – 182,0 mg); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung



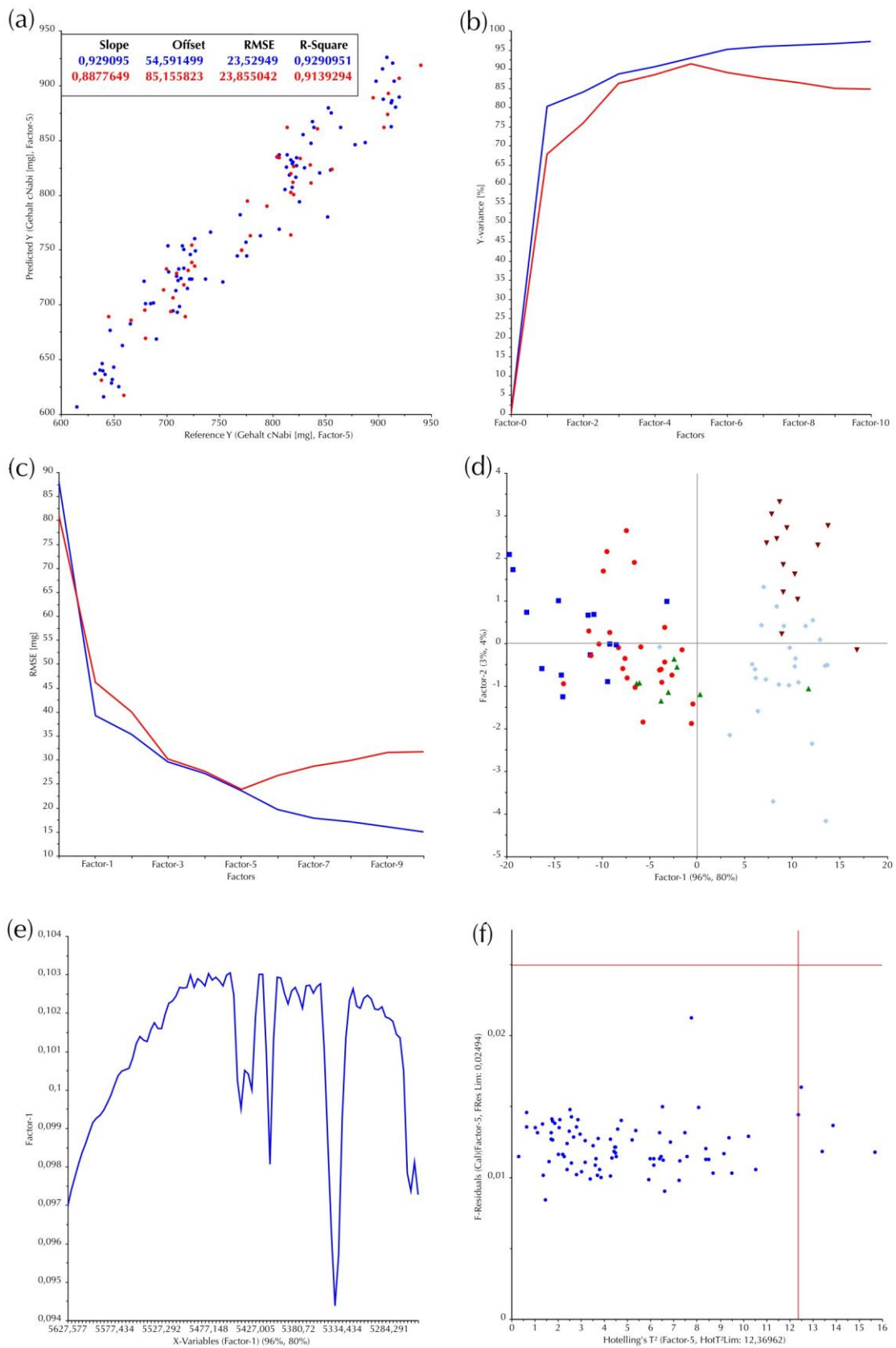


Abb. A-15: Detailgrafiken zum Modell N\_cNaBi\_1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 615,0 – 676,0 mg, rot: 676,0 – 737,0 mg, grün: 737,0 – 798,0 mg, türkis: 798,0 – 859,0 mg, braun: 859,0 – 920,0 mg); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung



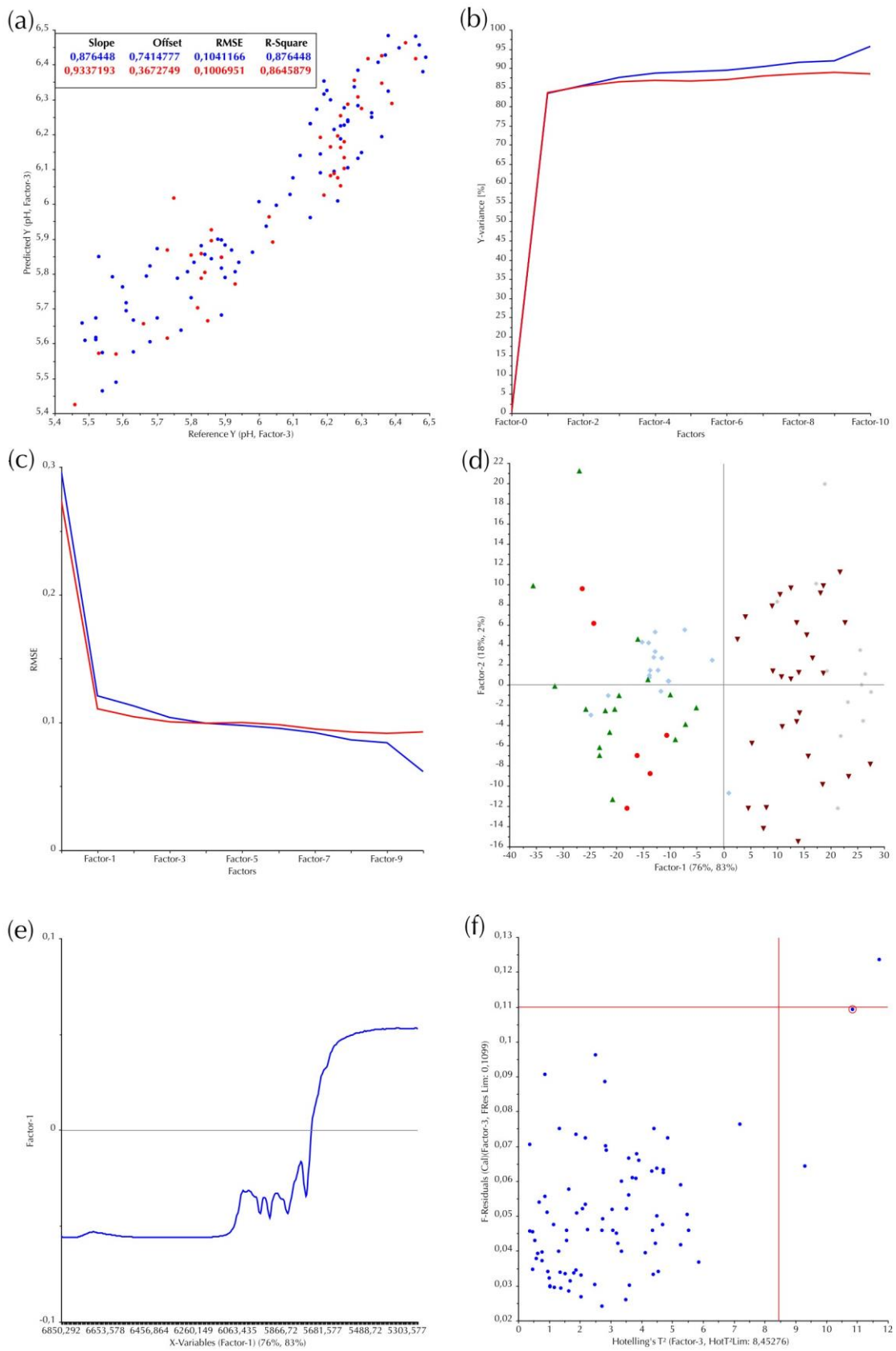


Abb. A-16: Detailgrafiken zum Modell N\_pH\_1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 5,48 – 5,68, rot: 5,68 – 5,88, grün: 5,88 – 6,09, türkis: 6,09 – 6,29, braun: 6,29 – 6,49); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung

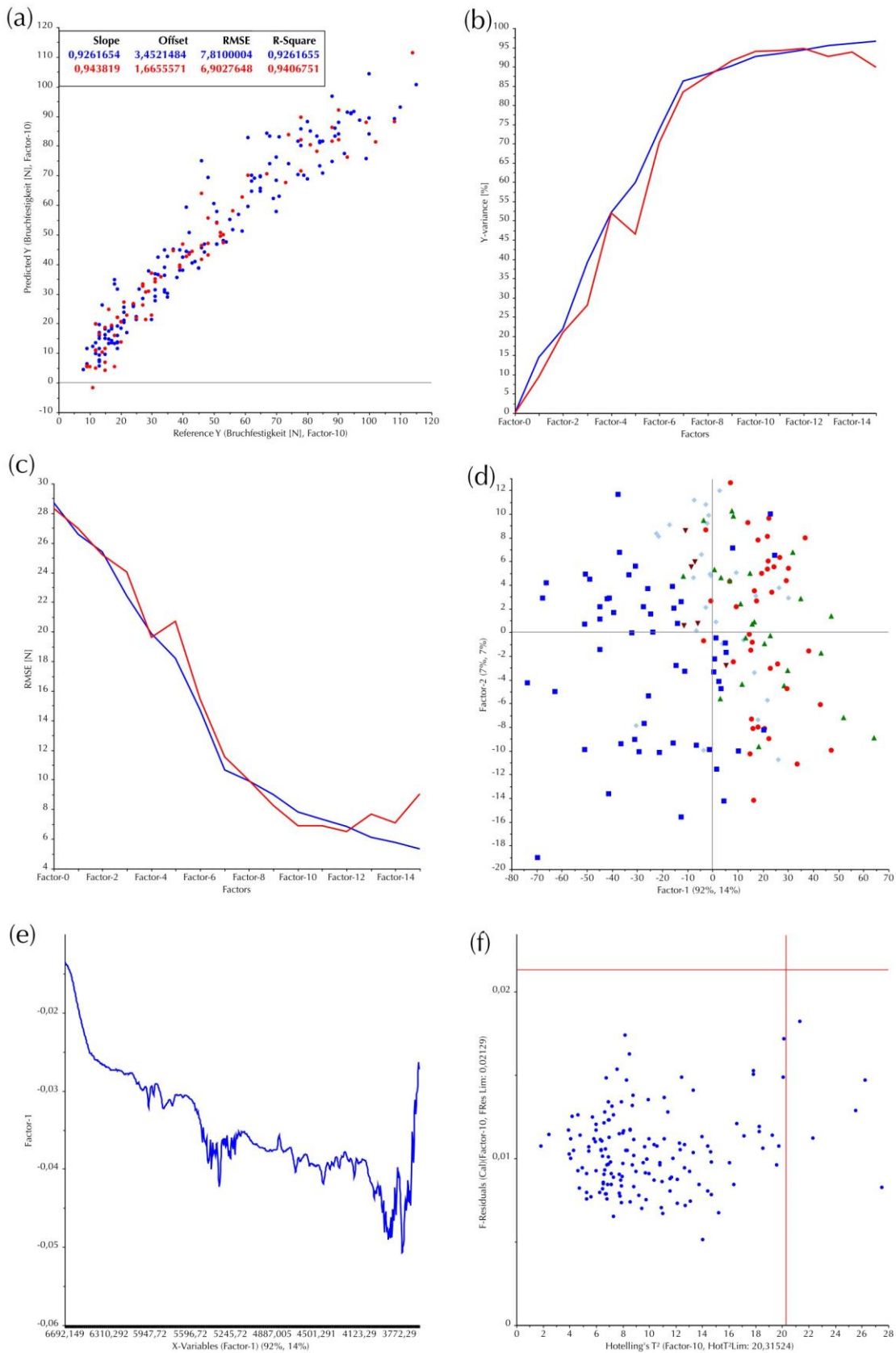


Abb. A-17: Detailgrafiken zum Modell N\_BF\_1 (Bruchfestigkeit). (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 8,0 – 29,4 N, rot: 29,4 – 50,8 N, grün: 50,8 – 72,2 N, türkis: 72,2 – 93,6 N, braun: 93,6 – 115,0 N); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T²-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung

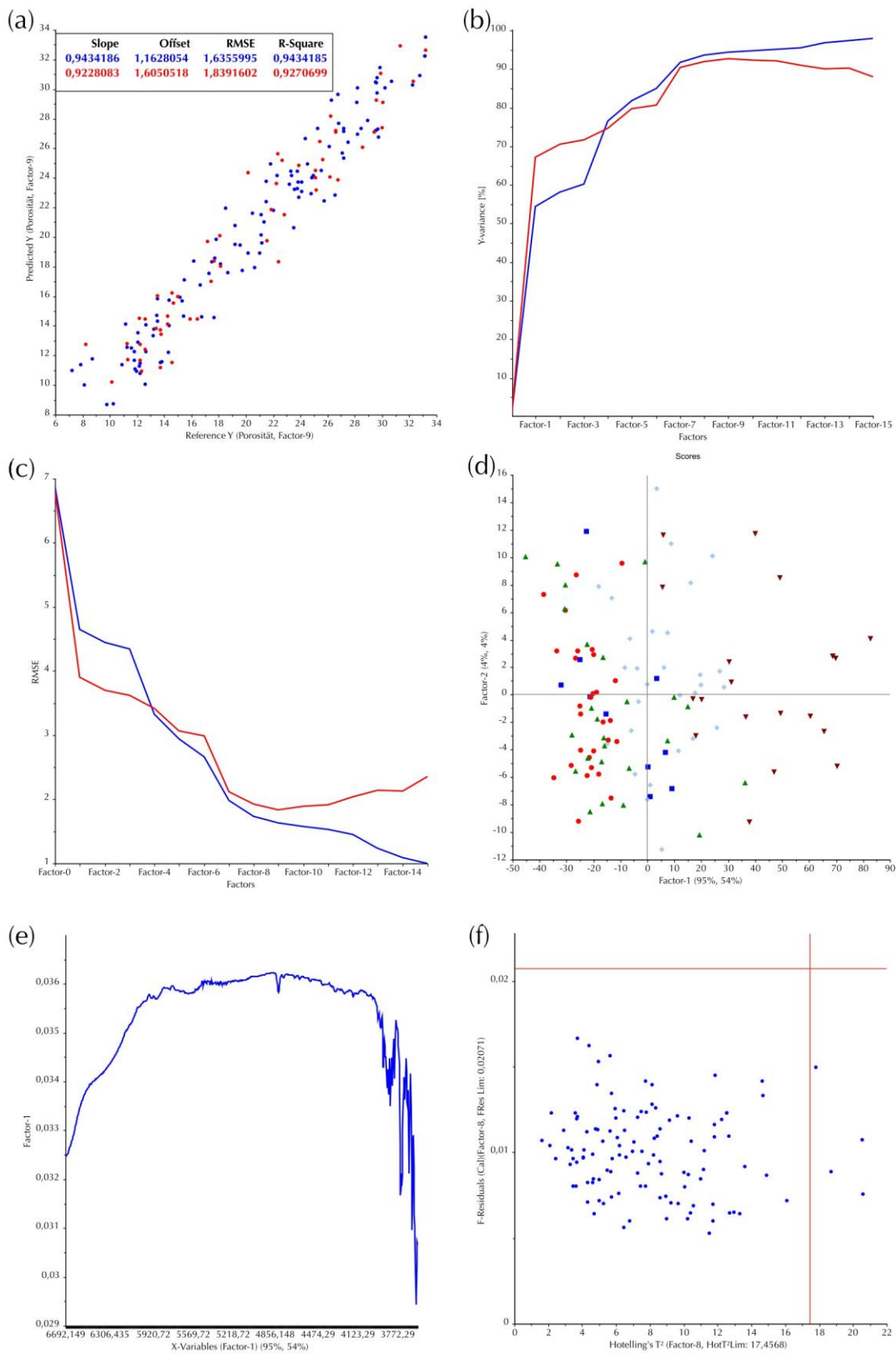


Abb. A-18: Detailgrafiken zum Modell N\_PO1 (Porosität). (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 7,2 – 12,4, rot: 12,4 – 17,6, grün: 17,6 – 22,8, türkis: 22,8 – 28,0, braun: 28,0 – 33,2); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung

## 7.2 Weitere Tabellen

Tab. A-1: Schütt- und Stampfdichten mit Angabe der Ha für unterschiedlich calcinierte Materialien und binäre Gemische.  
(SD: Standardabweichung)

	Schütt- dichte [g/l] ± SD	Stamp- dichte [g/l] ± SD	Ha		Schütt- dichte [g/l] ± SD	Stamp- dichte [g/l] ± SD	Ha
<b>NaBi</b>	996,3 ± 1,5	1086,9 ± 5,7	1,09	<b>B90</b>	993,7 ± 2,1	1074,1 ± 53,6	1,08
<b>C90</b>	866,7 ± 8,0	970,2 ± 11,3	1,12	<b>B85</b>	903,7 ± 2,5	1027,0 ± 10,2	1,14
<b>C85</b>	832,0 ± 1,7	963,7 ± 4,4	1,16	<b>B80</b>	915,0 ± 2,6	1024,3 ± 9,5	1,12
<b>C80</b>	803,0 ± 6,2	926,5 ± 1,9	1,15	<b>B75</b>	882,0 ± 5,0	1041,7 ± 3,6	1,18
<b>C75</b>	911,7 ± 7,0	990,9 ± 7,6	1,09	<b>B70</b>	900,7 ± 2,5	1000,7 ± 2,8	1,11
<b>C70</b>	727,6 ± 6,5	842,5 ± 9,6	1,16	<b>B50</b>	867,0 ± 4,6	1004,3 ± 11,8	1,16
<b>C50</b>	857,0 ± 2,6	934,9 ± 5,7	1,09	<b>NaCa</b>	1020,7 ± 2,5	1173,2 ± 2,9	1,15

Tab. A-2: Böschungswinkel (mit Angabe des 95 % - Konfidenzintervalle), Wandreibungswinkel und Fließfähigkeit für unterschiedlich calcinierte Materialien und binäre Gemische

	Böschungswinkel $\phi_B$ [°] ± CI (95 %), gerundet	Wandreibungswinkel $\phi_W$ [°]	Fließfähigkeit $ff_c$
<b>NaBi</b>	35,2 ± 0,8	24,2	8,57
<b>C90</b>	37,0 ± 0,8	28,8	6,71
<b>C85</b>	35,7 ± 1,6	30,5	5,44
<b>C80</b>	36,5 ± 1,4	30,5	5,88
<b>C75</b>	35,7 ± 1,6	31,8	8,06
<b>C70</b>	36,2 ± 1,8	33,0	5,91
<b>C50</b>	34,2 ± 0,0	30,1	10,51
<b>B90</b>	36,0 ± 0,8	26,3	12,09
<b>B85</b>	35,7 ± 1,6	24,9	6,92
<b>B80</b>	34,0 ± 1,0	26,1	6,87
<b>B75</b>	37,1 ± 1,4	25,2	5,88
<b>B70</b>	38,4 ± 1,6	27,2	6,31
<b>B50</b>	36,7 ± 1,8	27,5	4,80
<b>NaCa</b>	34,7 ± 0,8	15,1	5,24



Tab. A-4: ASS-Gehalt, rel. zu d = 0 [%] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien und binären Gemischen mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle\* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. (\*\* Fehlmessung)

[%]		0 d	14 d	29 d	43 d	57 d	71 d	85 d
<b>C90</b>	<b>ASS</b>	100,00	95,27	86,80	---	---	---	---
	<b>CI*</b>	1,39	2,20	3,53	---	---	---	---
<b>C85</b>	<b>ASS</b>	100,00	96,79	94,04	94,86	94,69	95,17	92,39
	<b>CI*</b>	0,79	1,27	1,81	1,77	1,93	1,01	1,80
<b>C80</b>	<b>ASS</b>	100,00	---**	94,90	95,15	92,63	93,91	93,95
	<b>CI*</b>	1,22	---**	1,61	2,63	1,17	2,61	2,68
<b>C75</b>	<b>ASS</b>	100,00	97,28	93,64	91,73	92,08	89,89	91,76
	<b>CI*</b>	1,86	1,43	1,18	2,71	0,53	2,57	1,98
<b>C70</b>	<b>ASS</b>	100,00	95,22	95,19	92,41	90,97	92,90	91,35
	<b>CI*</b>	1,95	0,96	2,01	3,28	1,47	2,01	2,28
<b>C50</b>	<b>ASS</b>	100,00	93,90	92,10	90,25	87,51	86,15	85,11
	<b>CI*</b>	0,86	1,38	0,47	1,15	0,69	1,00	1,21

<b>B90</b>	<b>ASS</b>	100,00	96,41	94,39	91,48	92,65	91,74	89,98
	<b>CI*</b>	0,50	0,99	0,68	0,60	0,60	0,68	1,65
<b>B85</b>	<b>ASS</b>	100,00	94,80	94,46	93,73	93,53	92,69	90,98
	<b>CI*</b>	0,63	3,18	1,62	1,64	0,55	2,23	1,93
<b>B80</b>	<b>ASS</b>	100,00	98,45	96,82	92,43	92,68	94,44	92,40
	<b>CI*</b>	1,59	1,77	0,77	1,08	0,81	1,55	1,27
<b>B75</b>	<b>ASS</b>	100,00	98,51	95,64	91,57	94,27	93,11	91,73
	<b>CI*</b>	2,06	1,61	2,28	0,42	2,63	3,11	2,98
<b>B70</b>	<b>ASS</b>	100,00	98,70	93,73	94,69	92,65	92,88	90,52
	<b>CI*</b>	1,16	2,56	0,66	1,80	1,80	1,79	1,92
<b>B50</b>	<b>ASS</b>	100,00	96,15	96,57	93,09	94,09	90,83	90,47
	<b>CI*</b>	1,06	3,27	1,60	2,55	2,92	1,04	3,93

Tab. A-5: SaS-Gehalt, rel. zum ASS-Gehalt [%] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien und binären Gemischen mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle\* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. (\*\* Fehlmessung)

[%]		0 d	14 d	29 d	43 d	57 d	71 d	85 d
<b>C90</b>	<b>SaS</b>	0,48	2,96	9,51	---	---	---	---
	<b>CI*</b>	0,01	0,05	0,71	---	---	---	---
<b>C85</b>	<b>SaS</b>	0,50	2,60	3,36	3,56	3,92	4,67	4,93
	<b>CI*</b>	0,00	0,06	0,09	0,07	0,07	0,07	0,12
<b>C80</b>	<b>SaS</b>	0,67	---**	3,33	3,78	4,26	4,90	5,00
	<b>CI*</b>	0,01	---**	0,05	0,07	0,10	0,16	0,10
<b>C75</b>	<b>SaS</b>	0,83	2,61	3,57	4,11	4,35	5,27	5,47
	<b>CI*</b>	0,01	0,09	0,04	0,09	0,03	0,15	0,11
<b>C70</b>	<b>SaS</b>	1,11	3,27	4,62	5,37	5,98	6,88	7,18
	<b>CI*</b>	0,01	0,05	0,07	0,12	0,08	0,12	0,14
<b>C50</b>	<b>SaS</b>	1,36	4,39	5,52	6,36	7,27	8,91	9,54
	<b>CI*</b>	0,04	0,00	0,01	0,09	0,03	0,04	0,10

<b>B90</b>	<b>SaS</b>	0,40	2,82	4,84	5,79	6,24	7,26	7,74
	<b>CI*</b>	0,02	0,04	0,02	0,05	0,14	0,22	0,13
<b>B85</b>	<b>SaS</b>	0,37	2,02	3,54	4,49	4,98	5,86	6,11
	<b>CI*</b>	0,01	0,01	0,06	0,04	0,03	0,08	0,10
<b>B80</b>	<b>SaS</b>	0,37	1,99	3,14	3,93	4,42	5,09	5,36
	<b>CI*</b>	0,00	0,03	0,06	0,03	0,02	0,13	0,12
<b>B75</b>	<b>SaS</b>	0,30	2,40	3,16	4,10	4,57	5,23	5,73
	<b>CI*</b>	0,00	0,03	0,06	0,00	0,36	0,18	0,21
<b>B70</b>	<b>SaS</b>	0,34	---**	3,27	4,05	4,69	5,63	5,65
	<b>CI*</b>	0,00	---**	0,08	0,10	0,11	0,16	0,14
<b>B50</b>	<b>SaS</b>	0,35	2,68	3,50	4,55	5,05	6,23	6,51
	<b>CI*</b>	0,01	0,07	0,05	0,09	0,15	0,09	0,21

Tab. A-6: ASSA-Gehalt, rel. zum ASS-Gehalt [%] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien und binären Gemischen mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle\* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. (\*\* Fehlmessung)

[%]		0 d	14 d	29 d	43 d	57 d	71 d	85 d
<b>C90</b>	<b>ASSA</b>	0,000	0,263	0,565	---	---	---	---
	<b>CI*</b>	0,000	0,004	0,017	---	---	---	---
<b>C85</b>	<b>ASSA</b>	0,000	0,283	0,430	0,472	0,508	0,560	0,580
	<b>CI*</b>	0,000	0,006	0,007	0,005	0,005	0,005	0,007
<b>C80</b>	<b>ASSA</b>	0,000	---**	0,550	0,633	0,698	0,763	0,797
	<b>CI*</b>	0,000	---**	0,007	0,011	0,016	0,011	0,010
<b>C75</b>	<b>ASSA</b>	0,000	0,542	0,772	0,898	0,982	1,085	1,110
	<b>CI*</b>	0,000	0,009	0,009	0,012	0,004	0,020	0,014
<b>C70</b>	<b>ASSA</b>	0,000	0,752	1,085	1,332	1,507	1,635	1,778
	<b>CI*</b>	0,000	0,007	0,010	0,020	0,014	0,024	0,031
<b>C50</b>	<b>ASSA</b>	0,100	1,050	1,772	2,142	2,505	2,928	3,153
	<b>CI*</b>	0,057	0,037	0,009	0,024	0,008	0,019	0,032

<b>B90</b>	<b>ASSA</b>	0,000	0,318	0,375	0,340	0,310	0,300	0,283
	<b>CI*</b>	0,000	0,003	0,004	0,005	0,005	0,005	0,004
<b>B85</b>	<b>ASSA</b>	0,000	0,400	0,367	0,372	0,358	0,352	0,334
	<b>CI*</b>	0,000	0,181	0,006	0,004	0,004	0,007	0,009
<b>B80</b>	<b>ASSA</b>	0,000	0,262	0,375	0,423	0,433	0,443	0,418
	<b>CI*</b>	0,000	0,003	0,006	0,004	0,006	0,011	0,026
<b>B75</b>	<b>ASSA</b>	0,000	0,248	0,402	0,588	0,493	0,523	0,530
	<b>CI*</b>	0,000	0,003	0,007	0,092	0,012	0,011	0,015
<b>B70</b>	<b>ASSA</b>	0,000	0,243	0,415	0,485	0,535	0,583	0,592
	<b>CI*</b>	0,000	0,012	0,005	0,015	0,010	0,013	0,015
<b>B50</b>	<b>ASSA</b>	0,000	0,262	0,447	0,563	0,608	0,687	0,690
	<b>CI*</b>	0,000	0,005	0,004	0,009	0,019	0,012	0,022



Tab. A-7: Bruchfestigkeit (Bruchf.) [N] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien und binären Gemischen mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle\* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten.

[N]		0 d	14 d	29 d	43 d	57 d	85 d
<b>C90</b>	<b>Bruchf.</b>	61,4	92,0	94,8	27,1	18,9	---
	<b>CI*</b>	3,4	7,4	10,2	6,7	2,2	---
<b>C85</b>	<b>Bruchf.</b>	55,3	107,1	104,0	101,0	97,3	95,0
	<b>CI*</b>	1,2	5,6	1,9	4,7	3,7	5,6
<b>C80</b>	<b>Bruchf.</b>	58,6	78,7	83,6	87,0	88,4	85,7
	<b>CI*</b>	3,3	4,1	1,5	4,5	3,7	4,1
<b>C75</b>	<b>Bruchf.</b>	59,0	77,1	81,1	81,8	82,4	84,3
	<b>CI*</b>	1,7	3,4	2,5	0,8	3,2	2,3
<b>C70</b>	<b>Bruchf.</b>	60,6	84,4	88,1	93,4	87,0	85,6
	<b>CI*</b>	1,5	2,3	5,2	1,3	3,7	9,5
<b>C50</b>	<b>Bruchf.</b>	57,4	70,8	75,0	78,5	78,4	72,3
	<b>CI*</b>	2,3	3,2	2,4	3,3	3,1	6,9

<b>B90</b>	<b>Bruchf.</b>	57,4	109,3	103,7	99,4	93,0	93,8
	<b>CI*</b>	2,8	3,9	2,2	2,6	8,3	1,6
<b>B85</b>	<b>Bruchf.</b>	58,3	90,6	91,1	90,0	89,3	90,0
	<b>CI*</b>	1,4	3,1	2,7	2,9	8,1	3,0
<b>B80</b>	<b>Bruchf.</b>	53,3	90,9	90,1	91,3	90,9	84,0
	<b>CI*</b>	1,7	3,3	3,5	3,0	1,3	3,6
<b>B75</b>	<b>Bruchf.</b>	56,7	85,6	86,0	85,5	86,2	80,4
	<b>CI*</b>	1,6	3,5	3,8	2,7	2,7	6,2
<b>B70</b>	<b>Bruchf.</b>	59,6	84,2	91,7	89,3	91,2	79,5
	<b>CI*</b>	3,1	7,7	5,7	2,2	6,0	2,1
<b>B50</b>	<b>Bruchf.</b>	57,9	87,4	88,7	90,5	89,4	77,3
	<b>CI*</b>	2,0	2,7	6,1	7,6	6,6	5,8

Tab. A-8: Auflösezeit (Auflösezeit) [s] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien und binären Gemischen mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle\* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. (\*\* Fehlmessung)

[s]		0 d	14 d	29 d	43 d	57 d	85 d
<b>C90</b>	<b>Auflösezeit.</b>	54,0	56,0	47,3	---	---	---
	<b>CI*</b>	1,4	2,0	0,8	---	---	---
<b>C85</b>	<b>Auflösezeit.</b>	56,5	54,0	57,8	55,0	53,8	51,8
	<b>CI*</b>	0,5	2,8	3,3	0,0	1,7	1,9
<b>C80</b>	<b>Auflösezeit.</b>	59,0	57,5	55,8	52,3	54,5	54,3
	<b>CI*</b>	1,0	1,5	2,2	1,3	1,1	1,9
<b>C75</b>	<b>Auflösezeit.</b>	60,8	61,5	61,3	64,5	---	59,8
	<b>CI*</b>	1,1	0,5	0,5	2,5	---	2,0
<b>C70</b>	<b>Auflösezeit.</b>	59,5	66,8	67,3	67,8	71,5	70,0
	<b>CI*</b>	0,8	1,9	1,9	0,8	3,0	3,5
<b>C50</b>	<b>Auflösezeit.</b>	63,0	62,0	67,0	66,0	64,3	67,8
	<b>CI*</b>	0,7	2,4	1,8	0,9	0,8	1,1
<b>B90</b>	<b>Auflösezeit.</b>	66,3	53,8	51,3	54,0	54,8	53,5
	<b>CI*</b>	1,7	2,2	0,8	0,7	0,4	1,5
<b>B85</b>	<b>Auflösezeit.</b>	57,3	60,5	54,3	59,3	56,5	58,5
	<b>CI*</b>	1,1	0,5	0,8	1,4	0,8	2,1
<b>B80</b>	<b>Auflösezeit.</b>	60,5	---	65,0	59,0	55,8	58,0
	<b>CI*</b>	1,5	---	2,4	2,2	0,8	2,2
<b>B75</b>	<b>Auflösezeit.</b>	58,3	59,3	60,3	65,8	65,5	58,0
	<b>CI*</b>	2,4	4,1	0,4	0,8	0,7	1,0
<b>B70</b>	<b>Auflösezeit.</b>	63,3	64,8	---	66,5	66,5	61,8
	<b>CI*</b>	0,8	4,0	---	0,5	0,5	3,1
<b>B50</b>	<b>Auflösezeit.</b>	56,3	64,8	63,0	66,5	---	62,8
	<b>CI*</b>	2,5	3,4	3,1	1,1	---	0,8

Tab. A-9: Volumetrischer Partikelgrößendurchmesser d(0,1/0,5/0,9) von WSG-Calcinat bei Standzeiten an Laborluft von 0 min bis 3 d; Bestimmung mittels Laserdiffraktometrie

Zeit	0 min	10 min	20 min	30 min	1 h	2 h	4 h	24 h	28 h	48 h	72 h
<b>d(0,1) [µm]</b>	122,98	129,60	125,63	130,56	129,00	127,44	125,28	130,71	126,38	122,74	117,92
<b>d(0,5) [µm]</b>	207,62	213,05	209,27	214,28	212,55	209,21	205,00	214,69	208,61	205,75	200,86
<b>d(0,9) [µm]</b>	338,15	345,01	340,01	346,73	344,22	339,45	333,76	347,01	337,92	334,86	330,01

Tab. A-10: Slope und Offset bei unterschiedlicher Transfersetmenge der Modelle des MU (\*: für 8 PCs)

Modell	NIR WSG + TS		NIR WSG		Raman WSG + TS		Raman WSG	
	Slope	Offset	Slope	Offset	Slope	Offset	Slope	Offset
<b>0 %</b>	-0,743	165,926	-0,682	163,243	1,072	-7,335	1,082	-8,204
<b>5 %</b>	-0,070	97,343	0,251	67,807	1,088	-8,844	1,103	-10,231
<b>10 %</b>	0,531	42,993	0,752	22,436	1,092	-9,235	1,108	-10,696
<b>20 %</b>	0,684	29,097	0,791	19,392	1,096	-9,679	1,112	-11,115
<b>30 %</b>	0,688	29,086	0,805	17,714	1,100	-9,989	1,116	-11,502
<b>40 %</b>	0,715	26,729	0,782	20,393	1,108	-10,766	1,120	-11,935
<b>50 %</b>	0,734	24,997	0,801	18,677	1,109	-10,944	1,122	-12,083
<b>75 %</b>	0,879*	11,513*	0,783	20,456	1,112	-11,136	1,123	-12,227
<b>100 %</b>	0,941*	5,484*	0,865	12,771	1,112	-11,149	1,120	-11,896

Tab. A-1.1: Spec\_Diff NIR WSG- + TS-Modell (PDS)

k	1			2			3				
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
<b>w</b>	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	26,538
<b>5 %</b>	5,550	5,550	5,550	5,550	5,550	5,550	5,550	5,550	5,550	5,550	5,550
<b>10 %</b>	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590	5,590
<b>20 %</b>	5,462	5,462	5,462	5,462	5,462	5,462	5,462	5,462	5,462	5,462	5,462
<b>30 %</b>	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477
<b>40 %</b>	5,538	5,538	5,538	5,538	5,538	5,538	5,538	5,538	5,538	5,538	5,538
<b>50 %</b>	5,628	5,628	5,628	5,628	5,628	5,628	5,628	5,628	5,628	5,628	5,628
<b>75 %</b>	5,844	5,844	5,844	5,844	5,844	5,844	5,844	5,844	5,844	5,844	5,844
<b>100 %</b>	5,844	5,844	5,844	5,844	5,844	5,844	5,844	5,147	5,109	5,008	4,788

k	5			7			10		
	5	7	11	15	7	11	15	11	15
<b>w</b>	5,590	5,590	5,590	5,291	5,590	5,590	5,291	4,770	4,557
<b>5 %</b>	5,462	4,864	4,770	4,557	4,864	4,770	4,557	4,770	4,557
<b>10 %</b>	5,477	4,875	4,790	4,545	4,875	4,790	4,545	4,790	4,545
<b>20 %</b>	5,538	5,044	4,793	4,706	5,044	4,793	4,706	4,793	4,706
<b>30 %</b>	4,978	4,944	4,691	4,556	4,944	4,691	4,556	4,691	4,556
<b>40 %</b>	5,147	5,109	5,008	4,788	5,109	5,008	4,788	5,008	4,788

Alle Angaben in %

Tab. A-12: RMSEP NIR WSG- + TS-Modell (PDS)

k	1					2					3						
	1	3	5	7	15	11	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
<b>w</b>	7,259	7,258	7,257	7,257	7,250	7,254	7,250	7,258	7,257	7,257	7,254	9,701	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648
<b>5 %</b>	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648	1,648
<b>10 %</b>	1,564	1,564	1,564	1,564	1,564	1,564	1,564	1,564	1,564	1,564	1,564	3,853	1,564	1,564	1,564	1,564	3,853
<b>20 %</b>	1,858	1,858	1,858	1,858	1,858	1,858	1,858	1,858	1,858	1,858	2,867	3,798	1,858	1,858	2,867	2,892	3,798
<b>30 %</b>	2,045	2,045	2,045	2,045	2,044	2,045	2,044	2,045	2,045	2,045	2,788	15,910	2,045	2,045	2,788	2,830	15,910
<b>40 %</b>	1,786	1,786	1,786	1,789	1,786	1,786	1,786	1,786	1,786	1,786	3,975	2,644	1,786	1,786	3,975	2,593	2,644
<b>50 %</b>	1,739	1,739	1,739	1,739	1,739	1,739	1,739	1,739	1,739	1,739	7,591	9,125	1,739	2,132	2,139	7,991	9,125
<b>75 %</b>	1,738	1,738	1,738	1,738	1,738	1,738	1,738	1,738	1,697	1,811	2,242	6,826	1,738	1,697	1,811	2,242	6,826
<b>100 %</b>																	

k	5					7					10					
	5	7	11	15	15	7	11	15	15	7	11	15	11	15	15	
<b>w</b>																
<b>5 %</b>																
<b>10 %</b>																
<b>20 %</b>	1,564	1,564	1,564	3,853	3,853	1,564	1,564	1,564	3,853	1,564	1,564	3,853				
<b>30 %</b>	1,858	2,867	3,024	3,798	3,798	2,867	3,024	3,798	3,798	2,867	3,024	3,798	2,892	3,798		
<b>40 %</b>	2,045	2,788	2,830	15,910	15,910	2,788	2,830	15,910	15,910	2,788	2,830	15,910	2,830	15,910		
<b>50 %</b>	1,786	3,975	2,593	2,644	2,644	3,975	2,593	2,644	2,644	3,975	2,593	2,644	2,593	2,644		
<b>75 %</b>	2,132	2,139	7,591	9,125	9,125	2,139	7,591	9,125	9,125	2,139	7,591	9,125	7,591	9,125		
<b>100 %</b>	1,697	1,811	2,242	6,826	6,826	1,811	2,242	6,826	6,826	1,811	2,242	6,826	2,242	6,826		

Alle Angaben in %

Tab. A-13: Spec\_Diff NIR WSG-Modell (PDS)

k	1					2					3				
	1	3	5	7	15	1	3	5	7	15	1	3	5	7	15
<b>w</b>	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468	24,468
<b>5 %</b>	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051	6,051
<b>10 %</b>	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213
<b>20 %</b>	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307
<b>30 %</b>	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544	5,544
<b>40 %</b>	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477	5,477
<b>50 %</b>	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574	5,574
<b>75 %</b>	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803
<b>100 %</b>	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803	5,803

k	5					7					10				
	5	7	11	15	15	7	11	15	15	7	11	15	11	15	
<b>w</b>															
<b>5 %</b>															
<b>10 %</b>															
<b>20 %</b>	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,213	5,307	5,307	
<b>30 %</b>	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	5,307	
<b>40 %</b>	4,985	5,544	4,837	4,625	4,625	5,544	4,837	4,625	4,625	4,837	4,625	4,625	4,837	4,625	
<b>50 %</b>	5,477	4,875	4,790	4,545	4,545	4,875	4,790	4,545	4,545	4,790	4,545	4,545	4,790	4,545	
<b>75 %</b>	4,937	5,070	5,005	4,502	4,502	5,070	5,005	4,502	4,502	5,005	4,502	4,502	5,005	4,502	
<b>100 %</b>	5,179	5,141	4,919	4,772	4,772	5,141	4,919	4,772	4,772	4,919	4,772	4,772	4,919	4,772	

Alle Angaben in %

Tab. A-14: RMSEP NIR WSG-Modell (PDS)

k	1					2					3				
	1	3	5	7	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
w	6,849	6,848	6,847	6,846	6,838	6,848	6,847	6,846	6,843	26,978	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053
5 %	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053	2,053
10 %	1,530	1,530	1,531	1,531	1,531	1,530	1,531	1,531	1,531	1,531	1,530	1,531	1,531	1,531	1,531
20 %	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495
30 %	1,875	1,875	1,875	1,875	1,875	1,875	3,690	1,875	3,466	21,369	1,875	3,390	1,875	3,466	21,369
40 %	2,019	2,019	2,019	2,019	2,019	2,019	2,019	3,376	3,473	18,363	2,019	2,019	3,376	3,373	18,363
50 %	1,799	1,799	1,799	1,799	1,799	1,799	2,885	4,980	5,260	12,116	1,799	2,885	4,980	5,260	12,116
75 %	1,777	1,777	1,777	1,777	1,773	1,777	2,712	2,681	2,657	8,743	1,777	2,712	2,681	2,657	8,743
100 %															

k	5					7					10				
	5	7	11	15	7	11	15	5	7	11	15	5	7	11	15
w															
5 %															
10 %															
20 %	1,531	1,531	1,531	1,531	1,531	1,531	1,531	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495
30 %	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,495	1,875	3,466	21,369	3,466	21,369	3,466	21,369	3,466
40 %	3,690	1,875	3,660	21,369	1,875	3,466	21,369	3,376	3,473	18,363	3,473	18,363	3,473	18,363	3,473
50 %	2,019	3,376	3,473	18,363	4,980	5,260	12,116	2,681	2,657	8,743	2,681	2,657	8,743	2,657	8,743
75 %	2,885	4,980	5,260	12,116	2,681	2,657	8,743								
100 %	2,712	2,681	2,657	8,743											

Alle Angaben in %

Tab. A-15: Spec\_Diff Raman WSG- + TS-Modell (PDS)

k	1			2			3				
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
<b>w</b>	16,603	13,189	12,573	12,119	11,542	11,281	13,189	12,573	12,119	11,542	11,281
<b>5 %</b>	14,909	41,362	11,511	11,106	10,516	10,196	12,013	11,511	11,106	10,516	10,196
<b>10 %</b>	13,529	11,197	10,890	10,622	10,204	9,971	11,121	10,890	10,622	10,204	9,971
<b>20 %</b>	13,321	11,115	10,847	10,597	10,181	9,938	11,115	10,847	10,597	10,181	9,938
<b>30 %</b>	12,857	10,656	10,367	10,113	9,710	9,482	10,656	10,367	10,113	9,710	9,482
<b>40 %</b>	13,055	10,826	10,528	10,264	9,842	9,600	10,826	10,528	10,264	9,842	9,600
<b>50 %</b>	12,847	10,687	10,417	10,174	9,779	9,551	10,687	10,417	10,174	9,779	9,551
<b>75 %</b>	12,690	10,598	10,351	10,130	9,770	9,563	10,598	10,351	10,130	9,770	9,563
<b>100 %</b>											

k	5			7			10		
	5	7	11	15	7	11	15	11	15
<b>w</b>									
<b>5 %</b>									
<b>10 %</b>									
<b>20 %</b>	10,890	10,622	10,204	9,971	10,622	10,204	9,971		
<b>30 %</b>	10,847	10,597	10,181	9,938	10,597	10,181	9,938	10,181	9,938
<b>40 %</b>	10,367	10,113	9,710	9,482	10,113	9,710	9,482	9,710	9,482
<b>50 %</b>	10,528	10,264	9,842	9,600	10,264	9,842	9,600	9,842	9,600
<b>75 %</b>	10,417	10,174	9,779	9,551	10,174	9,779	9,551	9,779	9,551
<b>100 %</b>	10,351	10,130	9,770	9,563	10,130	9,770	9,563	9,770	9,563

Alle Angaben in %



Tab. A-16: RMSEP Raman WSG- + TS-Modell (PDS)

k	1			2			3				
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
5 %	0,476	0,438	0,440	0,444	0,451	0,453	0,438	0,440	0,444	0,451	0,453
10 %	0,595	0,542	0,547	0,554	0,570	0,578	0,542	0,547	0,555	0,570	0,578
20 %	0,590	0,502	0,499	0,500	0,505	0,508	0,502	0,499	0,500	0,505	0,508
30 %	0,554	0,470	0,468	0,468	0,470	0,472	0,470	0,468	0,468	0,470	0,472
40 %	0,621	0,539	0,535	0,535	0,537	0,538	0,539	0,535	0,535	0,537	0,538
50 %	0,595	0,512	0,508	0,507	0,507	0,507	0,512	0,508	0,507	0,507	0,507
75 %	0,620	0,533	0,529	0,528	0,527	0,527	0,533	0,529	0,528	0,527	0,527
100 %	0,609	0,521	0,515	0,512	0,510	0,508	0,521	0,515	0,512	0,510	0,508

k	5			7			10		
	5	7	11	15	7	11	15	11	15
5 %									
10 %									
20 %	0,499	0,500	0,505	0,508	0,500	0,505	0,508		
30 %	0,468	0,468	0,470	0,472	0,468	0,470	0,472	0,470	0,472
40 %	0,535	0,535	0,537	0,538	0,535	0,537	0,538	0,537	0,538
50 %	0,508	0,507	0,507	0,507	0,507	0,507	0,507	0,507	0,507
75 %	0,529	0,528	0,527	0,527	0,528	0,527	0,527	0,527	0,527
100 %	0,515	0,512	0,510	0,508	0,512	0,509	0,508	0,510	0,508

Alle Angaben in %

Tab. A-17: Spec\_Diff Raman WSG-Modell (PDS)

k	1			2			3				
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
w	16,603	13,189	12,573	12,119	11,542	11,281	13,189	12,573	12,119	11,542	11,281
5 %	15,171	12,531	12,063	11,685	11,141	10,851	12,531	12,063	11,685	11,141	10,851
10 %	13,862	11,401	10,997	10,658	10,145	9,862	11,401	10,997	10,658	10,145	9,862
20 %	13,226	10,974	10,702	10,454	10,050	9,819	10,974	10,702	10,454	10,050	9,819
30 %	13,204	10,976	10,674	10,403	9,960	9,700	10,976	10,674	10,403	9,960	9,700
40 %	12,909	10,683	10,400	10,147	9,739	9,507	10,683	10,400	10,147	9,739	9,507
50 %	13,238	10,936	10,622	10,347	9,908	9,654	10,936	10,622	10,347	9,908	9,654
75 %	12,754	10,649	10,395	10,165	9,789	9,573	10,649	10,395	10,165	9,789	9,573
100 %											

k	5			7			10		
	5	7	11	15	7	11	15	11	15
w									
5 %									
10 %									
20 %	10,997	10,658	10,145	9,862	10,658	10,145	9,862		
30 %	10,702	10,454	10,050	9,819	10,454	10,050	9,819	10,050	9,819
40 %	10,674	10,403	9,960	9,700	10,403	9,960	9,700	9,960	9,700
50 %	10,400	10,147	9,739	9,507	10,147	9,739	9,507	9,739	9,507
75 %	10,622	10,347	9,908	9,654	10,347	9,908	9,654	9,908	9,654
100 %	10,395	10,165	9,789	9,573	10,165	9,789	9,573	9,789	9,573

Alle Angaben in %

Tab. A-18: RMSEP Raman WSG-Modell (PDS)

k	1					2					3					
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
5 %	0,446	0,412	0,414	0,416	0,421	0,421	0,412	0,414	0,416	0,421	0,421	0,481	0,484	0,490	0,501	0,506
10 %	0,536	0,481	0,484	0,490	0,501	0,506	0,481	0,484	0,490	0,501	0,506	0,452	0,452	0,454	0,460	0,462
20 %	0,506	0,452	0,452	0,454	0,460	0,462	0,425	0,425	0,425	0,427	0,427	0,425	0,425	0,425	0,427	0,427
30 %	0,489	0,425	0,425	0,425	0,427	0,427	0,425	0,425	0,425	0,427	0,427	0,425	0,425	0,425	0,427	0,427
40 %	0,542	0,459	0,455	0,455	0,456	0,456	0,459	0,455	0,455	0,456	0,456	0,459	0,455	0,455	0,456	0,456
50 %	0,548	0,472	0,470	0,470	0,471	0,471	0,472	0,470	0,470	0,471	0,471	0,472	0,470	0,470	0,471	0,471
75 %	0,524	0,451	0,448	0,447	0,447	0,446	0,451	0,448	0,447	0,447	0,446	0,451	0,448	0,447	0,447	0,446
100 %	0,538	0,462	0,459	0,458	0,457	0,456	0,462	0,459	0,458	0,457	0,456	0,462	0,459	0,458	0,457	0,456

k	5					7					10					
	5	7	11	15	7	11	15	5	7	11	15	5	7	11	15	
5 %																
10 %																
20 %	0,452	0,454	0,460	0,462	0,454	0,460	0,462	0,427	0,427	0,427	0,427	0,427	0,427	0,427	0,427	0,427
30 %	0,425	0,425	0,427	0,427	0,425	0,427	0,427	0,425	0,427	0,427	0,427	0,425	0,427	0,427	0,427	0,427
40 %	0,455	0,455	0,456	0,456	0,455	0,456	0,456	0,455	0,456	0,456	0,456	0,455	0,456	0,456	0,456	0,456
50 %	0,470	0,470	0,471	0,471	0,470	0,471	0,471	0,470	0,471	0,471	0,471	0,470	0,471	0,471	0,471	0,471
75 %	0,448	0,447	0,447	0,446	0,447	0,447	0,446	0,447	0,447	0,447	0,446	0,447	0,447	0,447	0,446	0,446
100 %	0,459	0,458	0,457	0,456	0,458	0,457	0,455	0,457	0,457	0,457	0,455	0,457	0,457	0,457	0,455	0,455

Alle Angaben in %

Tab. A-19: Spec\_Diff\_NIR\_WSG- + TS-Modell (RPDS)

k	1			2			3				
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
<b>w</b>											
<b>5 %</b>	23,758	23,758	23,757	23,757	23,757	23,757	23,758	23,757	23,757	23,757	23,757
<b>10 %</b>	21,495	21,495	21,495	21,495	21,495	21,494	21,495	21,495	21,495	43,781	43,781
<b>20 %</b>	20,369	20,369	20,369	20,369	20,369	20,369	20,369	20,369	23,244	23,489	23,681
<b>30 %</b>	20,979	20,979	20,979	20,979	20,979	20,979	20,979	20,979	20,979	22,205	22,179
<b>40 %</b>	20,692	20,692	20,692	20,692	20,692	20,692	20,692	20,692	21,126	21,158	21,116
<b>50 %</b>	20,777	20,777	20,777	20,777	20,777	20,777	20,777	20,777	20,805	20,802	20,781
<b>75 %</b>	20,301	20,301	20,301	20,301	20,301	20,301	20,301	20,125	20,107	20,050	19,968
<b>100 %</b>	20,074	20,074	20,074	20,074	20,074	20,074	20,074	19,812	19,794	19,743	19,657

k	5			7			10		
	5	7	11	15	7	11	15	11	15
<b>w</b>									
<b>5 %</b>									
<b>10 %</b>									
<b>20 %</b>	20,369	23,244	23,489	23,681	23,244	23,489	23,681		
<b>30 %</b>	20,979	20,979	22,205	22,179	20,979	22,205	22,179	22,205	22,179
<b>40 %</b>	20,692	21,126	21,158	22,020	21,126	21,158	22,020	21,158	22,020
<b>50 %</b>	20,777	20,805	20,802	21,211	20,805	20,802	21,211	20,802	21,211
<b>75 %</b>	20,125	20,107	20,114	19,962	20,107	20,114	19,962	20,114	19,962
<b>100 %</b>	19,812	19,794	19,658	19,488	19,794	19,658	19,488	19,658	19,488

Alle Angaben in %

Tab. A-20: RMSEP NIR WSG- + TS-Modell (RPDS)

k	1					2					3				
	1	3	5	7	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
w	4,833	4,832	4,832	4,832	4,832	4,832	4,832	4,832	4,832	4,832	4,832	4,832	4,832	4,832	4,832
5 %	27,188	27,333	27,438	27,588	27,997	28,389	27,333	27,438	27,588	27,775	27,333	27,438	27,588	27,997	27,775
10 %	9,943	9,982	10,011	10,052	10,170	10,289	9,982	10,011	2,608	3,096	9,982	10,011	2,608	3,096	3,157
20 %	32,772	32,888	31,970	33,086	33,387	33,644	32,888	32,970	33,086	5,575	32,888	32,970	33,086	5,575	4,301
30 %	54,506	54,723	54,876	55,090	55,646	58,106	54,723	54,876	3,695	3,497	54,723	54,876	3,695	3,497	10,695
40 %	13,956	14,026	14,076	14,144	14,317	14,455	14,026	14,076	3,266	3,190	14,026	14,076	3,266	3,190	3,774
50 %	15,815	15,898	15,955	16,034	16,227	16,369	15,898	4,178	3,971	3,306	15,898	4,178	3,971	2,943	3,281
75 %	9,740	9,799	9,840	9,896	10,033	10,135	9,799	3,455	3,323	2,946	9,799	3,455	3,323	3,402	3,517
100 %															

k	5					7					10				
	5	7	11	15	7	11	15	5	7	11	15	5	7	11	15
w															
5 %															
10 %															
20 %	10,011	2,608	3,096	3,157	2,608	3,096	3,157								
30 %	32,970	33,086	5,575	4,301	33,086	5,575	4,301	5,575	4,301						
40 %	54,876	3,695	3,497	10,695	3,695	3,497	10,695	3,497	10,695						
50 %	14,076	3,266	3,190	3,774	3,266	3,190	3,774	3,190	3,774						
75 %	4,178	3,971	2,943	3,281	3,971	2,943	3,579	2,943	3,281						
100 %	3,455	3,323	3,402	3,517	3,323	3,402	3,517	3,402	3,517						

Alle Angaben in %

Tab. A-21: PCs NIR WSG- + TS-Modell (RPDS)

k	1						2						3					
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15		
w	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
5 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
10 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
20 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
30 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
40 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
50 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
75 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
100 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		

k	5						7						10					
	5	7	11	15	7	11	7	11	15	7	11	7	11	15	7	11		
w	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
5 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
10 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
20 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
30 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
40 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
50 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
75 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
100 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		

Tab. A-22: Spec\_Diff\_NIR WSG-Modell (RPDS)

k	1					2					3					
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
<b>5 %</b>	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201	25,201
<b>10 %</b>	22,323	22,323	22,323	22,322	22,322	22,322	22,323	22,323	22,322	22,322	22,322	22,323	22,323	22,322	22,322	22,322
<b>20 %</b>	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839	21,839
<b>30 %</b>	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132	21,132
<b>40 %</b>	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592	21,592
<b>50 %</b>	21,512	21,512	21,512	21,512	21,557	21,512	21,512	21,512	21,512	21,512	21,512	21,512	21,512	21,512	21,512	21,512
<b>75 %</b>	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362	21,362
<b>100 %</b>	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269	21,269

k	5					7					10					
	5	7	11	15	15	7	11	15	15	7	11	15	11	15	15	
<b>5 %</b>																
<b>10 %</b>																
<b>20 %</b>	21,839	21,839	21,839	25,710	25,710	21,839	21,839	21,839	25,710	25,710	21,839	21,839	25,710	25,710	25,710	25,710
<b>30 %</b>	21,132	23,563	23,726	23,746	23,746	23,563	23,726	23,746	23,746	23,563	23,726	23,746	23,726	23,746	23,746	23,746
<b>40 %</b>	21,592	22,687	22,701	22,653	22,653	22,687	22,701	22,653	22,653	22,687	22,701	22,653	22,701	22,653	22,653	22,653
<b>50 %</b>	21,512	21,922	21,956	22,791	22,791	21,922	21,956	22,791	22,791	21,922	21,956	22,791	21,956	22,791	22,791	22,791
<b>75 %</b>	21,309	21,304	21,285	21,361	21,361	21,304	21,285	21,361	21,361	21,304	21,285	21,361	21,285	21,361	21,361	21,361
<b>100 %</b>	21,084	21,071	21,078	20,935	20,935	21,071	21,078	20,935	20,935	21,071	21,078	20,935	21,078	20,935	20,935	20,935

Alle Angaben in %

Tab. A-23: RMSEP NIR WSG-Modell (RPDS)

k	1			2			3				
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
<b>w</b>	4,447	4,442	4,439	4,433	4,418	4,400	4,442	4,439	4,434	4,417	4,400
<b>5 %</b>	8055,000	6015,456	3666,462	2480,040	800,197	109,808	7308,679	3666,460	2480,040	800,197	2,907
<b>10 %</b>	101,730	102,269	102,661	103,215	92,365	106,007	102,269	102,661	103,215	104,697	3,560
<b>20 %</b>	23,381	23,481	23,556	23,666	23,978	24,306	23,481	23,556	2,164	1,771	1,750
<b>30 %</b>	33,051	33,181	33,274	33,403	33,735	34,006	33,181	33,274	2,657	2,398	1,867
<b>40 %</b>	65,732	65,977	66,147	66,382	33,735	67,332	65,977	66,147	8,240	5,653	3,257
<b>50 %</b>	22,877	22,988	23,063	23,163	23,387	23,487	22,988	4,901	4,604	3,411	3,087
<b>75 %</b>	15,770	15,151	15,896	15,966	16,134	16,245	15,845	5,675	5,357	4,856	3,389
<b>100 %</b>											

k	5			7			10		
	5	7	11	15	7	11	15	11	15
<b>w</b>									
<b>5 %</b>									
<b>10 %</b>									
<b>20 %</b>	102,661	103,215	104,697	3,560	103,215	104,697	3,560		
<b>30 %</b>	23,556	2,164	1,771	1,750	2,164	1,771	1,750	1,771	1,750
<b>40 %</b>	33,274	2,657	2,398	1,867	2,657	2,398	1,867	2,398	2,421
<b>50 %</b>	66,147	8,240	5,653	7,012	8,240	5,653	7,013	5,653	7,013
<b>75 %</b>	4,901	4,604	3,411	3,445	4,604	3,411	3,445	3,411	3,445
<b>100 %</b>	5,675	5,357	1,442	1,777	5,357	1,442	1,777	1,442	1,777

Alle Angaben in %



Tab. A-24: PCs NIR WSG-Modell (RPDS)

k	1						2						3					
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15		
w	6	6	6	6	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
5 %	6	6	6	6	6	6	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
10 %	6	6	6	6	7	6	6	6	6	6	7	6	6	6	6	7		
20 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
30 %	6	6	6	6	6	6	6	6	6	8	8	6	6	6	8	8		
40 %	6	6	6	6	6	6	6	6	7	6	7	6	6	7	6	7		
50 %	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	6	6	7	7	5		
75 %	6	6	6	6	6	6	6	7	7	6	6	6	7	7	6	5		
100 %	6	7	6	6	6	6	6	6	6	7	7	6	6	6	8	8		

k	5				10			
	5	7	11	15	7	11	15	10
w	6	6	6	6	6	6	6	6
5 %	6	6	6	6	6	6	6	6
10 %	6	6	6	6	6	6	6	6
20 %	6	6	6	6	6	6	6	6
30 %	6	6	6	6	6	6	6	6
40 %	6	6	6	6	6	6	6	6
50 %	6	6	6	6	6	6	6	6
75 %	6	6	6	6	6	6	6	6
100 %	6	6	6	6	6	6	6	6

Tab. A-25: Spec\_Diff Raman WSG- + TS-Modell (RPDS)

k	1			2			3				
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
w	15,136	12,212	11,403	10,725	9,741	9,184	17,191	14,909	14,166	13,466	12,755
5 %	13,263	11,335	10,800	10,315	9,420	8,745	11,746	11,018	10,941	10,367	9,800
10 %	12,275	10,427	9,852	9,352	8,502	7,920	9,397	9,137	8,844	8,381	7,889
20 %	12,058	9,978	9,427	8,978	8,253	7,760	8,832	8,571	8,375	7,927	7,528
30 %	11,743	9,835	9,327	8,906	8,215	7,736	8,765	8,515	8,330	7,905	7,452
40 %	11,649	9,787	9,286	8,869	8,182	7,708	8,567	8,336	8,171	7,779	7,346
50 %	11,529	9,713	9,211	8,787	8,093	7,623	8,445	8,230	8,061	7,648	7,169
75 %	11,513	9,696	9,188	8,758	8,064	7,598	8,417	8,184	8,012	7,599	7,153
100 %											
							11,746	13,410	13,009	12,376	12,381
							9,397	8,675	8,339	7,800	7,471
							8,832	8,090	7,927	7,521	7,196
							8,765	7,808	7,589	7,208	6,914
							8,567	7,673	7,434	7,074	6,782
							8,445	7,606	7,372	7,026	6,739
							8,417	7,544	7,318	6,983	6,712

k	5			7			10		
	5	7	11	15	7	11	15	11	15
w									
5 %									
10 %									
20 %	8,675	9,107	9,773	8,993	9,107	9,773	10,661		
30 %	8,090	8,507	8,597	8,436	8,507	8,597	8,679	8,597	8,679
40 %	7,808	7,746	7,774	7,782	7,746	8,079	7,993	8,079	7,993
50 %	7,673	7,288	7,029	6,926	7,288	7,202	7,017	7,202	7,187
75 %	7,606	7,139	6,821	6,715	7,139	6,978	7,042	6,978	7,042
100 %	7,544	7,091	6,717	6,600	7,091	6,782	6,680	6,782	6,785

Alle Angaben in %

Tab. A-26: RMSEP Raman WSG- + TS-Modell (RPDS)

k	1			2			3				
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
5 %	0,463	0,595	0,595	0,595	0,596	0,592	0,851	0,823	0,803	0,753	0,702
10 %	0,562	0,646	0,654	0,658	0,662	0,658	0,767	0,759	0,755	0,716	0,660
20 %	0,491	0,535	0,536	0,543	0,558	0,565	0,615	0,627	0,618	0,616	0,604
30 %	0,531	0,560	0,544	0,543	0,551	0,556	0,543	0,548	0,548	0,541	0,525
40 %	0,532	0,573	0,581	0,590	0,602	0,605	0,609	0,616	0,617	0,613	0,592
50 %	0,517	0,557	0,563	0,570	0,579	0,580	0,571	0,574	0,576	0,574	0,562
75 %	0,506	0,563	0,573	0,583	0,593	0,595	0,595	0,601	0,595	0,582	0,557
100 %	0,499	0,549	0,554	0,561	0,570	0,572	0,573	0,573	0,570	0,562	0,547

k	5			7			10		
	5	7	11	15	7	11	15	11	15
5 %									
10 %									
20 %	0,553	0,518	0,502	0,538	0,518	0,502	0,499		
30 %	0,519	0,514	0,526	0,535	0,514	0,526	0,519	0,526	0,519
40 %	0,597	0,586	0,580	0,577	0,586	0,581	0,584	0,581	0,584
50 %	0,567	0,561	0,554	0,551	0,561	0,561	0,561	0,561	0,564
75 %	0,573	0,562	0,542	0,538	0,562	0,544	0,540	0,533	0,539
100 %	0,564	0,552	0,541	0,536	0,552	0,540	0,537	0,540	0,536

Alle Angaben in %

Tab. A-27: PCs Raman WSG- + TS-Modell (RPDS)

k	1						2						3					
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15		
w	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
5 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
10 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
20 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
30 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
40 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
50 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
75 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
100 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		

k	5						7						10					
	5	7	11	15	7	11	7	11	15	15	7	11	7	11	15	15		
w	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
5 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
10 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
20 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
30 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
40 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
50 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
75 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
100 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		

Tab. A-28: Spec\_Diff Raman WSG-Modell (RPDS)

k	1					2					3					
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
w	15,136	12,212	11,403	10,725	9,741	9,184	17,191	14,909	14,166	13,466	12,755					
5 %	14,159	12,123	11,439	10,799	9,685	8,906	14,466	13,656	13,334	12,658	11,796	14,466	17,276	15,462	14,607	13,967
10 %	12,294	10,509	9,994	9,536	8,714	8,127	9,763	9,543	9,229	8,887	8,368	9,763	9,497	9,431	8,315	8,037
20 %	11,917	9,976	9,433	8,980	8,244	7,744	8,854	8,602	8,398	7,942	7,514	8,854	8,257	8,034	7,528	7,160
30 %	11,798	9,851	9,356	8,942	8,236	7,737	8,729	8,474	8,268	7,846	7,444	8,729	7,890	7,633	7,244	6,973
40 %	11,691	9,842	9,337	8,916	8,221	7,741	8,753	8,506	8,323	7,901	7,445	8,753	7,754	7,633	7,182	6,896
50 %	11,591	9,797	9,304	8,889	8,210	7,742	8,637	8,392	8,217	7,828	7,395	8,637	7,719	7,486	7,139	6,844
75 %	11,545	9,708	9,195	8,763	8,065	7,598	8,475	8,237	8,068	7,645	7,188	8,475	7,562	7,339	7,003	6,736
100 %																

k	5					7					10					
	5	7	11	15	7	11	15	5	7	11	15	5	7	11	15	
w																
5 %																
10 %																
20 %	9,497	10,261	10,205	10,821	10,261	10,205	14,018									
30 %	8,257	8,558	8,891	8,632	8,558	9,180	8,989	9,180	8,989							
40 %	7,890	8,079	8,330	8,251	8,079	8,516	8,402	8,516	8,402							
50 %	7,754	7,495	7,461	7,341	7,495	7,461	7,606	7,461	7,606							
75 %	7,719	7,218	6,991	6,849	7,218	7,096	6,910	7,096	6,910							
100 %	7,562	7,126	6,755	6,667	7,126	6,937	6,841	6,937	6,841							

Alle Angaben in %

Tab. A-29: RMSEP Raman WSG-Modell (RPDS)

k	1					2					3					
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15
<b>w</b>																
<b>5 %</b>	0,509	0,566	0,561	0,559	0,554	0,549	0,612	0,604	0,590	0,560	0,537	0,523	0,585	0,545	0,524	0,518
<b>10 %</b>	0,836	0,717	0,683	0,664	0,643	0,632	0,523	0,533	0,523	0,477	0,438	0,606	0,525	0,498	0,495	0,486
<b>20 %</b>	0,836	0,551	0,545	0,545	0,546	0,542	0,606	0,613	0,603	0,610	0,583	0,533	0,494	0,501	0,504	0,507
<b>30 %</b>	0,801	0,570	0,555	0,549	0,544	0,554	0,533	0,531	0,530	0,522	0,507	0,552	0,537	0,532	0,522	0,516
<b>40 %</b>	0,706	0,552	0,545	0,546	0,552	0,554	0,553	0,552	0,550	0,545	0,529	0,552	0,537	0,532	0,522	0,516
<b>50 %</b>	0,738	0,582	0,581	0,582	0,583	0,582	0,584	0,588	0,588	0,584	0,569	0,584	0,577	0,573	0,562	0,555
<b>75 %</b>	0,607	0,539	0,542	0,546	0,550	0,550	0,547	0,548	0,547	0,546	0,531	0,547	0,542	0,537	0,527	0,520
<b>100 %</b>	0,620	0,561	0,561	0,562	0,564	0,564	0,562	0,562	0,558	0,552	0,539	0,562	0,551	0,546	0,538	0,531

k	5					7					10					
	5	7	11	15	7	11	15	5	7	11	15	5	7	11	15	
<b>w</b>																
<b>5 %</b>																
<b>10 %</b>																
<b>20 %</b>	0,525	0,578	0,473	0,461	0,578	0,473	0,468	0,494	0,464	0,464	0,468	0,515	0,521	0,563	0,561	0,522
<b>30 %</b>	0,494	0,494	0,481	0,488	0,494	0,464	0,468	0,530	0,515	0,521	0,521	0,530	0,522	0,530	0,522	0,535
<b>40 %</b>	0,537	0,530	0,517	0,513	0,530	0,515	0,521	0,567	0,563	0,561	0,561	0,532	0,530	0,528	0,528	0,535
<b>50 %</b>	0,577	0,567	0,563	0,566	0,567	0,563	0,561	0,542	0,535	0,535	0,528	0,535	0,528	0,535	0,535	0,535
<b>75 %</b>	0,542	0,532	0,526	0,521	0,532	0,530	0,522	0,542	0,535	0,535	0,528	0,535	0,528	0,535	0,535	0,535
<b>100 %</b>	0,551	0,542	0,532	0,528	0,542	0,535	0,528	0,542	0,535	0,535	0,528	0,535	0,528	0,535	0,535	0,535

Alle Angaben in %

Tab. A-30: PCs Raman WSG-Modell (RPDS)

k	1						2						3					
	1	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15	3	5	7	11	15		
w	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
5 %	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
10 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
20 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
30 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
40 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
50 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
75 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
100 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		

k	5			7			10		
	5	7	15	7	11	15	11	15	15
w	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1
75 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1
100 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Tab. A-31: Qualitätsparameter der SBC der Modelle bei verschiedenen Transfersetmengen ( $R^2$  \*: Bestimmtheitsmaß im In-Line Prediction vs. Referenz Plot;  $R^2$  \*\*: Bestimmtheitsmaß im At-Line SBC-Vorhersage- vs. Referenz-Plot)

Modell QP	Raman WSG + TS				Raman WSG			
	$R^2$ *	$R^2$ **	Slope	Offset	$R^2$ *	$R^2$ **	Slope	Offset
5%	1,000	0,990	0,990	1,021	1,000	0,990	0,974	2,414
10%	1,000	0,990	0,993	0,731	1,000	0,990	0,999	0,122
20%	0,998	0,990	1,012	-1,146	0,999	0,990	1,009	-0,819
30%	0,998	0,990	1,019	-1,872	0,999	0,990	1,022	-2,056
40%	0,998	0,990	1,015	-1,409	0,999	0,990	1,019	-1,847
50%	0,999	0,990	1,016	-1,575	0,999	0,990	1,019	-1,800
75%	0,999	0,990	1,017	-1,633	0,999	0,990	1,020	-1,895
100%	0,998	0,990	1,018	-1,766	0,999	0,990	1,019	-1,846

Modell QP	NIR WSG + TS				NIR WSG			
	$R^2$ *	$R^2$ **	Slope	Offset	$R^2$ *	$R^2$ **	Slope	Offset
5%	0,968	0,606	3,265	-205,610	1,000	0,556	0,966	2,759
10%	0,836	0,606	0,944	1,715	0,845	0,556	0,873	11,794
20%	0,881	0,606	0,958	3,474	0,869	0,556	0,859	12,033
30%	0,567	0,606	1,133	13,563	0,836	0,556	0,844	14,896
40%	0,591	0,606	1,081	8,665	0,567	0,556	0,885	9,471
50%	0,618	0,606	1,100	10,377	0,581	0,556	0,867	11,833
75%	0,608	0,606	1,159	16,146	0,519	0,556	1,003	-1,564
100%	0,639	0,606	1,074	8,048	0,583	0,556	0,919	6,266

Tab. A-32: Weitere Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction der NIR In-Line Modelle (verwendeter Spektralbereich: 7472 – 6280  $\text{cm}^{-1}$ , Neukalibrierung)

	DVV	PC	Kalibrierung					Prediction			
			erkl. Varianz [%]	$R^2$	RMSEC [%]	Slope	Off-set	$R^2$	RMSEP [%]	Slope	Off-set
In-NE2	SNV	4	93,696	0,937	0,978	0,937	5,906	0,928	1,061	0,951	4,412
In-NE3	MSC	2	91,923	0,919	1,129	0,919	7,565	0,915	1,153	0,905	8,922



Tab. A-33: Weitere Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction der Raman In-Line Modelle (verwendeter Spektralbereich: 1094 – 1070 cm<sup>-1</sup>, Neukalibrierung) (\* Ausreißer entfernt)

	DVV	PC	Kalibrierung					Prediction			
			erkl. Varianz [%]	R <sup>2</sup>	RMSEC [%]	Slope	Offset	R <sup>2</sup>	RMSEP [%]	Slope	Offset
In-RE2	SNV	1	98,925	0,989	0,420	0,989	1,011	0,985	0,486	0,994	0,576
								0,992*	0,363*	0,988*	1,115*
In-RE3	SNV + 1st Der	1	99,592	0,996	0,259	0,996	0,384	0,989	0,406	1,002	-
								0,995*	0,282*	0,996*	0,303*
In-RE4	MSC	1	98,903	0,989	0,424	0,989	1,032	0,985	0,487	0,993	0,685
								0,992*	0,367*	0,987*	1,221*

Tab. A-34: Statistikparameter zur Überprüfung eines erfolgreichen Methodenübertrages des NIR WSG-Modells (grün/ok: Bestanden, rot/nok: Nicht Bestanden; Die At-Line Modelle, die Neukalibrierung und die Messwerte sind in schwarz geschrieben). Die Legende der Abkürzungen ist unter der Tabelle gezeigt.

NIR WSG	R <sup>2</sup>	B <sub>a</sub>	RMSEP [%]	B <sub>b</sub>	t-Test <sub>c</sub>	RSS <sub>Lin</sub>	RSS <sub>Quad</sub>	P <sub>d</sub>	t-Test <sub>e</sub>
At-Line	0,899	---	1,272	---	---	67,330	72,284	ok	5,20×10 <sup>-5</sup>
DÜ	---	nok	8,534	nok	9,46×10 <sup>-7</sup>	519,953	494,781	0,100	4,21×10 <sup>-6</sup>
MU	0,863	nok	1,462	ok	0,019	88,744	88,374	0,633	0,872
DS	---	nok	7,074	nok	0,235	418,612	403,036	0,151	0,570
PDS	0,850	nok	1,530	ok	0,196	85,801	79,466	0,041	0,115
RDS	---	nok	7,074	nok	0,235	418,597	403,263	0,015	0,570
RPDS	0,867	nok	1,442	ok	0,803	66,009	68,771	ok	0,001
SBC	0,556	nok	3,083	nok	0,038	504,618	509,131	0,488	0,567
Neukal. <sub>i</sub>	0,928	---	1,057	---	---	58,281	52,877	0,022	0,216

NIR WSG	Slope	P <sub>f</sub>	P <sub>g</sub>	Offset	P <sub>f</sub>	P <sub>g</sub>	Transfer <sub>h</sub>
At-Line	1,042	0,260	---	-4,548	0,192	---	---
DÜ	-0,682	3,14×10 <sup>-23</sup>	1,74×10 <sup>-21</sup>	163,243	7,88×10 <sup>-24</sup>	3,84×10 <sup>-22</sup>	Nein
MU	0,865	0,002	0,001	12,771	0,002	0,001	Nein
DS	-0,682	2,37×10 <sup>-25</sup>	1,40×10 <sup>-23</sup>	158,904	2,01×10 <sup>-25</sup>	1,03×10 <sup>-23</sup>	Nein
PDS	0,794	6,14×10 <sup>-6</sup>	2,75×10 <sup>-5</sup>	19,122	8,04×10 <sup>-6</sup>	2,25×10 <sup>-23</sup>	Nein
RDS	-0,682	2,37×10 <sup>-25</sup>	1,40×10 <sup>-23</sup>	158,902	2,01×10 <sup>-25</sup>	1,03×10 <sup>-23</sup>	Nein
RPDS	0,822	7,83×10 <sup>-6</sup>	4,62×10 <sup>-5</sup>	16,231	1,40×10 <sup>-5</sup>	4,50×10 <sup>-5</sup>	Nein
SBC	0,844	0,126	0,069	14,896	0,119	0,058	Nein
Neukal. <sub>i</sub>	0,936	0,068	---	5,894	0,076	---	---

Legende:

- a Bestimmtheitsmaß $_{\text{Transfer}} > 0,9$  und maximal 5% (rel.) schlechter als At-Line Prediction und ursprüngliches Kal-Modell
- b  $\text{RMSEP}_{\text{Transfer}} \leq 1,7 \times \text{RMSEC}_{\text{At-Line}}$  bzw.  $\text{RMSEP}_{\text{At-Line}}$
- c Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für den *t-Test*, der zwischen den At-Line Daten und dem Transfermodell durchgeführt wurde, zutrifft.
- d Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für den *F-Test* zutrifft, mit dem bestimmt wird, ob die Verwendung eines quadratischen Terms die Anpassung signifikant verbessert hat.
- e Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für den *t-Test*, der zwischen den At-Line Daten und den Referenzdaten durchgeführt wurde, zutrifft.
- f Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für den *t-Test*, ob sich die Steigung oder der Achsenabschnitt signifikant von 1 bzw. 0 unterscheiden, zutrifft.
- g Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese für den *t-Test* zutrifft, mit dem bestimmt wird, ob sich die Steigung oder der Achsenabschnitt des Transfermodells signifikant von dem at-Line Modell erhaltenen Wert unterscheidet.
- h Das Ergebnis des erfolgreichen Transferübertrages nach Definition.
- i Neukalibrierung der Raman In-Line Proben

Tab. A-35: Statistikparameter zur Überprüfung eines erfolgreichen Methodenübertrages des Raman WSG-Modells (grün/ok: Bestanden, rot/nok: Nicht Bestanden; Die At-Line Modelle, die Neukalibrierung und die Messwerte sind in schwarz geschrieben). Die Legende der Abkürzungen ist unter Tab. A-34 gezeigt

Raman WSG	R <sup>2</sup>	B <sub>a</sub>	RMSEP [%]	B <sub>b</sub>	t-Test <sub>c</sub>	RSS <sub>Lin</sub>	RSS <sub>Quad</sub>	P <sub>d</sub>	t-Test <sub>e</sub>
<b>At-Line</b>	0,983	---	0,529	---	---	12,238	19,363	ok	0,004
<b>DÜ</b>	0,968	ok	0,704	ok	7,67×10 <sup>-9</sup>	3,663	12,442	ok	5,17×10 <sup>-13</sup>
<b>MU</b>	0,958	ok	0,807	ok	2,70×10 <sup>-9</sup>	3,775	12,894	ok	4,61×10 <sup>-13</sup>
<b>DS</b>	0,981	ok	0,548	ok	0,733	4,893	5,173	ok	0,073
<b>PDS</b>	0,988	ok	0,427	ok	0,676	3,084	2,516	8,18×10 <sup>-4</sup>	0,004
<b>RDS</b>	0,982	ok	0,536	ok	0,030	4,213	4,970	ok	0,173
<b>RPDS</b>	0,984	ok	0,507	ok	0,255	7,448	4,392	8,04×10 <sup>-8</sup>	0,390
<b>SBC</b>	0,990	ok	0,396	ok	0,108	3,172	2,814	0,01	0,415
<b>Neukal.<sub>i</sub></b>	0,987 0,994*	---	0,452 0,302*	---	---	11,641 4,972*	11,905 13,017*	ok *	0,993 *

Raman WSG	Slope	P <sub>f</sub>	P <sub>g</sub>	Offset	P <sub>f</sub>	P <sub>g</sub>	Transfer <sub>h</sub>
<b>At-Line</b>	0,945	8,1×10 <sup>-4</sup>	---	5,315	6,2×10 <sup>-4</sup>	---	---
<b>DÜ</b>	1,082	7,77×10 <sup>-14</sup>	7,45×10 <sup>-10</sup>	-8,204	1,07×10 <sup>-4</sup>	1,89×10 <sup>-10</sup>	Nein
<b>MU</b>	1,103	2,77×10 <sup>-17</sup>	1,08×10 <sup>-11</sup>	-10,231	3,25×10 <sup>-18</sup>	2,33×10 <sup>-12</sup>	Nein
<b>DS</b>	1,082	8,52×10 <sup>-12</sup>	6,36×10 <sup>-9</sup>	-7,617	1,59×10 <sup>-11</sup>	6,08×10 <sup>-9</sup>	Nein
<b>PDS</b>	0,976	0,002	0,158	2,473	0,001	0,154	Nein
<b>RDS</b>	1,082	7,02×10 <sup>-13</sup>	1,96×10 <sup>-9</sup>	-7,780	6,63×10 <sup>-13</sup>	1,28×10 <sup>-9</sup>	Nein
<b>RPDS</b>	0,969	0,015	0,299	2,937	0,012	0,279	Nein
<b>SBC</b>	0,999	0,936	0,008	0,122	0,867	0,007	Nein
<b>Neukal.<sub>i</sub></b>	1,002 0,996*	0,887 0,684*	---	-0,209 0,347*	0,886 0,720*	---	---

## 8 Verzeichnisse

### 8.1 Literaturverzeichnis

- [1] S.G. Patel, M. Siddaiah, Formulation and evaluation of effervescent tablets: a review, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 8 (2018) 296–303.
- [2] K.R. Srinath, C.P. Chowdary, P. Palanisamy, K.A. Vamsy, S. Aparna, S.S. Ali, P. Rakesh, K. Swetha, Formulation and evaluation of effervescent tablets of Paracetamol, *International Journal of Pharmaceutical Research and Development* 3 (2011) 76–104.
- [3] K. İpci, T. Öktemer, L. Birdane, N. Altıntoprak, N. Bayar Muluk, D. Passali, A. Lopatin, L. Bellussi, R. Mladina, R. Pawankar, C. Cingi, Effervescent tablets: a safe and practical delivery system for drug administration, *ENT Updates* 6 (2016) 46–50.
- [4] K. Frenkel, C. Opel, R. Walter, P. Imming, At-line near-infrared and Raman spectroscopy methods for determining the thermal decomposition of sodium hydrogen carbonate in a fluidized bed process, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 219 (2022) 114918.
- [5] A.H. Rau, Effervescent Technology for today's pharmaceuticals and dietary supplements, *Tablets & Capsules Magazine* 14 (2016) 11–15.
- [6] H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz, *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, 2nd ed. rev. and expanded ed., Dekker, New York, 1989-90.
- [7] S. Jacob, A. Shirwaikar, A. Nair, Preparation and evaluation of fast-disintegrating effervescent tablets of glibenclamide, *Drug development and industrial pharmacy* 35 (2009) 321–328.
- [8] K. Frenkel, NIR- und Raman-Spektroskopie als at-line Verfahren zur Bestimmung des Calciniierungsgrades von Natriumhydrogencarbonat im Wirbelschichtprozess, Diplomarbeit, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, 2022.
- [9] W. Kuu, Effect of relative humidity and temperature on moisture sorption and stability of sodium bicarbonate powder, *International journal of pharmaceutics* 166 (1998) 167–175.
- [10] M. Hartman, K. Svoboda, M. Pohořelý, M. Šyc, Thermal Decomposition of Sodium Hydrogen Carbonate and Textural Features of Its Calcines, *Industrial & Engineering Chemistry Research* 52 (2013) 10619–10626.
- [11] H. Yorozu, Y. Ichii, K. Matsumoto, M. Hashimoto, M. Hoshi, US 5,217,719, 1993.
- [12] S. Neuberger, K. Jooß, D. Flottmann, G. Scriba, C. Neusüß, Raman spectroscopy and capillary zone electrophoresis for the analysis of degradation processes in commercial

- effervescent tablets containing acetylsalicylic acid and ascorbic acid, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 134 (2017) 122–129.
- [13] D.E. Wurster, Air-suspension technique of coating drug particles; a preliminary report, *Journal of the American Pharmaceutical Association* 48 (1959) 451–454.
- [14] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidized bed granulation. I. Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution, *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences* 5 (1977) 51–60.
- [15] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidized bed granulation. II. Estimation of droplet size of atomized binder solutions, *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences* 5 (1977) 178–193.
- [16] T. Schæfer, O. Wørts, 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, *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences* 6 (1978) 1–13.
- [17] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidized bed granulation. IV. Effects of binder solution and atomization on granule size distribution, *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences* 6 (1978) 14–25.
- [18] T. Schæfer, O. Wørts, Control of fluidized bed granulation. V. Factors affecting granule growth, *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences* 6 (1978) 69–82.
- [19] L. Henkel, H. Hennig, In-Prozess-Feuchtemessung in der Wirbelschicht. II: Mitteilung: Infrarotfeuchtemessung in der betrieblichen Praxis, *Pharmazeutische Industrie* 54 (1992) 1047–1049.
- [20] Food and Drug Administration and others, *Guidance for Industry, PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*, 2004.
- [21] T. de Beer, A. Burggraeve, M. Fonteyne, L. Saerens, J.P. Remon, C. Vervaet, Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes, *International journal of pharmaceutics* 417 (2011) 32–47.
- [22] K.A. Esmonde-White, M. Cuellar, C. Uerpmann, B. Lenain, I.R. Lewis, Raman spectroscopy as a process analytical technology for pharmaceutical manufacturing and bioprocessing, *Analytical and bioanalytical chemistry* 409 (2017) 637–649.
- [23] J. Märk, M. Andre, M. Karner, C.W. Huck, Prospects for multivariate classification of a pharmaceutical intermediate with near-infrared spectroscopy as a process analytical technology (PAT) production control supplement, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76 (2010) 320–327.

- [24] International Council for Harmonisation of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, Pharmaceutical Development Q8 (R2), 2009.
- [25] International Council for Harmonisation of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, Quality Risk Management Q9, 2005.
- [26] International Council for Harmonisation of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, Pharmaceutical Quality System Q10, 2008.
- [27] International Council for Harmonisation of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, Development and Manufacture of Drug Substances Q11, 2012.
- [28] International Council for Harmonisation of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management Q12, 2019.
- [29] European Commission, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 15: Qualification and Validation, 2015.
- [30] European Medicines Agency, Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations: EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 (Revision 2), 2014.
- [31] European Directorate for the Quality of Medicines, European Pharmacopoeia, 10th edition, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2021.
- [32] Y. Roggo, P. Chalus, L. Maurer, C. Lema-Martinez, A. Edmond, N. Jent, A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 44 (2007) 683–700.
- [33] B. D. Patel, P. J. Mehta, An Overview: Application of Raman Spectroscopy in Pharmaceutical Field, *Current Pharmaceutical Analysis* 6 (2010) 131–141.
- [34] M. Otsuka, Near-Infrared Spectroscopy Application to the Pharmaceutical Industry, in: John Wiley & Sons (Ed.), *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, Wiley, 2006, pp. 1–15.
- [35] Y. Sulub, R. LoBrutto, R. Vivilecchia, B.W. Wabuye, Content uniformity determination of pharmaceutical tablets using five near-infrared reflectance spectrometers: a process analytical technology (PAT) approach using robust multivariate calibration transfer algorithms, *Analytica chimica acta* 611 (2008) 143–150.
- [36] E. Peeters, A.F. Da Tavares Silva, M. Toiviainen, J. van Renterghem, J. Vercruysse, M. Juuti, J.A. Lopes, T. de Beer, C. Vervaet, J.-P. Remon, Assessment and prediction of tablet properties using transmission and backscattering Raman spectroscopy and transmission NIR spectroscopy, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 11 (2016) 547–558.

- [37] M. Kompany-Zareh, F. van den Berg, Multi-way based calibration transfer between two Raman spectrometers, *The Analyst* 135 (2010) 1382–1388.
- [38] D. Brouckaert, J.-S. Uytersprot, W. Broeckx, T. de Beer, Calibration transfer of a Raman spectroscopic quantification method from at-line to in-line assessment of liquid detergent compositions, *Analytica chimica acta* 971 (2017) 14–25.
- [39] E.-L. Bergman, H. Brage, M. Josefson, O. Svensson, A. Sparén, Transfer of NIR calibrations for pharmaceutical formulations between different instruments, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 41 (2006) 89–98.
- [40] R.N. Feudale, N.A. Woody, H. Tan, A.J. Myles, S.D. Brown, J. Ferré, Transfer of multivariate calibration models: a review, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 64 (2002) 181–192.
- [41] F. van den Berg, Å. Rinnan, Calibration Transfer Methods, in: Academic Press (Ed.), *Infrared Spectroscopy for Food Quality Analysis and Control*, Elsevier, 2009, pp. 105–118.
- [42] F. Despagne, D. Massart, M. Jansen, H. van Daalen, Intersite transfer of industrial calibration models, *Analytica chimica acta* 406 (2000) 233–245.
- [43] E. Bouveresse, D.L. Massart, Improvement of the piecewise direct standardisation procedure for the transfer of NIR spectra for multivariate calibration, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 32 (1996) 201–213.
- [44] E. Bouveresse, D.L. Massart, Standardisation of near-infrared spectrometric instruments: A review, *Vibrational Spectroscopy* 11 (1996) 3–15.
- [45] O.E. de Noord, Multivariate calibration standardization, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 25 (1994) 85–97.
- [46] F.W. Koehler, G.W. Small, Calibration transfer algorithm for automated qualitative analysis by passive Fourier transform infrared spectrometry, *Analytical chemistry* 72 (2000) 1690–1698.
- [47] J. Lin, Near-IR Calibration Transfer between Different Temperatures, *Applied Spectroscopy* 52 (1998) 1591–1596.
- [48] J. Lin, S.-C. Lo, C.W. Brown, Calibration transfer from a scanning near-IR spectrophotometer to a FT-near-IR spectrophotometer, *Analytica chimica acta* 349 (1997) 263–269.
- [49] M. Sohn, F.E. Barton, D.S. Himmelsbach, Transfer of near-infrared calibration model for determining fiber content in flax: effects of transfer samples and standardization procedure, *Applied Spectroscopy* 61 (2007) 414–418.

- [50] H. Swierenga, W.G. Haanstra, A.P. de Weijer, L.M.C. Buydens, Comparison of Two Different Approaches toward Model Transferability in NIR Spectroscopy, *Applied Spectroscopy* 52 (1998) 7–16.
- [51] F. Wulfert, W.T. Kok, O.E. de Noord, A.K. Smilde, Correction of temperature-induced spectral variation by continuous piecewise direct standardization, *Analytical chemistry* 72 (2000) 1639–1644.
- [52] C.F. Pereira, M.F. Pimentel, R.K.H. Galvão, F.A. Honorato, L. Stragevitch, M.N. Martins, A comparative study of calibration transfer methods for determination of gasoline quality parameters in three different near infrared spectrometers, *Analytica chimica acta* 611 (2008) 41–47.
- [53] Y. Wang, D.J. Veltkamp, B.R. Kowalski, Multivariate instrument standardization, *Analytical chemistry* 63 (1991) 2750–2756.
- [54] Y. Wang, B.R. Kowalski, Calibration Transfer and Measurement Stability of Near-Infrared Spectrometers, *Applied Spectroscopy* 46 (1992) 764–771.
- [55] Y. Wang, M.J. Lysaght, B.R. Kowalski, Improvement of multivariate calibration through instrument standardization, *Anal. Chem.* 64 (1992) 562–564.
- [56] R.P. Cogdill, C.A. Anderson, J.K. Drennen, Process analytical technology case study, part III: calibration monitoring and transfer, *AAPS PharmSciTech* 6 (2005) E284-297.
- [57] H. Leion, S. Folestad, M. Josefson, A. Sparén, Evaluation of basic algorithms for transferring quantitative multivariate calibrations between scanning grating and FT NIR spectrometers, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 37 (2005) 47–55.
- [58] N.S. Sahni, T. Isaksson, T. Naes, Comparison of methods for transfer of calibration models in near-infrared spectroscopy: a case study based on correcting path length differences using fiber-optic transmittance probes in in-line near-infrared spectroscopy, *Applied Spectroscopy* 59 (2005) 487–495.
- [59] M. Watari, Y. Ozaki, Practical calibration correction method for the maintenance of an on-line near-infrared monitoring system for molten polymers, *Applied Spectroscopy* 60 (2006) 529–538.
- [60] C.M. Gryniowicz-Ruzicka, S. Arzhantsev, L.N. Pelster, B.J. Westenberger, L.F. Buhse, J.F. Kauffman, Multivariate calibration and instrument standardization for the rapid detection of diethylene glycol in glycerin by Raman spectroscopy, *Applied Spectroscopy* 65 (2011) 334–341.

- [61] H. Nguyen Quang, M. Jouan, N. Quy Dao, A simplified calibration model of spectral data for quantitative analyses with different Raman spectrometers, *Analytica chimica acta* 379 (1999) 159–167.
- [62] H. Swierenga, A.P. de Weijer, L.M.C. Buydens, Robust calibration model for on-line and off-line prediction of poly(ethylene terephthalate) yarn shrinkage by Raman spectroscopy, *Journal of Chemometrics* 13 (1999) 237–249.
- [63] L.S.A. Pereira, M.F. Carneiro, B.G. Botelho, M.M. Sena, Calibration transfer from powder mixtures to intact tablets: A new use in pharmaceutical analysis for a known tool, *Talanta* 147 (2016) 351–357.
- [64] T. Fearn, Standardisation and Calibration Transfer for near Infrared Instruments: A Review, *Journal of Near Infrared Spectroscopy* 9 (2001) 229–244.
- [65] M.R. Smith, R.D. Jee, A.C. Moffat, The transfer between instruments of a reflectance near-infrared assay for paracetamol in intact tablets, *The Analyst* 127 (2002) 1682–1692.
- [66] M.R. Smith, R.D. Jee, A.C. Moffat, D.R. Rees, N.W. Broad, A procedure for calibration transfer between near-infrared instruments - a worked example using a transmittance single tablet assay for piroxicam in intact tablets, *The Analyst* 129 (2004) 806–816.
- [67] M. Donoso, D.O. Kildsig, E.S. Ghaly, Prediction of tablet hardness and porosity using near-infrared diffuse reflectance spectroscopy as a nondestructive method, *Pharmaceutical development and technology* 8 (2003) 357–366.
- [68] H. Tanabe, K. Otsuka, M. Otsuka, Theoretical analysis of tablet hardness prediction using chemoinformetric near-infrared spectroscopy, *Analytical Sciences* 23 (2007) 857–862.
- [69] J.K. Drennen, R.A. Lodder, Nondestructive near-infrared analysis of intact tablets for determination of degradation products, *Journal of pharmaceutical sciences* 79 (1990) 622–627.
- [70] I. Tomuta, L. Rus, R. Iovanov, L.L. Rus, High-throughput NIR-chemometric methods for determination of drug content and pharmaceutical properties of indapamide tablets, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 84 (2013) 285–292.
- [71] M. Donoso, E.S. Ghaly, Prediction of tablets disintegration times using near-infrared diffuse reflectance spectroscopy as a nondestructive method, *Pharmaceutical development and technology* 10 (2005) 211–217.
- [72] M. Otsuka, H. Tanabe, K. Osaki, K. Otsuka, Y. Ozaki, Chemoinformetric evaluation of dissolution property of indomethacin tablets by near-infrared spectroscopy, *Journal of pharmaceutical sciences* 96 (2007) 788–801.



- [73] S.H. Tabasi, V. Moolchandani, R. Fahmy, S.W. Hoag, Sustained release dosage forms dissolution behavior prediction: a study of matrix tablets using NIR spectroscopy, *International journal of pharmaceutics* 382 (2009) 1–6.
- [74] M.P. Freitas, A. Sabadin, L.M. Silva, F.M. Giannotti, D.A. do Couto, E. Tonhi, R.S. Medeiros, G.L. Coco, V.F.T. Russo, J.A. Martins, Prediction of drug dissolution profiles from tablets using NIR diffuse reflectance spectroscopy: a rapid and nondestructive method, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 39 (2005) 17–21.
- [75] S. Virtanen, O. Antikainen, J. Yliruusi, Determination of the crushing strength of intact tablets using Raman spectroscopy, *International journal of pharmaceutics* 360 (2008) 40–46.
- [76] N. Heigl, A. Hodzic, M. Llusa, W. Tritthart, F. Reiter, S.D. Fraser, P. Laggner, J.G. Khinast, Potential of Raman Spectroscopy for Evaluating Crushing Strength of Tablets, *Journal of Pharmaceutical Innovation* 7 (2012) 76–86.
- [77] R.B. Shah, M.A. Tawakkul, M.A. Khan, Process analytical technology: chemometric analysis of Raman and near infra-red spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets, *Journal of pharmaceutical sciences* 96 (2007) 1356–1365.
- [78] Y. Chen, S.S. Thosar, R.A. Forbess, M.S. Kemper, R.L. Rubinovitz, A.J. Shukla, Prediction of drug content and hardness of intact tablets using artificial neural network and near-infrared spectroscopy, *Drug development and industrial pharmacy* 27 (2001) 623–631.
- [79] J.D. Kirsch, J.K. Drennen, Nondestructive tablet hardness testing by near-infrared spectroscopy: a new and robust spectral best-fit algorithm, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 19 (1999) 351–362.
- [80] J.D. Kirsch, J.K. Drennen, Determination of film-coated tablet parameters by near-infrared spectroscopy, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 13 (1995) 1273–1281.
- [81] S.H. Tabasi, R. Fahmy, D. Bensley, C. O'Brien, S.W. Hoag, Quality by design, part II: application of NIR spectroscopy to monitor the coating process for a pharmaceutical sustained release product, *Journal of pharmaceutical sciences* 97 (2008) 4052–4066.
- [82] C. Wang, T.J. Vickers, C.K. Mann, Direct assay and shelf-life monitoring of aspirin tablets using Raman spectroscopy, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 16 (1997) 87–94.

- [83] H. Sunada, K. Iba, S. Ogawa, E. Arakawa, T. Masuyama, K. Hara, A. Otsuka, Hydrolysis of acetylsalicylsalicylic acid and salicylsalicylic acid in aqueous solution, *Chemical & pharmaceutical bulletin* 33 (1985) 2158–2161.
- [84] F.E. Blondino, P.R. Byron, The quantitative determination of aspirin and its degradation products in a model solution aerosol, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 13 (1995) 111–119.
- [85] F. Ullmann, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Electronic Release, 6th ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.
- [86] J.G. Speight, *Industrial Inorganic Chemistry*, in: Butterworth-Heinemann (Ed.), *Environmental Inorganic Chemistry for Engineers*, Elsevier, 2017, pp. 111–169.
- [87] M.J. Brandt, K.M. Johnson, A.J. Elphinston, D.D. Ratnayaka, *Chemical Storage, Dosing and Control*, in: Butterworth-Heinemann (Ed.), *Twort's Water Supply*, Elsevier, 2016, pp. 513–552.
- [88] C. Sun, Improving powder flow properties of citric acid by crystal hydration, *Journal of pharmaceutical sciences* 98 (2009) 1744–1749.
- [89] O. Sherikar, P. Mehta, Comprehensive Assessment of Degradation Behavior of Aspirin and Atorvastatin Singly and in Combination by Using a Validated RP-HPLC Method, *Scientia pharmaceutica* 81 (2013) 195–210.
- [90] C.D. Pfeiffer, J.W. Pankey, Determination of related compounds in aspirin by liquid chromatography, *Journal of pharmaceutical sciences* 71 (1982) 511–514.
- [91] A. Verstraeten, E. Roets, J. Hoogmartens, Quantitative determination by high-performance liquid chromatography of acetylsalicylic acid and related substances in tablets, *Journal of chromatography* 388 (1987) 201–216.
- [92] G.A. Higgs, J.A. Salmon, B. Henderson, J.R. Vane, Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84 (1987) 1417–1420.
- [93] E. Arkenau, *Neue Arzneiformen für die Acetylsalicylsäure*, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, 2004.
- [94] Mohamed El Ghazi, *Statistische Versuchsplanung für Einsteiger*, 2019.
- [95] S.A. Weissman, N.G. Anderson, Design of Experiments (DoE) and Process Optimization. A Review of Recent Publications, *Organic Process Research & Development* 19 (2015) 1605–1633.

- [96] M. Barad, Design of Experiments (DOE) - A Valuable Multi-Purpose Methodology, Applied Mathematics 05 (2014) 2120–2129.
- [97] International Council for Harmonisation of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, Guideline Q1A(R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products, 2003.
- [98] W.F. McClure, 204 Years of near Infrared Technology: 1800–2003, Journal of Near Infrared Spectroscopy 11 (2003) 487–518.
- [99] K.A. Bakeev, Process Analytical Technology: Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries, Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2005.
- [100] W. Kessler, Multivariate Datenanalyse: Für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- [101] K. Esbensen, D. Guyot, F. Westad, L.P. Houmoller, Multivariate data analysis-in practice: An introduction to multivariate data analysis and experimental design, 5th ed., CAMO Software, Oslo, 2012.
- [102] M. Otto, Chemometrics: Statistics and computer application in analytical chemistry, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- [103] P. Imming, Arzneibuchanalytik: Grundlagen für Studium und Praxis, Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, 2006.
- [104] D.K. Bär, 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, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, 2018.
- [105] Camo Company, The Unscrambler User's guide, Oslo, 1996.
- [106] G. Cudiamat, Market Profile: Raman Spectroscopy, 2019, <https://www.spectroscopyonline.com/view/market-profile-raman-spectroscopy-0>, accessed 19 October 2022.
- [107] Horiba Scientific, Raman Characterization of Polymers in Industrial Applications, [https://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/Documents/Raman/Application\\_Notes/Raman\\_Characterization\\_of\\_Polymers\\_in\\_Industrial\\_Applications.pdf](https://www.horiba.com/fileadmin/uploads/Scientific/Documents/Raman/Application_Notes/Raman_Characterization_of_Polymers_in_Industrial_Applications.pdf), accessed 19 October 2022.
- [108] G.J. Vergote, T.R.M. de Beer, C. Vervaet, J.P. Remon, W.R.G. Baeyens, N. Diericx, F. Verpoort, In-line monitoring of a pharmaceutical blending process using FT-Raman spectroscopy, European journal of pharmaceutical sciences 21 (2004) 479–485.

- [109] M.T. Islam, N. Rodríguez-Hornedo, S. Ciotti, C. Ackermann, The potential of Raman spectroscopy as a process analytical technique during formulations of topical gels and emulsions, *Pharmaceutical research* 21 (2004) 1844–1851.
- [110] S. Webster, K.J. Baldwin, Raman Spectroscopy for Pharma. Part 1: Principles and Applications, *Pharmaceutical Technology Europe* 17 (2005) 46–52.
- [111] S. Webster, K.J. Baldwin, Raman spectroscopy for pharma. Part 2: Raman as a PAT tool, *Pharmaceutical Technology Europe* 17 (2005) 30–35.
- [112] M. Vagnini, F. Gabrieli, A. Daveri, D. Sali, Handheld new technology Raman and portable FT-IR spectrometers as complementary tools for the in situ identification of organic materials in modern art, *Spectrochimica acta part A: Molecular and biomolecular spectroscopy* 176 (2017) 174–182.
- [113] J.B. Cooper, S. Marshall, R. Jones, M. Abdelkader, K.L. Wise, Spatially compressed dual-wavelength excitation Raman spectrometer, *Applied optics* 53 (2014) 3333–3340.
- [114] J.B. Cooper, M. Abdelkader, K.L. Wise, Sequentially shifted excitation Raman spectroscopy: novel algorithm and instrumentation for fluorescence-free Raman spectroscopy in spectral space, *Applied Spectroscopy* 67 (2013) 973–984.
- [115] S. Šašić, *Pharmaceutical applications of Raman spectroscopy*, Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, 2008.
- [116] T.R.M. de Beer, C. Bodson, B. Dejaegher, B. Walczak, P. Vercauteren, A. Burggraeve, A. Lemos, L. Delattre, Y.V. Heyden, J.P. Remon, C. Vervaet, W.R.G. Baeyens, Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 48 (2008) 772–779.
- [117] R.W. Gerlach, B.R. Kowalski, H.O. Wold, Partial least-squares path modelling with latent variables, *Analytica chimica acta* 112 (1979) 417–421.
- [118] H. Wold, Path Models with Latent Variables: The NIPALS Approach, in: Academic Press (Ed.), *Quantitative Sociology*, Elsevier, 1975, pp. 307–357.
- [119] 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, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, 2008.
- [120] W. Kessler, *Vortrag: Multivariate Datenanalyse (MVA) mit dem Programm "The Unscrambler X"*, Berlin, 2019.

- [121] D. Bär, H. Debus, S. Brzenczek, W. Fischer, P. Imming, Determining particle size and water content by near-infrared spectroscopy in the granulation of naproxen sodium, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 151 (2018) 209–218.
- [122] H. Hotelling, The Generalization of Student's Ratio, *The Annals of Mathematical Statistics* 2 (1931) 360–378.
- [123] J. Huang, S. Romero-Torres, M. Moshgbar, Practical Considerations in Data Pre-treatment for NIR and Raman Spectroscopy, *American Pharmaceutical Review* 13 (2010) 116–127.
- [124] T. Isaksson, T. Næs, The Effect of Multiplicative Scatter Correction (MSC) and Linearity Improvement in NIR Spectroscopy, *Applied Spectroscopy* 42 (1988) 1273–1284.
- [125] M.S. Dhanoa, S.J. Lister, R. Sanderson, R.J. Barnes, The Link between Multiplicative Scatter Correction (MSC) and Standard Normal Variate (SNV) Transformations of NIR Spectra, *Journal of Near Infrared Spectroscopy* 2 (1994) 43–47.
- [126] J.Y. Chen, C. Iyo, F. Terada, S. Kawano, Effect of Multiplicative Scatter Correction on Wavelength Selection for near Infrared Calibration to Determine Fat Content in Raw Milk, *Journal of Near Infrared Spectroscopy* 10 (2002) 301–307.
- [127] J. Hausner, J. Baßler, *OPUS Grundkurs für NIR-Anwender – OPUS IDENT und verwandte Methoden (Grundlagen und Anwendungen)*, Bruker Optics GmbH, Ettlingen, 2009.
- [128] J.A. Fernández Pierna, P. Vermeulen, B. Lecler, V. Baeten, P. Dardenne, Calibration transfer from dispersive instruments to handheld spectrometers, *Applied Spectroscopy* 64 (2010) 644–648.
- [129] E. Bouveresse, D.L. Massart, P. Dardenne, Calibration transfer across near-infrared spectrometric instruments using Shenk's algorithm: effects of different standardisation samples, *Analytica chimica acta* 297 (1994) 405–416.
- [130] R.W. Kennard, L.A. Stone, Computer Aided Design of Experiments, *Technometrics* 11 (1969) 137–148.
- [131] M. Daszykowski, B. Walczak, D.L. Massart, Representative subset selection, *Analytica chimica acta* 468 (2002) 91–103.
- [132] R.K.H. Galvão, M.C.U. Araujo, G.E. José, M.J.C. Pontes, E.C. Silva, T.C.B. Saldanha, A method for calibration and validation subset partitioning, *Talanta* 67 (2005) 736–740.
- [133] Y.-Y. Pu, D.-W. Sun, C. Riccioli, M. Buccheri, M. Grassi, T.M.P. Cattaneo, A. Gowen, Calibration Transfer from Micro NIR Spectrometer to Hyperspectral Imaging: a Case Study

- on Predicting Soluble Solids Content of Bananito Fruit (*Musa acuminata*), *Food Analytical Methods* 11 (2018) 1021–1033.
- [134] K. Fischer, Neues Verfahren zur maßanalytischen Bestimmung des Wassergehaltes von Flüssigkeiten und festen Körpern, *Angewandte Chemie* 48 (1935) 394–396.
- [135] L.N. Gard, R.C. Butler, Determination of Moisture in Sodium Bicarbonate, *Analytical chemistry* 26 (1954) 1367–1368.
- [136] Deutsches Institut für Normung, DIN EN ISO 60-01: Kunststoffe - Bestimmung der scheinbaren Dichte von Formmassen, die durch einen genormten Trichter abfließen können (Schüttdichte).
- [137] Deutsches Institut für Normung, DIN EN ISO 787-11: Bestimmung des Stampfvolumens und der Stampfdichte.
- [138] Deutsches Institut für Normung, DIN EN ISO 4788: Laborgeräte aus Glas - Messzylinder und Mischzylinder (ISO 4788:2005).
- [139] A.S. Grandison, M.J. Lewis, *Separation processes in the food and biotechnology industries: Principles and applications*, Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 1996.
- [140] Deutsches Institut für Normung, DIN ISO 4324-01: Pulver und Granulate - Bestimmung des Schüttwinkels.
- [141] S. Bhattacharyya, G. Swetha, Formulation and evaluation of effervescent granules of Fexofenadine hydrochloride, *The Pharma Innovation Journal* 3 (2014) 1–8.
- [142] A.W. Jenike, Gravity flow of bulk solids. Bulletin No. 108, University of Utah, Salt Lake City, Utah, 1961.
- [143] A.W. Jenike, Storage and flow of solids. Bulletin No. 123, University of Utah, Salt Lake City, Utah, 1964.
- [144] F.M. Dobay, Schergeräte zur Ermittlung von Schüttguteigenschaften, Diplomarbeit, Montanuniversität Leoben, Leoben, 2008.
- [145] D. Schulze, Fließeigenschaften von Pulvern und Schüttgütern, 2022, <https://www.dietmar-schulze.de/pdf/fliesseigenschaften.pdf>, accessed 20 October 2022.
- [146] D. Schulze, *Pulver und Schüttgüter: Fließeigenschaften und Handhabung*, 4th ed., *Chemische Technik / Verfahrenstechnik*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2019.
- [147] ASTM D18 Committee, ASTM D6128-16: Standard Test Method for Shear Testing of Bulk Solids Using the Jenike Shear Tester, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2016.
- [148] ASTM D18 Committee, ASTM D6773-16: Standard Test Method for Bulk Solids Using Schulze Ring Shear Tester, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2016.

- [149] D. Schulze, Development and Application of a Novel Ring Shear Tester, *Aufbereitungstechnik* 35 (1994) 524–535.
- [150] D. Schulze, Standard shear testing technique for particulate solids using the Jenike Shear Cell: A report of the the EFCE Working Party on the Mechanics of Particulate Solids, Institution of Chemical Engineers, Rugby, UK, 1989, 1990.
- [151] F. Bracher, H. Heisig, P. Langguth, E. Mutschler, G. Rücker, G. Scriba, E. Stahl-Biskup, R. Troschütz (Ed.), *Arzneibuch-Kommentar (Gesamtwerk einschließlich 40. Aktualisierungslieferung)*, Govi-Verlag, Eschborn, 2012.
- [152] G. Lumay, F. Boschini, K. Traina, S. Bontempi, J.-C. Remy, R. Cloots, N. Vandewalle, Measuring the flowing properties of powders and grains, *Powder Technology* 224 (2012) 19–27.
- [153] K. Schwister (Ed.), *Taschenbuch der Verfahrenstechnik*, Fachbuchverlag, Leipzig, 2007.
- [154] I. Zimmermann, *Pharmazeutische Technologie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998.
- [155] R. Voigt, A. Fahr, *Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf*, 11th ed., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2010.
- [156] Entmischung, in: Springer-Verlag (Ed.), *Pulver und Schüttgüter*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2009, pp. 391–415.
- [157] K.H. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer, *Pharmazeutische Technologie*, 9th ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart, 2012.
- [158] Y.b.Y. Clement, K. Tano, Experimental Determination of the Sorption Isotherms of "Beta" Lactose, New Water Absorbent and Sodium Bicarbonate, *Journal of Food Technology* 6 (2008) 152–157.
- [159] H. Freundlich, Über die Adsorption in Lösungen, *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 57U (1907) 385–470.
- [160] M.Y. Brummel, Direct Compression of Effervescent Products in Elkhart, Effervescent Workshop (Internal Report Bayer Corp.), 1995.
- [161] Bundesministerium der Justiz, Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz): AMG, 2022.
- [162] T. Abe, Y. Yanagihara, T. Uchino, T. Oriyama, M. Komatsu, K. Nakajima, H. Suzuki, Evaluation of the pharmaceutical characteristics of various enteric-coated aspirin tablets under different storage conditions, *Chemical & pharmaceutical bulletin* 62 (2014) 617–626.

- [163] H. Alhamdany, M. Alfahad, Stability evaluation of Acetylsalicylic acid in commercial Aspirin tablets available in the Iraqi market, *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research* 11 (2021) 20–24.
- [164] A. Nokhodchi, Y. Javadzadeh, The effect of storage conditions on the physical stability of tablets, *Pharmaceutical Technology Europe* 19 (2007) 1–5.
- [165] Labor Dr. Heusler GmbH, Galenische Prüfungen - Teil 1, 2018, <https://www.hhac.de/news/detail/galenische-pruefungen-teil-1.html>, accessed 3 January 2023.
- [166] D.A. Gómez, J. Coello, S. MasPOCH, The influence of particle size on the intensity and reproducibility of Raman spectra of compacted samples, *Vibrational Spectroscopy* 100 (2019) 48–56.
- [167] S. Groß, Multivariate Korrektur des Temperatureinflusses in der NIR-spektroskopischen Materialfeuchtebestimmung, Dissertation, Georg-August-Universität zu Göttingen, Göttingen, 2009.
- [168] I.A. Degen, G.A. Newman, Raman spectra of inorganic ions, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* 49 (1993) 859–887.
- [169] Y. Wang, B.R. Kowalski, Temperature-compensating calibration transfer for near-infrared filter instruments, *Analytical chemistry* 65 (1993) 1301–1303.
- [170] Y. Sulub, G.W. Small, Spectral simulation methodology for calibration transfer of near-infrared spectra, *Applied Spectroscopy* 61 (2007) 406–413.
- [171] W. Ni, S.D. Brown, R. Man, Data fusion in multivariate calibration transfer, *Analytica chimica acta* 661 (2010) 133–142.
- [172] M.R. Kunz, J. Ottaway, J.H. Kalivas, E. Andries, Impact of standardization sample design on Tikhonov regularization variants for spectroscopic calibration maintenance and transfer, *Journal of Chemometrics* 24 (2010) 218–229.
- [173] Y. Qin, H. Gong, NIR models for predicting total sugar in tobacco for samples with different physical states, *Infrared Physics & Technology* 77 (2016) 239–243.
- [174] B.M. Wise, R.T. Roginski, Model maintenance: the unrecognized cost in PAT and QbD, *Chimica oggi - Chemistry Today* 33 (2015) 38–43.
- [175] N.A. Woody, R.N. Feudale, A.J. Myles, S.D. Brown, Transfer of multivariate calibrations between four near-infrared spectrometers using orthogonal signal correction, *Analytical chemistry* 76 (2004) 2595–2600.
- [176] E. Bouveresse, D.L. Massart, P. Dardenne, Modified Algorithm for Standardization of Near-Infrared Spectrometric Instruments, *Analytical chemistry* 67 (1995) 1381–1389.



- [177] L. Pétillet, F. Pewny, M. Wolf, C. Sanchez, F. Thomas, J. Sarrazin, K. Fauland, H. Katinger, C. Javalet, C. Bonneville, Calibration transfer for bioprocess Raman monitoring using Kennard Stone piecewise direct standardization and multivariate algorithms, *Engineering Reports* 2 (2020) 1–19.
- [178] B.G. Osborne, T. Fearn, Collaborative evaluation of universal calibrations for the measurement of protein and moisture in flour by near infrared reflectance, *International Journal of Food Science & Technology* 18 (1983) 453–460.
- [179] J.S. Shenk, M.O. Westerhaus, W.C. Templeton, Calibration Transfer Between near Infrared Reflectance Spectrophotometers 1, *Crop Science* 25 (1985) 159–161.
- [180] J.S. Shenk, M.O. Westerhaus, New Standardization and Calibration Procedures for Nirs Analytical Systems, *Crop Science* 31 (1991) 1694–1696.
- [181] W. Ji, R.A. Viscarra Rossel, Z. Shi, Improved estimates of organic carbon using proximally sensed vis-NIR spectra corrected by piecewise direct standardization, *European Journal of Soil Science* 66 (2015) 670–678.
- [182] P.J. Gemperline, J. Cho, P.K. Aldridge, S.S. Sekulic, Appearance of discontinuities in spectra transformed by the piecewise direct instrument standardization procedure, *Analytical chemistry* 68 (1996) 2913–2915.
- [183] B. Bourguignon, P.F. de Aguiar, K. Thorre, D.L. Massart, Application of Nonlinear Regression Functions for the Modeling of Retention in Reversed-Phase LC, *Journal of Chromatographic Science* 32 (1994) 144–152.
- [184] E. Bouveresse, C. Hartmann, D.L. Massart, I.R. Last, K.A. Prebble, Standardization of Near-Infrared Spectrometric Instruments, *Analytical chemistry* 68 (1996) 982–990.
- [185] A.M.C. Davies, *Near Infrared Spectroscopy: The Future Waves*, NIR Publications, Chichester, 1996.
- [186] M. Blanco, M. Castillo, A. Peinado, R. Beneyto, Determination of low analyte concentrations by near-infrared spectroscopy: effect of spectral pretreatments and estimation of multivariate detection limits, *Analytica chimica acta* 581 (2007) 318–323.
- [187] P. Chalus, Y. Roggo, S. Walter, M. Ulmschneider, Near-infrared determination of active substance content in intact low-dosage tablets, *Talanta* 66 (2005) 1294–1302.
- [188] E. Ziémons, J. Mantanus, P. Lebrun, E. Rozet, B. Evrard, P. Hubert, Acetaminophen determination in low-dose pharmaceutical syrup by NIR spectroscopy, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 53 (2010) 510–516.
- [189] Y. Dou, N. Qu, B. Wang, Y.Z. Chi, Y.L. Ren, Simultaneous determination of two active components in compound aspirin tablets using principal component artificial neural

- networks (PC-ANNs) on NIR spectroscopy, *European journal of pharmaceutical sciences* 32 (2007) 193–199.
- [190] Y. Dou, H. Mi, L. Zhao, Y. Ren, Y. Ren, Radial basis function neural networks in non-destructive determination of compound aspirin tablets on NIR spectroscopy, *Spectrochimica acta part A: Molecular and biomolecular spectroscopy* 65 (2006) 79–83.
- [191] J. Petri, A. Kaunzinger, A. Niemöller, M. Karas, Quality control of tablets by Near Infrared (NIR)-Spectroscopy, *Pharmazie* 60 (2005) 743–746.
- [192] K.R. Borba, P.C. Spricigo, D.P. Aykas, M.C. Mitsuyuki, L.A. Colnago, M.D. Ferreira, Non-invasive quantification of vitamin C, citric acid, and sugar in 'Valência' oranges using infrared spectroscopies, *Journal of food science and technology* 58 (2021) 731–738.
- [193] T. Yano, T. Funatsu, K.-I. Suehara, Y. Nakano, Measurement of the Concentrations of Glucose and Citric Acid in the Aqueous Solution of a Blood Anticoagulant Using near Infrared Spectroscopy, *Journal of Near Infrared Spectroscopy* 9 (2001) 43–48.
- [194] J.L. Ramirez, M.K. Bellamy, R.J. Romaniac, A novel method for analyzing thick tablets by near infrared spectroscopy, *AAPS PharmSciTech* 2 (2001) 15-24.
- [195] N.A. Rosen, W.E. Charash, E.F. Hirsch, Near-infrared spectrometric determination of blood pH, *The Journal of surgical research* 106 (2002) 282–286.
- [196] M.M. Ali, R.B. Janius, N.M. Nawi, N. Hashim, Prediction of total soluble solids and pH in banana using near infrared spectroscopy, *Journal of Engineering Science and Technology* 13 (2018) 254–264.
- [197] M. Voelker, M. Hammer, Dissolution and pharmacokinetics of a novel micronized aspirin formulation, *Inflammopharmacology* 20 (2012) 225–231.
- [198] M. Miranda Mugica, K.L. McGuinness, N.S. Lawrence, Electropolymerised pH Insensitive Salicylic Acid Reference Systems: Utilization in a Novel pH Sensor for Food and Environmental Monitoring, *Sensors (Basel, Switzerland)* 22 (2022).
- [199] M. Papagianni, Advances in citric acid fermentation by *Aspergillus niger*: biochemical aspects, membrane transport and modeling, *Biotechnology advances* 25 (2007) 244–263.
- [200] Deutsches Institut für Normung, DIN 19268:2021-10: pH-Messung - pH-Messung von wässrigen Lösungen mit pH-Messketten mit pH-Glaselektroden und Abschätzung der Messunsicherheit.
- [201] D.J. Dahm, K.D. Dahm, Interpreting diffuse reflectance and transmittance: A theoretical introduction to absorption spectroscopy of scattering materials, NIR Publications, Chichester, 2007.

- 
- [202] H. Wang, C.K. Mann, T.J. Vickers, Effect of Powder Properties on the Intensity of Raman Scattering by Crystalline Solids, *Applied Spectroscopy* 56 (2002) 1538–1544.
- [203] K.M. Picker-Freyer, A.G. Schmidt, Does temperature increase induced by tableting contribute to tablet quality?, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 77 (2004) 531–539.
- [204] E.W. Washburn, The Dynamics of Capillary Flow, *Physical Review* 17 (1921) 273–283.
- [205] R. Szostak, S. Mazurek, Quantitative determination of acetylsalicylic acid and acetaminophen in tablets by FT-Raman spectroscopy, *The Analyst* 127 (2002) 144–148.
- [206] J. de Gelder, K. de Gussem, P. Vandenabeele, L. Moens, Reference database of Raman spectra of biological molecules, *Journal of Raman Spectroscopy* 38 (2007) 1133–1147.

## 8.2 Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Soll- und Istgehaltswerte (arithmetische Mittelwerte) der hergestellten Chargen des VMD (TGA-Bestimmung).....	10
Tab. 2: Soll-Gewicht einer Tablette der Stabilitätsstudie .....	11
Tab. 3: Ober- und Untergrenzen des DoE (Design of Experiments) mit Mittelwerten für die NIR- und Raman-Tablettiermodelle (physikalisch und chemisch), *: Calciniertes Natriumhydrogencarbonat mit einem Gehalt von 88 % (TGA-Messung).....	12
Tab. 4: Die Prüfzeitpunkte der CQAs der Stabilitätsstudie .....	14
Tab. 5: Reaktionsgleichung der Calcinierung und Berechnung der Massendifferenz für die Umsetzung von 100 % NaBi zu NaCa .....	27
Tab. 6: Bestandteile des Laufmittels der HPLC-Analyse .....	28
Tab. 7: Fließfähigkeit $ff_c$ und ihre Beschreibung mit Beispielen [143].....	33
Tab. 8: Percentile und Streuparameter $d_{0,9}/d_{0,1}$ für unterschiedlich calcinierte Materialien und binäre Gemische (*Angabe der C83 statt der C85 und C80 auf Grund von Messfehlern) .....	39
Tab. 9: Theoretischer und praktischer Massenanteil der Monohydratform von unterschiedlich calcinierten Materialien und NaCa .....	42
Tab. 10: Organoleptische Veränderungen unterschiedlichster Formulierungen (NaBi, C90 – C50, B90 – B50) .....	46
Tab. 11: Vergleich der Partikelgrößendurchmesser $d(0,1/0,5/0,9)$ des TS-Calcinates über 20 min. Der angegebene Gehalt wird durch zuvor durchgeführte Versuche geschätzt; Bestimmung mittels Laserdiffraktometrie.....	56
Tab. 12: Diverse Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction der At-Line NIR-Modelle (verwendeter Spektralbereich: $7472 - 6280 \text{ cm}^{-1}$ ). Rote Markierung: Verwendete Modelle für späteren Methodenübertrag auf In-Line Equipment .....	62
Tab. 13: Diverse Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction der At-Line Raman-Modelle (verwendeter Spektralbereich: $1094 - 1070 \text{ cm}^{-1}$ ). Rote Markierung: Verwendete Modelle für späteren Methodenübertrag auf In-Line Equipment .....	66
Tab. 14: Qualitätsparameter des DÜ im Vergleich mit den At-Line Ergebnissen der NIR- und Raman-Modelle (NA: keine Korrelation) .....	71
Tab. 15: Diverse Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction des NIR At-Line WSG- + TS- bzw. At-Line WSG-Modells und des In-Line Modells (DVV: BC) im Bereich von $7472 - 6280 \text{ cm}^{-1}$ 90	
Tab. 16: Diverse Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction des Raman At-Line WSG- + TS-Modells bzw. At-Line WSG-Modells und des In-Line Modells (DVV: SNV + 2nd Der) im Bereich von $1094 - 1070 \text{ cm}^{-1}$ (* Entfernung eines Ausreißers).....	92
Tab. 17: Statistikparameter zur Überprüfung eines erfolgreichen Methodenübertrages des NIR WSG- + TS-Modells (grün/ok: Bestanden, rot/nok: Nicht Bestanden; Die At-Line Modelle, die Neukalibrierung und die Messwerte sind in schwarz geschrieben). Die Legende der Abkürzungen ist unter der Tabelle gezeigt. ....	95

Tab. 18: Statistikparameter zur Überprüfung eines erfolgreichen Methodenübertrages des Raman WSG- + TS-Modells (grün/ok: Bestanden, rot/nok: Nicht Bestanden; Die At-Line Modelle, die Neukalibrierung und die Messwerte sind in schwarz geschrieben). Die Legende der Abkürzungen ist unter der Tab. 17 gezeigt.....	96
Tab. 19: Aussehen und Bereich charakteristischer Peaks von SaS bei verschiedenen DVV mit Vergleich zu den ASS-Peaks (Überlagerungsuntersuchung) .....	99
Tab. 20: Modell- und Qualitätsparameter der NIR-Gehaltsmodelle (ASS, CS, cNaBi).....	100
Tab. 21: Modell- und Qualitätsparameter der NIR-SNK- und pH-Modelle.....	106
Tab. 22: Modell- und Qualitätsparameter der physikalischen NIR-Modelle (Auflösezeit, Bruchfestigkeit, Porosität).....	110
Tab. 23: Typische Molekülschwingungen der Ausgangssubstanzen ASS, SaS, CS und cNaBi mit Bemerkungen zu Überlagerungen. (Dick: keine Überlagerungen mit anderen Inhaltsstoffen, HP: Hauptpeak).....	115
Tab. 24: Modell- und Qualitätsparameter der Raman-Gehaltsmodelle (ASS, SaS, CS, cNaBi) .....	115
Tab. 25: Modell- und Qualitätsparameter der physikalischen Raman-Modelle (Bruchfestigkeit & Auflösezeit).....	116

---

Tab. A-1: Schütt- und Stampfdichten mit Angabe der Ha für unterschiedlich calcinierte Materialien und binäre Gemische. (SD: Standardabweichung) .....	XXII
Tab. A-2: Böschungswinkel (mit Angabe des 95 % - Konfidenzintervalle), Wandreibungswinkel und Fließfähigkeit für unterschiedlich calcinierte Materialien und binäre Gemische .....	XXII
Tab. A-3: Stapelhöhenmessung (10 Streifen) [mm] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien, binären Gemischen und NaBi mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten.....	XXIII
Tab. A-4: ASS-Gehalt, rel. zu d = 0 [%] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien und binären Gemischen mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. (** Fehlmessung) .....	XXIV
Tab. A-5: SaS-Gehalt, rel. zum ASS-Gehalt [%] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien und binären Gemischen mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. (** Fehlmessung) .....	XXV
Tab. A-6: ASSA-Gehalt, rel. zum ASS-Gehalt [%] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien und binären Gemischen mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. (** Fehlmessung) .....	XXVI
Tab. A-7: Bruchfestigkeit (Bruchf.) [N] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien und binären Gemischen mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. ....	XXVII

Tab. A-8: Auflöszeit (Auflösezeit) [s] von verschiedenen verarbeiteten calcinierten Materialien und binären Gemischen mit Angabe der 95 % - Konfidenzintervalle* der Stabilitätsstudie zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. (** Fehlmessung) .....	XXVIII
Tab. A-9: Volumetrischer Partikelgrößendurchmesser $d(0,1/0,5/0,9)$ von WSG-Calcinat bei Standzeiten an Laborluft von 0 min bis 3 d; Bestimmung mittels Laserdiffraktometrie .....	XXVIII
Tab. A-10: Slope und Offset bei unterschiedlicher Transfersetmenge der Modelle des MU (*: für 8 PCs) .....	XXIX
Tab. A-11: Spec_Diff NIR WSG- + TS-Modell (PDS) .....	XXX
Tab. A-12: RMSEP NIR WSG- + TS-Modell (PDS) .....	XXXI
Tab. A-13: Spec_Diff NIR WSG-Modell (PDS) .....	XXXII
Tab. A-14: RMSEP NIR WSG-Modell (PDS) .....	XXXIII
Tab. A-15: Spec_Diff Raman WSG- + TS-Modell (PDS) .....	XXXIV
Tab. A-16: RMSEP Raman WSG- + TS-Modell (PDS) .....	XXXV
Tab. A-17: Spec_Diff Raman WSG-Modell (PDS) .....	XXXVI
Tab. A-18: RMSEP Raman WSG-Modell (PDS) .....	XXXVII
Tab. A-19: Spec_Diff NIR WSG- + TS-Modell (RPDS) .....	XXXVIII
Tab. A-20: RMSEP NIR WSG- + TS-Modell (RPDS) .....	XXXIX
Tab. A-21: PCs NIR WSG- + TS-Modell (RPDS) .....	XL
Tab. A-22: Spec_Diff NIR WSG-Modell (RPDS) .....	XLI
Tab. A-23: RMSEP NIR WSG-Modell (RPDS) .....	XLII
Tab. A-24: PCs NIR WSG-Modell (RPDS) .....	XLIII
Tab. A-25: Spec_Diff Raman WSG- + TS-Modell (RPDS) .....	XLIV
Tab. A-26: RMSEP Raman WSG- + TS-Modell (RPDS) .....	XLV
Tab. A-27: PCs Raman WSG- + TS-Modell (RPDS) .....	XLVI
Tab. A-28: Spec_Diff Raman WSG-Modell (RPDS) .....	XLVII
Tab. A-29: RMSEP Raman WSG-Modell (RPDS) .....	XLVIII
Tab. A-30: PCs Raman WSG-Modell (RPDS) .....	XLIX
Tab. A-31: Qualitätsparameter der SBC der Modelle bei verschiedenen Transfersetmengen ( $R^2$ *: Bestimmtheitsmaß im In-Line Prediction vs. Referenz Plot; $R^2$ **: Bestimmtheitsmaß im At-Line SBC-Vorhersage- vs. Referenz-Plot) .....	L
Tab. A-32: Weitere Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction der NIR In-Line Modelle (verwendeter Spektralbereich: $7472 - 6280 \text{ cm}^{-1}$ , Neukalibrierung) .....	L

Tab. A-33: Weitere Modellinformationen der Kalibrierung und Prediction der Raman In-Line Modelle (verwendeter Spektralbereich: 1094 – 1070  $\text{cm}^{-1}$ , Neukalibrierung) (\* Ausreißer entfernt) .....LI

Tab. A-34: Statistikparameter zur Überprüfung eines erfolgreichen Methodenübertrages des NIR WSG-Modells (grün/ok: Bestanden, rot/nok: Nicht Bestanden; Die At-Line Modelle, die Neukalibrierung und die Messwerte sind in schwarz geschrieben). Die Legende der Abkürzungen ist unter der Tabelle gezeigt. ....LI

Tab. A-35: Statistikparameter zur Überprüfung eines erfolgreichen Methodenübertrages des Raman WSG-Modells (grün/ok: Bestanden, rot/nok: Nicht Bestanden; Die At-Line Modelle, die Neukalibrierung und die Messwerte sind in schwarz geschrieben). Die Legende der Abkürzungen ist unter Tab. A-34 gezeigt.....LII

### 8.3 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: (a) Hydrolyse von ASS zu SaS und Essigsäure und (b) Kondensationsreaktion der ASS und SaS zu ASSA und Wasser .....	8
Abb. 2: Darstellung diverser Prozessparameter beim Calciniierungsprozess im WSG (Legende: Blau: Ist-Produkttemperatur; Grün: Ist-Zulufttemperatur; Lila: Soll-Produkttemperatur; Türkis: Soll-Zulufttemperatur; Rot: Ist-Zuluftmenge; Orange: Soll-Zuluftmenge; Schwarz: Ist-Zuluftfeuchte).....	9
Abb. 3: (a) Außenansicht und (b) Innenansicht mit Rührwerk des AVA VMD (Vacuum Mixer Dryer) HTC VT7 .....	10
Abb. 4: Befestigung zweier Sonden (links: Raman, rechts: NIR) mittels Flansch am WSG (In-Line Messung).....	14
Abb. 5: Wichtige Matrices der PCA-Berechnung (bearbeitet, urspr. Abbildung von W. Kessler) [100,120].....	17
Abb. 6: Versuchsdurchführung zur Erstellung der At-Line Modelle.....	19
Abb. 7: Versuchsdurchführung zur Erstellung des Kalibrierübertrages/der In-Line Modelle.....	20
Abb. 8: Vergleich DS und PDS am Beispiel einer von Pu et al. durchgeführten Studie [133] .....	21
Abb. 9: (a) Streifenhöhenmessgerät und (b) aufgegangener (gepuffter) Streifen .....	34
Abb. 10: Diverse Graphen zur Fließfähigkeitsanalyse. (a) Hausner-Faktor $H_a$ ; (b) Böschungswinkel; (c) Wandreibungswinkel; (d) Fließfähigkeit (Legende: Blau/Kreuz: NaBi/cNaBi; Rot/Quadrat: Binäre Gemische/NaCa) .....	37
Abb. 11: (a) Massenfluss-Kernfluss-Diagramm für konische Trichter [146] und (b) errechnete Parameter für den Massen- und Kernfluss.....	38
Abb. 12: Dichteverteilung (a/d), Summenverteilung (b/e), log. Summenverteilung (Wahrscheinlichkeitsskalierung nach Gauß, c/f) von der C75 (a-c) und B75 (d-f).....	40
Abb. 13: Sorptionsisothermen NaBi (a), C75 (b), C50 (c) und NaCa (d) (Legende: Rot: Massenänderung [%], blau: relativer Dampfdruck [%]) .....	42
Abb. 14: REM-Aufnahme des binären Gemisches B50 .....	43
Abb. 15 REM-Aufnahmen der C85 (a), C75 (b), C70 (c) und C50 (d) .....	44
Abb. 16: Oberfläche der Brausetablette. Verwendete Basenkomponente: C90 (a), B90 (b), C70 (c), B70 (d), C50 (e) und B50 (f).....	45
Abb. 17: Brausetablette mit Basenkomponente NaBi nach 15 d (a) und mit Basenkomponente C90 nach 85 d (b) Einlagerungsdauer .....	46
Abb. 18: Stapelhöhe (Puffing) der Brausetabletten mit calciniertem Material (a) und binären Gemischen (b).....	47
Abb. 19: HPLC-Ergebnisse (ASS-Gehalt, rel. zu $d = 0$ (a/b) mit exponentieller Trendlinie, Differenz des rel. SaS-Gehaltes (zu ASS) zu $d = 0$ (d/c) und Differenz des rel. ASSA-Gehaltes (zu ASS) zu $d = 0$ (e/f)) von Brausetabletten mit calciniertem Material (a,c und e) sowie binären Gemischen (b, d und f) .....	49



- Abb. 20: Ergebnisse der Bruchfestigkeit und Auflösezeit von Brausetabletten mit calciniertem Material (a,c) sowie binären Gemischen (b und d) .....52
- Abb. 21: NaBi-Gehalt über die Calcinierungszeit aufgetragen. (a) WSG-Prozess und (b) TS-Prozess (Legende: Blau/Plus: Ergebnisse TGA, rot/Kreuz: Ergebnisse HCl-Titration, gepunktete Linien: Linear Fit) [4,8] .....54
- Abb. 22: Vergleich von TGA, Salzsäuretitration und eingewogenen Gehältern. Legende: Blau/Plus: Ergebnisse TGA, rot/Kreuz: Ergebnisse Salzsäuretitration, grün/Kreise: eingewogene Gehälter, gestrichelte Linien: Linear Fit [4,8].....55
- Abb. 23: Stereomikroskopische Aufnahmen von unter Laborbedingungen gelagertem Calcinat zu verschiedenen Standzeiten. Legende: a.) 0 min. Lagerzeit, b.) 28 h Lagerzeit [4,8].....57
- Abb. 24: (a-c) NIR- und (d) Raman-Spektren des calcinierten Materials bei verschiedenen Laborhaltezeiten von 0 min bis 3 d, vorverarbeitet mit SNV (NIR) oder SNV und 2nd Der. (Raman). Legende: grün: 0 min, rot: 30 min, lila: 1 h, türkis: 4 h, gelb: 1 d, grau: 3 d [4,8].....58
- Abb. 25: NIR-Score Plots von zwei kreuzvalidierten PCAs von 12493,3 bis 3598,8  $\text{cm}^{-1}$ . Legende: (a) unterschiedliche Anzahl von Stampfungen: blau: 0-mal\*, hellblau: 3-mal, braun: 5-mal\*, rot: 10-mal, grün: 20-mal\*; (b) unterschiedliche Füllhöhen: blau: 1/4-gefüllt\*, rot: 2/4-gefüllt\*, grün: 3/4-gefüllt, hellblau: 4/4-fach gefüllt (eingekreist\*) [4,8].....59
- Abb. 26: Histogramme und Boxplots der At-Line WSG+TS-Kalibrierungen der NIR- (a) und Raman-Modelle (b).....61
- Abb. 27: Detailgrafiken zum Modell At-NKE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 72,4 – 78,0 %, rot: 78,0 – 83,5 %, grün: 83,5 – 89,1 %, türkis: 89,1 – 94,6 %, braun: 94,6 – 100,2 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung .....63
- Abb. 28: NIR-Spektren (DVV: SNV) von fünf ausgewählten WSG-Proben des Modells At-NKE2. Legende: rot: 100,03 %, grün: 97,54 %, hellblau: 91,50 %, gelb: 88,98 %, grau: 83,92 % NaBi .....64
- Abb. 29: Raman-Spektren von fünf ausgewählten WSG-Proben (Legende: rot: 100,03 %, grün: 97,54 %, hellblau: 91,50 %, gelb: 88,98 %, grau: 83,92 % NaBi) – DVV: (a) MSC, (b) SNV und 2nd Der. 66
- Abb. 30: Detailgrafiken zum Modell At-RKE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 75,3 – 81,2 %, rot: 81,2 – 86,0 %, grün: 86,0 – 90,9 %, türkis: 90,9 – 95,7 %, braun 95,7 – 100,6 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung .....67
- Abb. 31: Score-Plots von At-Line Proben, bei welchen auch In-Line Material zur Verfügung stand einer Raman WSG- + TS-PCA (a – c, 1094 – 1070  $\text{cm}^{-1}$ , DVV: SNV + 2nd Der.) und einer NIR WSG- + TS-PCA (d – f, 7470 – 6280  $\text{cm}^{-1}$ , DVV: BC) eines 5 % (a und d), 30 % (b und d) und 100 % (c und f) Transfersets; Grünes Quadrat: Mittels KS ausgewählte Proben .....72
- Abb. 32: RMSEC und RMSEP des MU der NIR-Modelle (rot: RMSEC WSG + TS, lila: RMSEP WSG + TS, blau: RMSEC NIR WSG, grün: RMSEP NIR WSG). Volle Linie: 6 PCs, gepunktete Linie: 8 PCs; (a) Komplettansicht, (b) Detailansicht.....73
- Abb. 33: R<sup>2</sup>-Werte (Vorhersage) des MU der NIR-Modelle (rot: WSG + TS, blau: WSG). Volle Linie: 6 PCs, gepunktete Linie: 8 PCs; (a) Komplettansicht, (b) Detailansicht.....74

- Abb. 34: RMSEC, RMSEP,  $R^2$  (Vorhersage) des MU der Raman-Modelle (rot: RMSEC WSG + TS, orange: RMSEP WSG + TS, blau: RMSEC WSG, grün: RMSEP WSG, blau-gepunktet:  $R^2$  WSG + TS, rot-gepunktet:  $R^2$  WSG) ..... 75
- Abb. 35: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der DS (lila: NIR WSG + TS, orange: NIR WSG, rot: Raman WSG + TS, türkis: Raman WSG)..... 76
- Abb. 36: Drei ausgewählte Proben aus dem 10 % Transferset (PDS) der NIR-Spektren bei  $k = 1$  und  $w = 1$ ; Rot: 89,74 %, grün: 94,99 %, lila: 99,92 % NaBi (Linie: At-Line, gepunktet: In-Line, gestrichelt: Transformierte Spektren) ..... 78
- Abb. 37: Proben aus dem 30 % Transferset (PDS,  $k = 1$ ,  $w = 1$ ) einer NIR-PCA ( $7472 - 6280 \text{ cm}^{-1}$ ). (a) Sortiert nach Verfahren/Probenherkunft - rot: In-Line Spektren, blau: At-Line Spektren, grün: Transformierte Spektren; (b) Sortiert nach Gehalt – blau: 88,36 – 92,21 %, rot: 92,21 – 96,07 %, grün: 96,07 – 99,92 %) ..... 78
- Abb. 38: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der PDS der NIR WSG- + TS-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )..... 80
- Abb. 39: Drei ausgewählte Proben aus dem 10 % Transferset (PDS) der Raman-Spektren bei  $k=1$  und  $w=1$ ; Rot: 89,74 %, grün: 94,99 %, lila 99,92 % (Linie: At-Line, gepunktet: In-Line, offene Kreise: Transformierte Spektren) ..... 81
- Abb. 40 Proben aus dem 30 % Transferset (PDS,  $k = 1$ ,  $w = 1$ ) einer Raman-PCA ( $1070-1094 \text{ cm}^{-1}$ ). (a) Sortiert nach Verfahren/Probenherkunft - rot: In-Line Spektren, blau: At-Line Spektren, grün: Transformierte Spektren; (b) Sortiert nach Gehalt – blau: 88,17 – 92,13 %, rot: 92,13 – 96,10 %, grün: 96,10 – 100,06 %) ..... 81
- Abb. 41: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der PDS der Raman WSG + TS-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )..... 81
- Abb. 42: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der PDS der Raman-WSG- + TS-Proben bei einem Transferset von 30 % (orange:  $k = 1$ , blau:  $k = 2$ , rot:  $k = 3$ , lila:  $k = 4$ ) ..... 82
- Abb. 43: Spektrale Differenz (links) und RMSEP (rechts) der RDS (lila: NIR WSG + TS, orange: NIR WSG, rot: Raman WSG + TS, türkis: Raman WSG) ..... 83
- Abb. 44: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der RPDS der NIR WSG- + TS-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )..... 84
- Abb. 45: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der RPDS der NIR WSG- + TS-Proben (orange:  $k = 2$  und Transferset 20 %, blau:  $k = 2$  und Transferset 100 %, rot:  $k = 3$  und Transferset 20 %, lila:  $k = 3$  und Transferset 100 %) ..... 85
- Abb. 46: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der RPDS der Raman WSG- + TS-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )..... 86
- Abb. 47: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der RPDS der Raman WSG- + TS-Proben (orange:  $k = 2$  und Transferset 30 %, blau:  $k = 2$  und Transferset 50 %, rot:  $k = 3$  und Transferset 30 %, lila:  $k = 3$  und Transferset 50 %) ..... 86

- Abb. 48: Diverse Grafiken zur SBC am Beispiel des Transfersets von 100 %. (a) Raman WSG + TS In-Line Prediction- vs. Referenz-Plot; (b) Raman WSG + TS At-Line SBC Vorhersage- vs. Referenz-Plot; (c) NIR WSG + TS In-Line Prediction- vs. Referenz-Plot; (d) NIR WSG + TS At-Line SBC-Vorhersage- vs. Referenz-Plot ..... 87
- Abb. 49: RMSEP-Werte der SBC (lila: NIR WSG + TS, orange: NIR WSG, rot: Raman WSG + TS, türkis: Raman WSG) ..... 88
- Abb. 50: Histogramme und Boxplots der In-Line WSG+TS-Kalibrierungen der NIR- (a) und Raman-Modelle (b) ..... 89
- Abb. 51: Detailgrafik zum Modell In-NE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 88,1 – 90,5 %, rot: 90,5 – 92,8 %, grün: 92,8 – 95,2 %, türkis: 95,2 – 97,6 %, braun: 97,6 – 100,0 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung ..... 91
- Abb. 52: Detailgrafik zum Modell In-RE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 88,1 – 90,5 %, rot: 90,5 – 92,9 %, grün: 92,9 – 95,3 %, türkis: 95,3 – 97,7 %, braun: 97,7 – 100,1 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung ..... 93
- Abb. 53: SNV-vorverarbeitete NIR-Spektren der (a) Rohmaterialien ASS (lila), SaS (grau), CS (gelb), cNaBi (blau) und (b) der Brausetablette mit Peakzuordnung: ASS- (A, lila), CS- (C, gelb), SaS- (S, grau) und cNaBi (N, blau) ..... 99
- Abb. 54: Detailgrafiken zum Modell N\_ASS\_4. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 107,6 – 122,5 mg, rot: 122,5 – 137,4 mg, grün: 137,4 – 152,3 mg, türkis: 152,3 – 167,1 mg, braun: 167,1 – 182,0 mg); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung ..... 101
- Abb. 55: Detailgrafiken zum Modell N\_CS\_1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 339,7 – 391,1 mg, rot: 391,1 – 442,5, grün: 442,5 – 493,8 mg, türkis: 493,8 – 545,2 mg, braun: 545,2 – 596,5 mg); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung ..... 102
- Abb. 56: Detailgrafiken zum Modell N\_SNK\_1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 3,87 – 4,81 mEq, rot: 4,81 – 5,75 mEq, grün: 5,75 – 6,68 mEq, türkis: 6,68 – 7,62 mEq, braun: 7,62 – 8,56 mEq); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung ..... 107
- Abb. 57: Drei charakteristische NIR-Rohspektren von unterschiedlich stark verpressten Brausetabletten. (Legende: grau: 10 s, blau: 45 s, orange: 83 s Auflösezeit) ..... 109
- Abb. 58: Detailgrafiken zum Modell N\_AZ\_2. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 7 – 27 s, rot: 27 – 47 s, grün: 47 – 67 s, türkis: 67 – 87 s, braun: 87 – 107 s); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung ..... 111

Abb. 59: Raman-Rohspektren der (a) Rohmaterialien ASS (lila), SaS (grau), CS (gelb), cNaBi (blau) und (b) der Brausetablette mit Peakzuordnung: ASS- (A, lila), CS- (C, gelb), SaS- (S, grau) und cNaBi (N, blau) ..... 114

Abb. A-1: Sorptionsisothermen C70 (a), C80 (b), C85 (c) und C90 (d) (Legende: Rot: Massenänderung [%], blau: relativer Dampfdruck [%]) ..... IX

Abb. A-2: Histogramme und Boxplots der At-Line WSG+TS-Kalibrierungen der NIR- (a) und Raman-Modelle (b)..... IX

Abb. A-3: Detailgrafiken zum Modell At-NOE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 83,8 – 87,1 %, rot: 87,1 – 90,4 %, grün: 90,4 – 93,6 %, türkis: 93,6 – 96,9 %, braun: 96,9 – 100,2 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung ..... X

Abb. A-4: Detailgrafiken zum Modell At-ROE1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 83,8 – 87,2 %, rot: 87,2 – 90,5 %, grün: 90,5 – 93,9 %, türkis: 93,9 – 97,2 %, braun: 96,9 – 100,6 %); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung ..... XI

Abb. A-5: Vorhersageplots des DÜ der WSG- + TS-Modelle mit Einzeichnung der RMSE-Fehlerbalken (rot); (a) NIR At-Line, (b) NIR DÜ, (c) Raman At-Line, (d) Raman DÜ..... XII

Abb. A-6: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der PDS der NIR WSG-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )..... XII

Abb. A-7: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der PDS der Raman WSG-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )..... XIII

Abb. A-8: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der PDS der Raman WSG-Proben bei einem Transferset von 30 % (orange:  $k = 1$ , blau:  $k = 2$ , rot:  $k = 3$ , lila:  $k = 4$ ) ..... XIII

Abb. A-9: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der RPDS der NIR WSG-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )..... XIV

Abb. A-10: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der RPDS der NIR WSG-Proben (orange:  $k = 2$  und Transferset 30 %, blau:  $k = 2$  und Transferset 100 %, rot:  $k = 3$  und Transferset 30 %, lila:  $k = 3$  und Transferset 100 %) ..... XIV

Abb. A-11: Spektrale Differenz (a) und RMSEP (b) der RPDS der Raman WSG-Proben bei  $w = 11$  (Kreuz/hellblau:  $k = 1$ , Kreis/orange:  $k = 2$ , Dreieck/rot:  $k = 3$ , Quadrat/lila:  $k = 5$ , Plus/grün:  $k = 7$ , Raute/schwarz  $k = 10$ )..... XV

Abb. A-12: Spektrale Differenz (durchgehende Linie) und RMSEP (gepunktete Linie) der RPDS der Raman WSG-Proben (orange:  $k = 2$  und Transferset 30 %, blau:  $k = 2$  und Transferset 20 %, rot:  $k = 3$  und Transferset 30 %, lila:  $k = 5$  und Transferset 30 %) ..... XV

Abb. A-13: Detailgrafiken zum Modell In-NE3 (Neukalibrierung). (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 88,1 – 90,5 %, rot: 90,5 – 92,8 %, grün: 92,8 – 95,2 %, türkis 95,2 – 97,6 %, braun: 97,6 – 100,0 %); (d) PC-2-Loading-Plot .....XVI

Abb. A-14: Detailgrafiken zum Modell N\_ASS\_1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 107,6 – 122,5 mg, rot: 122,5 – 137,4 mg, grün: 137,4 – 152,3 mg, türkis: 152,3 – 167,1 mg, braun: 167,1 – 182,0 mg); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung..... XVII

Abb. A-15: Detailgrafiken zum Modell N\_cNaBi\_1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 615,0 – 676,0 mg, rot: 676,0 – 737,0 mg, grün: 737,0 – 798,0 mg, türkis: 798,0 – 859,0 mg, braun: 859,0 – 920,0 mg); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung..... XVIII

Abb. A-16: Detailgrafiken zum Modell N\_pH\_1. (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 5,48 – 5,68, rot: 5,68 – 5,88, grün: 5,88 – 6,09, türkis: 6,09 – 6,29, braun: 6,29 – 6,49); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung .....XIX

Abb. A-17: Detailgrafiken zum Modell N\_BF\_1 (Bruchfestigkeit). (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 8,0 – 29,4 N, rot: 29,4 – 50,8 N, grün: 50,8 – 72,2 N, türkis: 72,2 – 93,6 N, braun: 93,6 – 115,0 N); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung ..... XX

Abb. A-18: Detailgrafiken zum Modell N\_PO1 (Porosität). (a) Predicted- vs. Reference-Plot; (b) Y-Varianz- vs. Faktor-Plot; (c) RMSE- vs. Faktor-Plot; (d) PC1-PC2-Score-Plot (blau: 7,2 – 12,4, rot: 12,4 – 17,6, grün: 17,6 – 22,8, türkis: 22,8 – 28,0, braun: 28,0 – 33,2); (e) PC-1-Loading-Plot; (f) F-Residuals- vs. Hotellings-T<sup>2</sup>-Plot mit Grenzeinzeichnungen (rote Linien); zu a-c: Blau: Kalibrierung und rot: Validierung .....XXI

## 8.4 Softwareverzeichnis

Zur Umsetzung dieser Arbeit wurden die nachfolgenden Programme verwendet:

Opus 8.5 (Fa. Bruker Optik GmbH; Ettlingen, Deutschland)

The Unscrambler X 10.5 (Fa. CAMO Software AS; Oslo, Norwegen)

Olympus Stream Essentials (Fa. Olympus Deutschland GmbH; Hamburg, Deutschland)

Mastersizer 2000 bzw. 3000 (Fa. Malvern Instruments GmbH; Herrenberg, Deutschland)

ChemDraw 21.0.0 (Fa. PerkinElmer; Waltham, USA)

q-doc® software (Fa. Sotax; Aesch, Schweiz)

Minitab 21.1 (Fa. Minitab GmbH; München, Deutschland)

Chemstation Rev. A.10.02 (Fa. Agilent Technologies; Santa Clara, USA)

Microsoft Office (Fa. Microsoft Corporation; Redmond/Washington, USA)

## 9 Danksagungen

### Mein Dank gilt:

#### **Herrn Prof. Dr. P. Imming**

für seine herausragende Betreuung und Unterstützung als Doktorvater sowie für die ausgezeichnete Kommunikation zwischen der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und der Bayer Bitterfeld GmbH. Darüber hinaus bedanke ich mich sehr für die Betreuung der Diplomarbeit und das Wirken als Co-Autor der entstandenen Publikation.

#### **Herrn Ch. Opel**

für die fachliche und menschliche Unterstützung sowie der intensiven Betreuung als Mentor bei der Bayer Bitterfeld GmbH. Außerdem bedanke ich mich für das Wirken als Co-Autor der entstandenen Publikation.

#### **dem Technikteam der Prozesstechnologie der Bayer Bitterfeld GmbH rund um Frau K. Behrendt, Frau C. Rank, Herrn M. Carius, Herrn N. Petermann und Herrn D. Scherer**

für die Einarbeitung in diverse Gerätschaften sowie für die Unterstützung der Durchführung vieler technologischer Versuche.

#### **Herrn Dr. R. Walter**

für dessen fachliche Expertisen, für die vielen guten Tipps bei galenischen Fragestellungen und seinem offenen Ohr. Darüber hinaus bedanke ich mich für sein Wirken als Co-Autor der entstandenen Publikation.

#### **den Mitarbeitern von E&T des Standortes Leverkusen rund um Herrn Dr. M. Balsam und Herrn F. Mrosek**

für die Unterstützung der Implementierung der Raman-Sonde am WSG und der regen Diskussion bei NIR- und Raman-Angelegenheiten.

#### **Herrn K. Penkuhn**

für die Unterstützung und Durchführung der Pulveranalytik und der stets unterhaltsamen Gespräche. Außerdem bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Implementierung der Raman-Sonde.

**den Mitarbeitern der Qualitätskontrolle rund um Frau I. Wilde und Frau C. Herrmann**

für die Durchführung diverser Titrations und HPLC-Analysen.

**Herrn T. Jäger**

für die Unterstützung der Durchführung einiger Raman-Aufnahmen und der Organisation vieler Analysen in der Qualitätskontrolle.

**Herrn F. Streubel und Herrn C. Menzel**

für die Planungshilfe und Unterstützung der Verpackung der Streifen der Stabilitätsstudie.

**Herrn F. Syrowatka**

für die Expertise und Durchführung der REM-Aufnahmen.

**Herrn Dr. R. Köferstein**

für seine Expertise zu chemischen Fragestellungen.

**den Mitarbeitern der Feinmechanikwerkstatt rund um Herrn U. Junghans, Frau D. Saalbach und Herrn M. Utzig**

für die Wartung der Tablettenpresse, dem Bau des Steghöhenmessgerätes und den netten Gesprächen.

**Herrn Prof. Dr. K. Mäder und Frau A. Dümichen**

für den Verleih der Exzenterpresse und dessen Einweisung.

**meinen Eltern Bianca und Holger sowie meiner Oma Karin**

für die Unterstützung, ihre vielen Zusprüche und die Motivation während der Promotions- und Studienzeit.

**Natürlich bedanke ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Prozesstechnologie der Bayer Bitterfeld GmbH und bei allen Kollegen der AG Pharmazeutische Chemie.**



## 10 Veröffentlichungen

[I] Frenkel K., Opel C., Walter R., Imming P.

**At-line near-infrared and Raman spectroscopy methods for determining the thermal decomposition of sodium hydrogen carbonate in a fluidized bed process**

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 219, 2022

doi: 10.1016/j.jpba.2022.114918.

## 11 Selbstständigkeitserklärung

# **Anmerkung 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), den 18.04.2023

---

**Kevin Frenkel**