

**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

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

von

Jörg Tonnellier
aus Saarbrücken

Bonn 2008

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online
elektronisch publiziert

Erscheinungsjahr 2008

Promotionskommission:

Prof. Dr. Klaus-Jürgen Steffens (Erstgutachter)

Priv. Doz. Dr. Hubert Rein (Zweitgutachter)

Prof. Dr. Harald Schweim

Prof. Dr. Benno Kunz

Tag des Promotionskolloquiums und der Disputation: 18. Februar 2008

A.	EINLEITUNG	5
A.1.	Teil 1: Online-Überwachung der Granulateigenschaften Wassergehalt und Partikelgröße mit der NIR-VIS-Spektroskopie in der Wirbelschicht.....	5
A.1.1.	Einleitung	5
A.1.2.	Stand der Technik.....	5
A.1.3.	Ziel	7
A.2.	Teil 2: Untersuchungen zur Porosität von Granulaten.....	8
A.2.1.	Einleitung	8
A.2.2.	Stand der Technik.....	9
A.2.3.	Ziel	10
B.	MATERIAL UND METHODEN	11
B.1.	Verwendete Hilfsstoffe.....	11
B.1.1.	Laktose	11
B.1.2.	Mikrokristalline Cellulose	11
B.1.3.	Dicalciumphosphat Dihydrat.....	12
B.1.4.	Maisstärke.....	12
B.1.5.	Polyvinylpyrrolidon (PVP, Povidon).....	12
B.1.6.	Glasgranulate.....	12
B.2.	Verwendete Rezepturen.....	13
B.2.1.	Rezeptur 1	13
B.2.2.	Rezeptur 3	13
B.3.	Wirbelschichtgranulation	14
B.3.1.	Einleitung	14
B.3.2.	Theorie.....	14
B.3.3.	Verwendetes Gerät.....	15
B.3.4.	Versuchsaufbau	16
B.3.5.	Durchführung der Wirbelschichtgranulation	17
B.4.	Wassergehaltsbestimmung.....	17
B.4.1.	Einleitung	17
B.4.2.	Theorie.....	18
B.4.3.	Verwendetes Gerät.....	18
B.4.4.	Versuchsaufbau	18
B.4.5.	Durchführung der Wassergehaltsbestimmung	19
B.5.	Partikelgrößenbestimmung.....	19

B.5.1.	Einleitung	19
B.5.2.	Theorie	19
B.5.3.	Verwendetes Gerät.....	19
B.5.4.	Versuchsordnung.....	20
B.5.5.	Durchführung der Partikelgrößenbestimmung.....	20
B.6.	NIR-VIS-Spektroskopie	21
B.6.1.	Einleitung	21
B.6.2.	Theorie	21
B.6.3.	Verwendete Geräte.....	23
B.6.4.	Messanordnungen	24
B.6.5.	Durchführung der Spektrenaufnahme	28
B.7.	Normierung von NIR-Spektren.....	29
B.7.1.	Einleitung	29
B.7.2.	Theorie	29
B.7.3.	Durchführung der Spektrennormierung	30
B.8.	Regression von Spektrendaten und Referenzmesswerten.....	30
B.8.1.	Einleitung	30
B.8.2.	Theorie der Regressionsmethoden	31
B.8.3.	Durchführung der Regressionsmodellerstellung	32
B.9.	Validierung von Regressionsmodellen	33
B.9.1.	Einleitung	33
B.9.2.	Theorie	34
B.9.3.	Durchführung der Validierung von Regressionsmodellen	36
B.10.	Software Unscrambler Version 7.6 SP1	38
B.11.	Quecksilberporosimetrie	38
B.11.1.	Theorie	38
B.11.2.	Verwendetes Gerät.....	41
C.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	42
C.1.	Optimierung der NIR-VIS-Online-Messanordnung.....	42
C.1.1.	Einfluss der Stampfdichte	42
C.1.2.	Einfluss des Abstandes des NIR-Messkopfes zum Produkt	45
C.1.3.	Beurteilung der Spektrenreproduzierbarkeit bei Messanordnung (EBr).....	46
C.1.4.	Vergleich der Spektrenreproduzierbarkeit bei den Messanordnungen (EBr, EBU, EZ) ..	48
C.1.5.	Vergleich der Spektrenreproduzierbarkeit bei den Messanordnungen (EZ, OMP, OOP).....	49

C.2. Vorhersage des Wassergehaltes von Granulaten in der Wirbelschicht mit NIRS.....	51
C.2.1. Auswahl des Wellenlängenbereichs für die Regressionsberechnungen	51
C.2.2. Vorhersage bei Externer Messanordnung (EZ):.....	54
C.2.3. Vorhersage bei der Online-Messanordnung (OMP).....	67
C.2.4. Vorhersage bei der Online-Messanordnung (OOP)	76
C.2.5. Zusammenfassung: Vorhersage des Wassergehaltes.....	85
C.3. Vorhersage der Partikelgröße von Granulaten in der Wirbelschicht im Wellenlängenbereich von 1000-1600 nm	87
C.3.1. Auswahl des Wellenlängenbereichs für die Regressionsberechnungen	87
C.3.2. Vorhersage der Partikelgröße mit der Externen-Messanordnung (EZ).....	89
C.3.3. Vorhersage der Partikelgröße bei der Online-Messanordnung (OMP).....	94
C.4. Vorhersage der Partikelgröße von Granulaten in der Wirbelschicht im Wellenlängenbereich von 400-1000 nm	98
C.4.1. Auswahl des Wellenlängenbereichs für die Regressionsberechnungen	98
C.4.2. Vorhersage der Partikelgröße im VIS bei Messanordnung (OMP)	100
C.4.3. Vorhersage der Partikelgröße im VIS bei Messanordnung (OOP).....	104
C.4.4. Zusammenfassung: Vorhersage der Partikelgröße.....	108
C.5. Messung der Partikulären Porosität von Granulaten mit der Quecksilberporosimetrie	109
C.5.1. Vermessung von porenfreien Glasgranulaten bei verschiedenen Partikelgrößen	109
C.5.2. Bestimmung der Größe der Zwischenraumporen	113
C.5.3. Trennung der Zwischenraumporosität von der Partikelporosität.....	115
C.5.4. Zusammenfassung: Messung der partikulären Porosität von Granulaten	118
C.6. Herstellungseinflüsse auf die partikuläre Porosität von Granulaten.....	119
C.6.1. Einfluss der zugegebenen Granulierflüssigkeitsmenge	119
C.6.2. Einfluss der Nachgranulationszeit	120
C.6.3. Einfluss der Zugabeart der Granulierflüssigkeit.....	122
C.6.4. Einfluss der Partikelgröße.....	123
C.6.5. Theoretische Überlegungen zum Einfluss der Partikelgröße auf die Partikelporosität .	127
C.6.6. Zusammenfassung: Herstellungseinflüsse auf die Partikelporosität von Granulaten ...	129
D. ZUSAMMENFASSUNG.....	130
D.1. Online-Überwachung der Granulateigenschaften Wassergehalt und Partikelgröße mit der NIR-VIS-Spektroskopie in der Wirbelschicht.....	130
D.2. Untersuchungen zur Porosität von Granulaten	131

E. ANHANG	132
E.1. Abkürzungsverzeichnis	132
E.2. Verwendete Substanzen	133
E.3. Verwendete Geräte	134
E.4. Abbildungsverzeichnis	136
E.5. Tabellenverzeichnis	140
F. LITERATURVERZEICHNIS	142

A. EINLEITUNG

A.1. TEIL 1: ONLINE-ÜBERWACHUNG DER GRANULATEIGENSCHAFTEN WASSERGEHALT UND PARTIKELGRÖÖE MIT DER NIR-VIS-SPEKTROSKOPIE IN DER WIRBELSCHICHT

A.1.1. Einleitung

Das Ziel der Prozessüberwachung besteht in der Verbesserung der Produktqualität und der Effizienzsteigerung von Produktionsprozessen durch Automatisierung. Um dieses Ziel zu erreichen sind hohe Entwicklungsaufwendungen sowie weitreichende Investitionsentscheidungen erforderlich. Zudem müssen die regulatorischen Anforderungen eingehalten werden. Mit der im Jahre 2004 veröffentlichten „Guidance for Industrie - PAT“ [1] öffnete die U.S. amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) den Weg für mehr Innovationen im pharmazeutischen Produktionsprozess. Oberstes Ziel dieser Richtlinie ist die Sicherstellung einer reproduzierbaren hohen Qualität der Endprodukte durch stetige Überwachung der Produktionsprozesse. Dies soll durch Implementierung der in der Leitlinie beschriebenen „PAT Tools“ erreicht werden. Den pharmazeutischen Herstellern eröffnet sich so die Möglichkeit, die Effizienz Ihrer Herstellung zu verbessern und dadurch ihre Herstellungskosten zu senken.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Online-Überwachung der Wirbelschichtgranulation mit der NIR-VIS-Spektroskopie stellt eine Möglichkeit der Prozessoptimierung in der Pharmaindustrie dar.

A.1.2. Stand der Technik

In den Wirbelschichtanlagen werden die Prozessparameter Zulufttemperatur, Ablufttemperatur, Zuluftmenge, Abluftfeuchte, Sprütrate und Produkttemperatur schon heute online überwacht.

Die Produktparameter Feuchte und Partikelgröße wurden bis vor 10 Jahren fast ausschließlich durch Probenzug und externe Vermessung der Probe analysiert. Diese Vorgehensweise ist jedoch sehr umständlich und zeitintensiv.

Durch Online-Messung der Ablufffeuchte kann indirekt auf die Produktfeuchte geschlossen werden. Diese Methodik ist jedoch wegen der täglichen Schwankungen der Luftfeuchtigkeit ungenau. Es ergeben sich dadurch Unterschiede in der Zuluftfeuchte und Ablufffeuchte, die eine indirekte Vorhersage der Produktfeuchte erschweren. Die Konditionierung der Zuluftfeuchte könnte dieses Problem lösen, findet jedoch keine Anwendung. Ein weiterer Fehler der indirekten Interpretation der Produktfeuchte über die Ablufffeuchte tritt beim Übergang zur Trocknung der Granulate auf. In diesem Fall steigt die Ablufffeuchte durch Verdunstung des Wassers aus dem Produkt weiter an, obwohl die Feuchte im Granulat abnimmt.

Diese Umstände stärkten das Bestreben den Wassergehalt von Granulaten online zu messen. Wissenschaftliche Arbeiten über die Online-Bestimmung von Granulateigenschaften mit der NIR-Spektroskopie werden schon seit einiger Zeit durchgeführt. List et al. veröffentlichte im Jahre 1996 Untersuchungen über die Möglichkeit der Vorhersage des Wassergehaltes und der Partikelgröße in einem Intensivmischergranulierer [2]. Dabei gelang es ihm den Trocknungsverlauf von Granulaten online zu verfolgen. Im Jahr 1997 veröffentlichte Frake seine Ergebnisse über die Online-Bestimmung des Wassergehaltes von Granulaten in der Wirbelschicht [3]. Dies gelang ihm mit einem Vorhersagefehler (SEP) (siehe Kapitel: B.9.2.2) von 0,5 % Wassergehalt. Im selben Jahr stellte Radtke in seiner Dissertationsarbeit seine Versuchsergebnisse über die Vorhersage der Feuchte und der Partikelgröße von Pellets in der Wirbelschicht vor [4]. Es gelang ihm den Wassergehalt online mit einem SEP von 0,5 % vorherzusagen. Die mittlere Partikelgröße konnte mit der dort beschriebenen externen Messanordnung und getrockneten Pellets mit einem SEP von 100 μm vorhergesagt werden. Die Vermessung feuchter Pellets verschlechterte das Ergebnis auf einen SEP von 125 μm . Radtke führte das Misslingen auf eine „Überlagerung der Korngrößen-spezifischen Information durch intensive Absorptionsbanden des Wassers“ zurück. 1998 veröffentlichte Göbel seine Versuche über die Online-Vorhersage des Wassergehaltes und der Partikelgröße in der Wirbelschicht [5]. Er konnte den Wassergehalt mit einem SEP von 0,5 % vorhersagen. Im Gegensatz zu Radtke ließ sich bei ihm die Partikelgröße online mit einem SEP von 5 μm

bestimmen. Goebel verwendete allerdings Granulate im Bereich von 40-120 μm mittlerer Korngröße während Radtke Pellets im Bereich von 100-1100 μm untersuchte. Die Bestimmung der Partikelgröße von getrockneter Laktose und mikrokristalliner Cellulose mittels NIR wurde intensiv von Storz untersucht [6]. Die Vorhersage der Laktosen mit mittleren Partikelgrößen von 60-400 μm konnten mit einen SEP von 24 μm bestimmt werden. Dagegen gelang die Vorhersage mit mittleren Partikelgrößen von 20 bis 120 μm mit einem SEP von 5 μm . Die mikrokristallinen Cellulosen mit mittleren Korngrößen von 50-250 μm ließen sich mit einem SEP von 17 μm bestimmen.

A.1.3. Ziel

Um den Ambitionen der PAT Initiative der FDA gerecht zu werden, sollten weitere Untersuchungen zur Online-Überwachung der Granulateigenschaften Wassergehalt und Partikelgröße in der Wirbelschicht durchgeführt werden.

Es wurden mehrere Messanordnungen (siehe Kapitel: B.6.4) miteinander verglichen. Für die Bestimmung der Partikelgröße (siehe Kapitel: B.5) wurde neben dem spektralen Bereich des NIR, auch der visuelle Wellenlängenbereich von 400-800 nm untersucht. In diesem Bereich zeigt Wasser keine Absorption und übt deshalb keinen Störeffekt auf die Spektren aus.

A.2. TEIL 2: UNTERSUCHUNGEN ZUR POROSITÄT VON GRANULATEN

A.2.1. Einleitung

Die Porosität ist definiert als prozentualer Anteil des Hohlraumvolumens einer Probe bezogen auf dessen Gesamtvolumen [7]. Damit ist die Porosität als ein Dichteparameter anzusehen.

Die Porosität von Granulaten nimmt Einfluss auf deren Auflösungsgeschwindigkeit und die mechanische Festigkeit [7]. So ist z.B. die schnelle Auflösungsgeschwindigkeit von gefriergetrockneten Produkten bekannt, die auf der stark porösen Struktur der Lyophilisate beruht. Da Tabletten aus Granulaten gepresst werden, bestimmt die Granulatporosität auch die Tabletteneigenschaften Bruchfestigkeit [8-10] und Auflösungsgeschwindigkeit [11].

Im Unterschied zur Dichtebestimmung an Tabletten, bei denen auf Grund der definierten geometrischen Form das Gesamtvolumen berechnet werden kann, bereitet die exakte Bestimmung des Gesamtvolumens von Schüttgütern (Granulaten) Schwierigkeiten. Der Grund liegt an den sich unterschiedlich ausbildenden Hohlräumen zwischen den Partikeln (Zwischenraumporosität, Inter-Porosität). Dieser Hohlraum wird durch Stampfungen des Granulates (Schüttvolumen, Stampfvolumen) verändert [7]. Damit ist die Zwischenraumporosität ein variabler Parameter. Ein reproduzierbarer Wert für den Zwischenraum könnte zwar durch Komprimierung des Schüttgutes bis zur maximal möglichen Verdichtung erreicht werden, scheitert aber an der Festigkeit der Granulate, die durch die mechanische Beanspruchung zerstört werden. In Abhängigkeit der Granulatmorphologie ergeben sich auch unterschiedliche Packungsdichten.

Um eine sinnvolle Aussage über die Granulatporosität machen zu können, ist die Bestimmung der Hohlräume in den Partikeln von Bedeutung (Partikelporosität, Intra-Porosität). Dieser Hohlraum ist als konstante Größe zu betrachten, die sich im Gegensatz zur Zwischenraumporosität nicht durch Stampfungen verändern lässt. In der vorliegenden Arbeit wurden daher Untersuchungen zur Bestimmung der partikulären Porosität mit der Quecksilberporosimetrie durchgeführt.

A.2.2. Stand der Technik

Zur Bestimmung der Porosität von Feststoffen werden neben der Quecksilberporosimetrie auch die Gasadsorption nach BET und die Berechnung über die wahre und scheinbare Dichte als Standardmethoden in der Pharmazie angewendet [9, 10, 12-22]. Daneben sind Porositätsmessungen auch durch bildgebende Verfahren wie die Röntgentomographie und das Magnetic Resonance Imaging (MRI) möglich [15]. Die Vielzahl der angewendeten Methoden lässt erkennen, dass es für die Bestimmung der Porosität noch keine optimale Lösung gibt.

Mit der Gasadsorption nach BET kann nur die Oberfläche der Substanz gemessen werden. Anhand der Oberfläche wird indirekt auf die Porosität geschlossen. Diese Vorgehensweise ist kritisch zu betrachten, da bei einem Hohlraum der sich aus 1000 kleinen Hohlräumen zusammensetzt eine größere Oberfläche detektiert wird als bei dem gleichen Hohlraumvolumen, der aus einer Pore besteht.

Die Bestimmung der Porosität über die wahre und scheinbare Dichte (Gleichung A.2.2-1) ist nur bei geometrisch exakt definierten Festkörpern wie Tabletten oder einheitlich großen zylindrischen Pellets sinnvoll [10, 12, 17, 21].

$$\text{Porosität}(\%) = \left(1 - \frac{\text{Scheinbare Dichte}}{\text{Wahre Dichte}} \right) \cdot 100\%$$

Gleichung A.2.2-1 Berechnung der Porosität über die wahre Dichte

Für Schüttgüter wie Pulver und Granulate wird diese Methode zwar ebenfalls verwendet, die Bestimmung des Gesamtvolumens der Granulatprobe ist jedoch wegen der sich unterschiedlich ausbildenden Schütt- und Stampfdichten schwierig. Demnach bestimmen Westemarck et al. das Schüttvolumen der Bulkwaren mit einem Messzylinder [22]. Vertommen et al. und Berggren et al. ermitteln hingegen das Gesamtvolumen von Pellets mit einem Quecksilberpyknometer bei einem Druck von 90 kPa [9, 14], da sich in diesem Bereich die besten Übereinstimmungen der Porositätswerte mit denen durch Quecksilberintrusion ermittelten Werten ergeben [23].

Bei der Quecksilberporosimetrie liegt das Problem der Porositätsbestimmung von Granulaten ebenfalls in der Variabilität der durch Schütt- und Stampfdichte verursachten Zwischenraumporosität. Weiterhin muss geklärt werden ob bei der Messung mit Quecksilber der Hohlraum zwischen den Partikeln erfasst wird oder nicht. In dieser Arbeit sollte deshalb untersucht werden, unter welchen Bedingungen die Quecksilberporosimetrie den Hohlraum zwischen den Partikeln erfasst und ob sich mittels des Porengrößenverteilungsdiagramms die Inter- von den Intra-Hohlräumen trennen lassen.

Da die Granulatporosität Einfluss auf die mechanische Härte von Tabletten besitzt [9], sollten die Auswirkungen unterschiedlicher Granulierungsparameter auf die partikuläre Porosität untersucht werden. Mattson und Nyström untersuchten den Einfluss der Bindemittelmenge auf die Porosität und den mittleren Porendurchmesser von Granulaten [10]. Demnach wird durch eine größere Menge an Bindemittel ein kleinerer mittlerer Porenradius und eine um 5 % verringerte Porosität erhalten werden. Berggren und Alderborn fanden heraus, dass mit Zunahme der Trocknungsrate von Cellulose-Pellets die Porosität um bis zu 5 % Porosität erhöht wird [9]. Um zu ermitteln, in welchem Ausmaß die Feuchtgranulation im Mischer Auswirkungen auf die Granulatporosität ausübt, wurden weitere Versuche im Mischgranulierer durchgeführt.

A.2.3. Ziel

Es sollte die Möglichkeit der Messung der partikuläre Porosität von Granulaten mit der Quecksilberporosimetrie untersucht werden. In weiteren Versuchen sollte der Einfluss von Herstellungsparametern auf die Partikelporosität von Laktose-Granulaten bestimmt werden.

B. MATERIAL UND METHODEN

B.1. VERWENDETE HILFSSTOFFE

B.1.1. Laktose

Laktose (Milchzucker) ist ein Disaccharid, das aus D-Glucose und D-Galactose aufgebaut ist. Sie wird aus Kuhmilch durch Kristallisation einer gesättigten Lösung gewonnen [24]. Dabei bestimmt die gewählte Kristallisationstemperatur, ob die Laktose in der wasserhaltigen α -Form oder in der wasserfreien β -Form auskristallisiert.

Laktose findet hauptsächlich als Füllstoff bei Granulaten, Tabletten und Kapseln, sowie als Trägersubstanz bei Pulverinhalatoren Verwendung.

In dieser Arbeit wurde gesiebte α -Laktose Monohydrat (Granulac 200[®]) der Firma Meggle GmbH aus Deutschland verwendet. Je nach Herstellungsart wird zwischen gesiebten, gemahlenden, granulierten und sprühgetrockneten Laktosen unterschieden. Die Zahlenbezeichnung im Handelsnamen gibt die Partikelgröße des Produktes in „mesh“ an [25].

B.1.2. Mikrokristalline Cellulose

Cellulose ist ein Polysaccharid, das aus β -1,4 verknüpften Glucoseeinheiten aufgebaut ist. Die Herstellung von mikrokristalliner Cellulose erfolgt durch saure Hydrolyse von Pflanzenfasern bzw. α -Cellulose [24]. Anschließend wird das Produkt durch Filtration gereinigt und sprühgetrocknet. Im Vergleich zum Rohstoff α -Cellulose besitzt die mikrokristalline Cellulose einen niedrigeren Polymerisationsgrad (160-300) und eine höhere Kristallinität. In der Pharmazie findet mikrokristalline Cellulose ihren Einsatz hauptsächlich als Trockenbindemittel bei der Granulation und der Tablettierung [7].

In dieser Arbeit wurde mikrokristalline Cellulose (Avicel[®] PH 101) der Firma FMC Biopolymer aus den USA verwendet.

B.1.3. Dicalciumphosphat Dihydrat

Dicalciumphosphat wird aus Phosphorsäure durch Zusatz von Calciumhydroxid gefällt. Wegen des günstigen Preises und seiner guten Fließ- und Kompressionseigenschaften ist es das in den USA am meisten verwendete Füllmittel bei der Tablettenherstellung [26].

In dieser Arbeit wurde das Calciumphosphat DICAFOS[®] der Firma Chemische Fabrik Budenheim verwendet.

B.1.4. Maisstärke

Stärke ist ein Polysaccharid, welches aus α -D-Glucose aufgebaut ist. Dabei liegen hauptsächlich die zwei Polymerketten Amylopektin und Amylose vor. Das Europäische Arzneibuch unterscheidet zwischen Reis-, Mais-, Weizen- und Kartoffelstärke.

In dieser Arbeit wurde Maisstärke (C-PharmGel[®]) der Firma Cerestar GmbH aus Deutschland verwendet.

B.1.5. Polyvinylpyrrolidon (PVP, Povidon)

Polyvinylpyrrolidon ist ein Polymer der Verbindung Vinylpyrrolidon und wird künstlich durch Polymerisation hergestellt. In flüssigen Zubereitungen wird es als Verdickungsmittel oder Klebstofflösung verwendet. In der Pharmazie dient es meist als Bindemittel bei der Feuchtgranulation.

In dieser Arbeit wurde das PVP (Kollidon 30) der Firma BASF AG aus Deutschland verwendet. Die 30 steht dabei indirekt für das mittlere Molekulargewicht und leitet sich aus dem K-Wert nach Fikentscher ab.

B.1.6. Glasgranulate

Als Modellsubstanz für Granulate ohne innere Porosität wurden in Kapitel C.5 Glasgranulate verwendet (siehe Abb. B.1.6-1). Dabei wurden sphärische Glaskügelchen (Silibeads[®]) der Firma Sigmund Lindner GmbH aus Deutschland eingesetzt. Dagegen wurden durch Zertrümmerung von Glas nicht sphärische Partikel erzeugt.

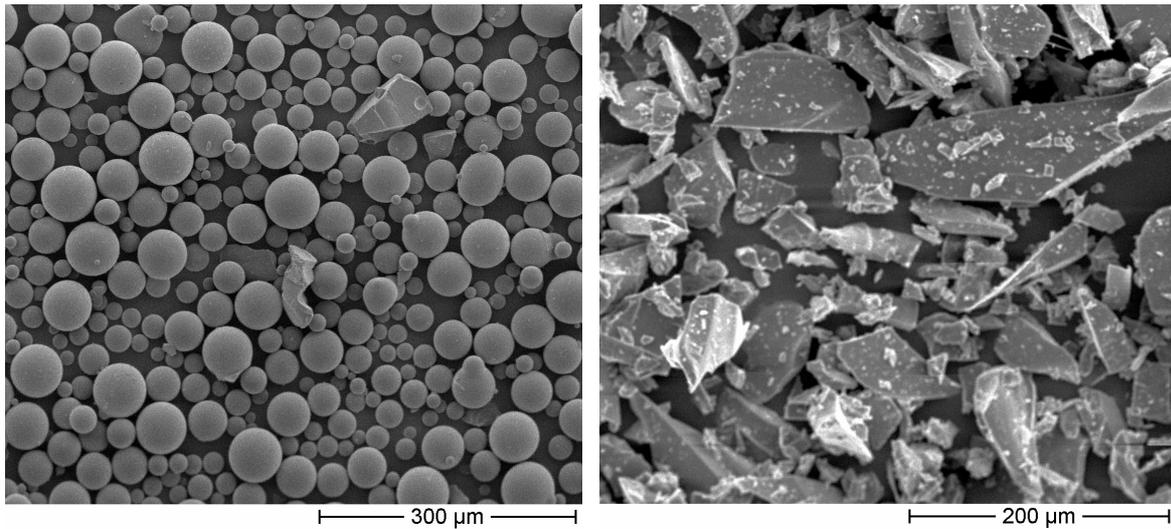


Abb. B.1.6-1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Glaskügelchen (links) und des zertrümmerten Glases (rechts)

B.2. VERWENDETE REZEPTUREN

B.2.1. Rezeptur 1

α - Laktose x 1H ₂ O (Granulac 200 [®] , Meggle GmbH, Deutschland)	30 %
Mikrokristalline Cellulose (Avicel [®] PH101, FMC, USA)	55 %
Maisstärke (C-PharmGel [®] , Cerestar GmbH, Deutschland)	10 %
PVP 30 (Kollidon [®] 30, BASF AG, Deutschland)	5 %

B.2.2. Rezeptur 3

Calciumphosphat (DICAFOS [®] , Budenheim KG, Deutschland)	38 %
Microkristalline Cellulose (Avicel [®] PH101, FMC, USA)	50 %
Maisstärke (C-PharmGel [®] , Cerestar GmbH, Deutschland)	8 %
PVP 30 (Kollidon [®] 30, BASF AG, Deutschland)	4 %

B.3. WIRBELSCHICHTGRANULATION

B.3.1. Einleitung

Die Wirbelschichtgranulation ist ein komplexes Verfahren mit zahlreichen Einflüssen auf das Endprodukt [4]. Sie kann durch folgende Parameter charakterisiert werden:

-Maschinenparameter:

Gerätegröße, Gerätegeometrie, Sprühdüse

-Prozessparameter:

Zulufttemperatur, Zuluftmenge, Zuluftfeuchte, Ablufttemperatur, Abluftfeuchte, Sprühdüse, Zerstäubungsluftdruck

-Produktparameter:

Produkttemperatur, mittlere Partikelgröße, Wassergehalt, Porosität.

Wegen der Vielzahl an Einflussfaktoren auf das Endprodukt [4], ist die reproduzierbare Herstellung von Wirbelschichtgranulaten ein entscheidendes Qualitätsmerkmal. Ein weiteres ist die Entwicklung gezielter Granulateigenschaften. Ein Ziel der Arbeit war deshalb der Versuch die Produktparameter Wasser und Partikelgröße in der Wirbelschicht online mit der NIR-VIS-Spektroskopie zu überwachen. Dadurch wird ein besseres Prozessverständnis erhalten, da die Zusammenhänge zwischen eingestellten Prozessparametern und resultierenden Produktparametern direkt erkannt werden. Durch den kontrollierten Prozess wird eine reproduzierbare, hohe Qualität der Endprodukte sichergestellt.

B.3.2. Theorie

Die Wirbelschichtgranulation wird in der Literatur ausführlich beschrieben [27-35]. Deshalb wird in diesem Abschnitt nur auf die für das Verständnis in dieser Arbeit wesentlichen Aspekte eingegangen. Die Wirbelschichtgranulation wird für den Aufbau von Granulatkörnern verwendet. Dadurch verbessert sich der Hausner Faktor sowie die Flieseigenschaften des Schüttgutes [7]. Dies führt zu einer verbesserten Dosiergenauigkeit der Granulate in die Matrizen von Tablettenmaschinen oder Kapseln. Zudem werden Entmischungen sowie Staubentwicklungen reduziert und die Tablettierbarkeit verbessert.

Die Wirbelschichtgranulation gliedert sich in die Bereiche: Anheizzeit, Mischzeit, Agglomerationszeit und Trocknungszeit. Als wichtigste Prozessparameter sind

hierbei die Zuluftmenge, die Zulufttemperatur, die Sprühdrate sowie der Sprühdruck zu nennen. Die Anheizzeit erfolgt ohne Produkt mit Hilfe der Zuluft bei bestimmter Zulufttemperatur. Sie dient dem Aufheizen der Wände und damit der thermischen Stabilisierung des Prozesses. Die Mischzeit erfolgt mit den abgewogenen Rezepturbestandteilen. Sie wird durch das Einblasen von Zuluft eingeleitet und sorgt für die Durchmischung des Produktes. Die Agglomerationszeit beginnt mit dem Versprühen der Granulierflüssigkeit. Sie sorgt für die Befeuchtung des Granuliergutes und leitet dadurch die Agglomeration der Partikel ein. Wird die Zufuhr der Granulierflüssigkeit eingestellt, beginnt die Trocknung des Granulates durch die Zuluft.

B.3.3. Verwendetes Gerät

Es wurde ein Wirbelschichtgerät (Typ BFS 15) der Firma L.B. Bohle, Enningerloh, Deutschland, verwendet.

B.3.5. Durchführung der Wirbelschichtgranulation

Die Ansatzgröße der verwendeten Rezepturen 1 und 3 betrug 15 kg. Der Prozess wurde in 4 Schritten vollzogen. Dabei wurde die Zuluftmenge mit 300 m³/h und die Zulufttemperatur mit 60 °C bei allen 4 Phasen konstant gehalten:

Anheizphase: Das leere Gerät wurde mit 60 °C Zulufttemperatur 15 Minuten lang aufgeheizt.

Mischphase: Das Produkt wurde in die Anlage gegeben und 10 min gemischt.

Agglomerationsphase: Die Sprütrate wurde zwischen 50-150 g/min variiert. Mit einer Sprütrate von 50 g/min konnte die Granulatfeuchte annähernd konstant gehalten werden, während ab einer Sprütrate von 100 g/min ein Anstieg der Granulatfeuchte erzielt wurde. Der Wassergehalt der Probe wurde dabei auf maximal 10 %, bezogen auf das Trockengewicht der Probe, angehoben.

Trocknungsphase: Die Trocknung des Produktes erfolgte durch Unterbrechung des Sprühvorganges bei weiterer Zufuhr von Luft.

Für die Online-Vorhersage des Wassergehaltes und der Partikelgröße wurden während des Prozesses mit dem Zeiss Spektrometer (siehe Kapitel B.6.3) Proben vermessen (Abb. B.3.4-1). Gleichzeitig erfolgte auf der gegenüberliegenden Seite des Prozesses die Entnahme von Proben mit dem Probenzieher. Diese wurden für die Bestimmung des Referenzwertes und damit für die Kalibrierung der Spektren verwendet (siehe B.8).

B.4. WASSERGEHALTSBESTIMMUNG

B.4.1. Einleitung

Für die Bestimmung des Wassergehaltes stehen mehrere Verfahren zur Verfügung. Als direkte Messmethoden findet aber meistens die Karl-Fischer Methode oder die thermogravimetrische Bestimmung des Wassergehaltes Anwendung. Dabei zeichnet sich die thermogravimetrische Bestimmung als schnelle, leicht durchführbare Methode aus. Dies war für die direkte Analyse der Granulatproben, die aus dem Wirbelschichtprozess gezogen wurden, unabdingbar. Für die Wassergehaltsbestimmung wurde daher die thermogravimetrische Analyse verwendet.

B.4.2. Theorie

Bei der Methode wird zuerst die Masse der feuchten Probe ermittelt. Anschließend wird die Probe mit Hilfe einer Heizeinheit getrocknet und das Gewicht der getrockneten Probe mit der integrierten Waage abgelesen. Aus der Differenz zwischen feuchter und getrockneter Probe ergibt sich die enthaltene Menge an Wasser in der Probe. Diese wurde nach Gleichung B.4.2-1 prozentual auf die Masse der feuchten Probe bezogen.

$$H_2O(\%) = \frac{\text{Masse}_{\text{Probe}}^{\text{(feuchte)}} - \text{Masse}_{\text{Probe}}^{\text{(getrocknete)}}}{\text{Masse}_{\text{Probe}}^{\text{(feuchte)}}} \cdot 100$$

Gleichung B.4.2-1 Thermogravimetrische Wassergehaltsberechnung

B.4.3. Verwendetes Gerät

Für die thermogravimetrische Wassergehaltsbestimmung wurde der „HB43 Halogen Moisture Analyzer“ der Firma Mettler Toledo aus Deutschland verwendet.

B.4.4. Versuchsaufbau

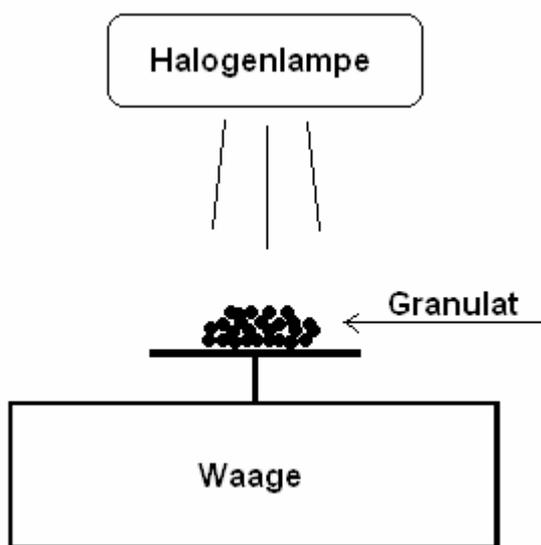


Abb. B.4.4-1 Versuchsaufbau: Thermogravimetrische Wassergehaltsbestimmung

B.4.5. Durchführung der Wassergehaltsbestimmung

Für die Messungen wurden ca. 3 g Probe verwendet. Als Abschaltkriterium wurde die Stufe 4 eingestellt. Dabei gilt die Probe als trocken, wenn sich die Masse der Probe innerhalb von 90 s um nicht mehr als 1 mg verändert. Die Trocknungstemperatur wurde konstant auf 100 °C eingestellt.

B.5. PARTIKELGRÖßENBESTIMMUNG

B.5.1. Einleitung

Für die Partikelgrößenbestimmung eignen sich mehrere Verfahren. Erwähnt seien hierbei die Laserdiffraktometrie (Laserbeugung), die Analyse digitaler Bilder am Computer und die Siebanalyse. Die Laserdiffraktometrie zeichnet sich dabei als ein sehr schnelles Messverfahren aus. Dies ist für die Vermessung einer Vielzahl von Proben von Vorteil. Die Partikelgröße wurde daher mit der Laserbeugung bestimmt.

B.5.2. Theorie

Die Laserdiffraktometrie (Laserbeugung) wird in der Literatur ausführlich beschrieben [36-38]. Deshalb wird in diesem Abschnitt nur auf die für das Verständnis in dieser Arbeit wesentlichen Aspekte eingegangen. Die Laserdiffraktometrie beruht auf der Begebenheit, dass ein Laserstrahl von kleinen Partikeln stärker gebeugt wird als von großen Partikeln. Die Lichtbeugung wird von einem Detektor registriert, der aus 31 ringförmig angeordneten Detektorelementen besteht. Bei der Vermessung von Partikelgrößenkollektiven entstehen durch Überlagerung der Beugungsbilder komplexe Interferenzmuster, die mathematisch ausgewertet werden. Dabei erfolgt in Abhängigkeit der Partikelgröße die Auswertung nach Mie oder nach Fraunhofer. Als Ergebnis erhält man eine Volumenverteilung der Partikelgröße.

B.5.3. Verwendetes Gerät

Die Messung der Partikelgröße erfolgte mit dem Laserdiffraktometer „Helos 12KA/LA“ mit Trockendispergiersystem „Rodas“ und „Gradis“ der Firma Sympatec GmbH aus Deutschland.

B.5.4. Versuchsanordnung

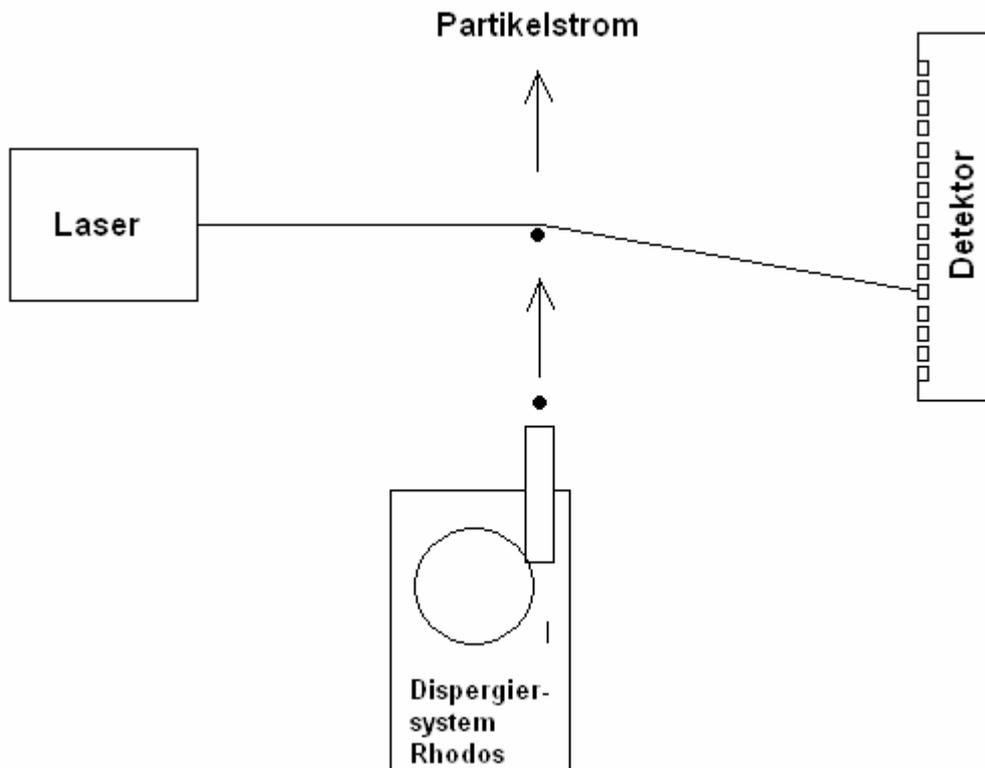


Abb. B.5.4-1 Versuchsaufbau: Laserbeugung

Die zu vermessenden Partikel werden mittels des Druckluftdispergiersystems Rhodos[®] vereinzelt und durch einen Laserstrahl geleitet. Der durch die Partikel abgelenkte Laserstrahl wird von einem der ringförmig angeordneten Detektorelemente registriert.

B.5.5. Durchführung der Partikelgrößenbestimmung

Die Dispergierung der zu vermessenden Partikel erfolgte mit Hilfe des Dispergiersystems Rhodos[®], welches bei 0,5 bar betrieben wurde. Die Auswertung der Detektorsignale erfolgte mit der Gerätesoftware Windox (Version: 4.7.2). Zur Charakterisierung der Partikelgrößenverteilung wurde der Median (x50) der Volumenverteilung verwendet.

B.6. NIR-VIS-SPEKTROSKOPIE

B.6.1. Einleitung

Einen historischen Überblick über die Entwicklung der Nahinfrarotspektroskopie geben Rager und Mc Clure [39, 40]. Demnach wurde der Nahinfrarotspektroskopie bis in die 1980er Jahre keine große Bedeutung zugewiesen. Dies lag an der vorherrschenden Meinung, dass mit den in NIR-Spektren auftretenden breiten Absorptionsbanden, dem Drift der Basislinie und dem Verlust an Signalstärke im Vergleich zum Mittelinfrarot keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielt werden können. Erst durch die Entwicklung der Lichtleitermesstechnik in diffuser Reflexion, der Ausnutzung der im NIR beobachteten Wasserabsorption, der Entwicklung der multivariaten Datenanalyse und das Aufkommen leistungsfähiger Computer fand die NIRS Anerkennung als Analysenmethode. Dies äußert sich an der Vielzahl von wissenschaftlichen Veröffentlichungen aus den unterschiedlichsten Bereichen [41-54]. In der Pharmazie finden sich ebenfalls vielfache Beispiele [53, 55-62].

B.6.2. Theorie

Bei der Nahinfrarotspektroskopie arbeitet man im Wellenlängenbereich von 800-2500 nm. Die VIS-Spektroskopie deckt hingegen den Bereich von 400-800 nm ab. Dabei sind in den NIR/VIS-Spektren chemische [63-65] und physikalische [66-68] Eigenschaften der Probe enthalten.

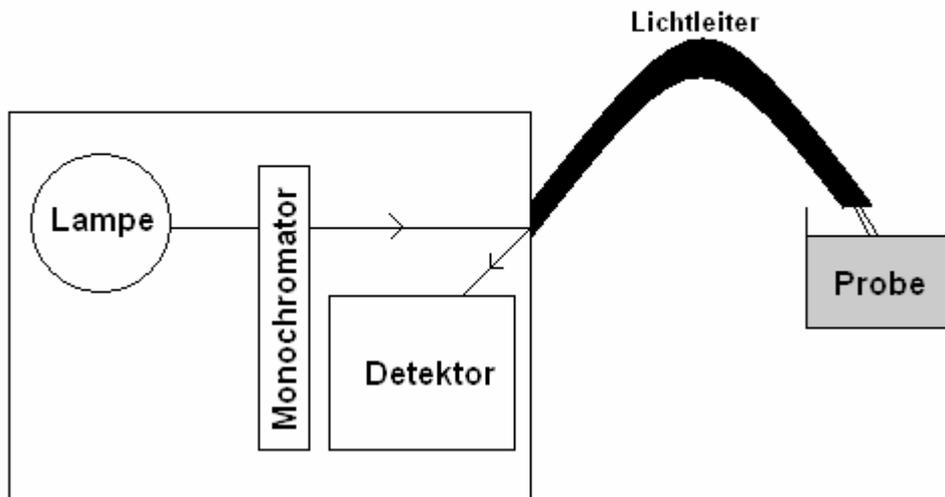


Abb. B.6.2-1 Messprinzip: NIR/VIS-Spektrometer

Ein klassisches Spektrometer benötigt eine Lichtquelle, einen Monochromator und einen Detektor [69]. Als Monochromatoren finden dabei Filter, Gitter und Prismen Verwendung. Als Detektoren werden halbleitende photoelektronische Elemente aus Ge, Si, PbS, InSb oder InGaAs eingesetzt. Licht wird durch einen Monochromator gesendet, wodurch eine bestimmte Wellenlänge erzeugt wird. Ein Lichtleiter führt die erzeugte Lichtwelle auf die zu untersuchende Probe. Die Probe absorbiert ein Teil der Lichtphotonen, der andere Teil gelangt durch Reflexion wieder zurück zum Lichtleiter und damit zurück in das Spektrometer. Dort registriert ein Detektor die vom Ursprungsstrahl verbleibenden Photonen. Durch den steuerbaren Monochromator können verschiedene Wellenlängen eingestellt werden. Jeder ausgesandten Wellenlänge kann dadurch ein entsprechender Reflexionswert zwischen 0-100 % zugeordnet werden. Dadurch entsteht ein für die Probe charakteristisches Spektrum. Bei den Fourier-Transformations-Interferometern (FT-Spektrometern) wird anstelle eines klassischen Monochromators ein Interferometer verwendet. Dabei werden 2 parallel verlaufende Lichtstrahlen in Interferenz gebracht. Die entstehenden Interferogramme werden dann mittels Fourier Transformation in die Spektren umgerechnet.

Bei den Diodenarrayspektrometern kann polychromatisches Licht verwendet werden. Die Registrierung der einzelnen Wellenlängen erfolgt dabei simultan mit einer Fotodiodenzeile (diodenarray). Gegenüber den klassischen Spektrometern liegt bei

dieser Konstruktion der Vorteil in der schnelleren Aufnahme der Spektren (ca. 5 ms) und in der Robustheit der Geräte, da auf bewegliche Teile verzichtet werden kann. Zur Zeit müssen bei dieser Bauart allerdings noch geringere spektrale Auflösungen hingenommen werden.

Um die Reflexionswerte prozentual einteilen zu können, müssen die Spektrometer vor der eigentlichen Spektrenaufnahme mit Referenzsubstanzen kalibriert werden. Für die Messung in diffuser Reflexion ist dafür die Vermessung eines Weißstandards und eines Schwarzstandards vorgesehen. Dabei soll der Weißstandard möglichst das komplett ausgesandte Licht reflektieren und dem Gerät damit als Referenz für 100% Reflexion dienen. Der Schwarzstandard, der im dunklen Raum vermessen wird, dient hingegen als Referenz für 0 % Reflexion. Bei den Weißstandards wird z.B. eine Teflonscheibe mit anorganischen Pigmenten wie MgO oder BaSO₄ [6] verwendet.

Die NIR-VIS-Spektroskopie stellt eine indirekte Messmethode dar [70]. Für die Vorhersage bestimmter physikalischer oder chemischer Größen einer Probe müssen die Spektren mit Hilfe einer geeigneten Referenzmethode kalibriert und validiert werden (siehe: B.8, B.9).

B.6.3. Verwendete Geräte

- Corona, Zeiss AG, Deutschland

Bei dem Gerät „Corona“ der Firma Zeiss AG aus Deutschland handelt es sich um ein Diodenarray Spektrometer. Dieses ist in der Lage in ca. 5 ms ein Spektrum aufzunehmen. Mit dem NIR-Modul wurden Spektren im Bereich von 1000-1600 nm, mit dem VIS-Modul die Spektren im Bereich von 400-1000 nm aufgenommen. Für beide spektralen Bereiche wurde der gleiche Lichtleiter und Messkopf verwendet. Die Größe des Messflecks beträgt ca. 12,5 cm². Die spektrale Auflösung wurde auf 2 nm eingestellt. Die Spektrenaufnahme erfolgt in diffuser Reflexion.

-Vektor 22/N, Bruker Optics GmbH, Deutschland

Bei der Messanordnung (EBr) erfolgte die Spektrenaufnahme mit dem Gerät Vektor 22/N der Firma Bruker aus Deutschland. Es handelt sich dabei um ein FT-

Michelson Interferometer. Es ist in der Lage in ca. 1 s ein Spektrum aufzunehmen. Dabei können die Reflexionswerte im Wellenlängenbereich von 800-2500nm aufgenommen werden. Der verwendete Messkopf hat einen Messfleck von ca. 0,5 cm². Die Spektrenaufnahme erfolgt in diffuser Reflexion.

- NIRVIS, Buehler (heute: Buechi), Deutschland

Bei der Messanordnung (EBu) erfolgt die Spektrenaufnahme mit dem Gerät NIRVIS der Firma Buehler aus Deutschland. Es handelt sich dabei um ein FT-Polarisations Interferometer. Es ist in der Lage in ca. 3 s ein Spektrum aufzunehmen. Dabei können die Reflexionswerte im Wellenlängenbereich von 1000-2500nm aufgenommen werden. Der verwendete Messkopf hat einen Messfleck von ca. 1 cm². Die Spektrenaufnahme erfolgt in diffuser Reflexion.

B.6.4. Messanordnungen

B.6.4.1. Messanordnung (EZ): Extern, Zeiss Spektrometer

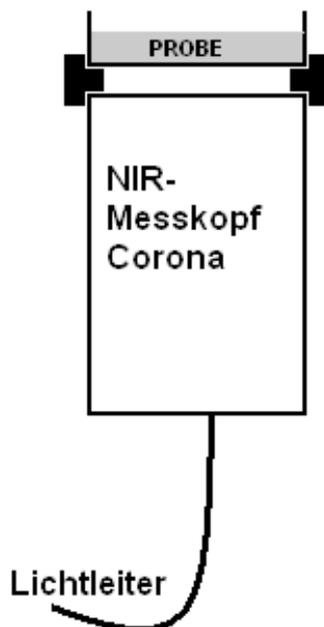


Abb. B.6.4-1 Messanordnung (EZ)

Bei Messanordnung (EZ) befindet sich die zu vermessende Probe in einer Petrischale. Diese wird durch einen Abstandshalter in 2 cm zum Messkopf der Corona Sonde des Zeiss Spektrometers positioniert.

B.6.4.2. Messanordnung (EBr): Extern, Bruker Spektrometer

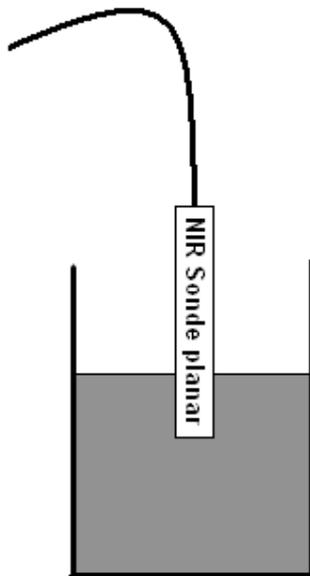
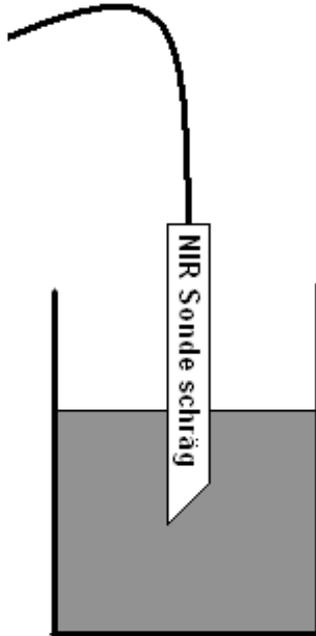


Abb. B.6.4-2 Messanordnung (EBr)

Bei der Messanordnung (EBr) wurde die zu vermessende Probe 5-mal in einem Becherglas gestampft und ein planer NIR-Messkopf (Sonde) 2 cm in die Probe eingetaucht.

B.6.4.3. Messanordnung (EBu): Extern, Bühler Spektrometer**Abb. B.6.4-3 Messanordnung (EBu)**

Bei der Messanordnung (EBu) wurde die zu vermessende Probe fünfmal in einem Becherglas gestampft und ein abgeschrägter NIR-Messkopf (Sonde) 2 cm in die Probe eingetaucht.

B.6.4.4. Messanordnung (OMP): Online mit Probenpräsen-ter, Zeiss Spektrometer

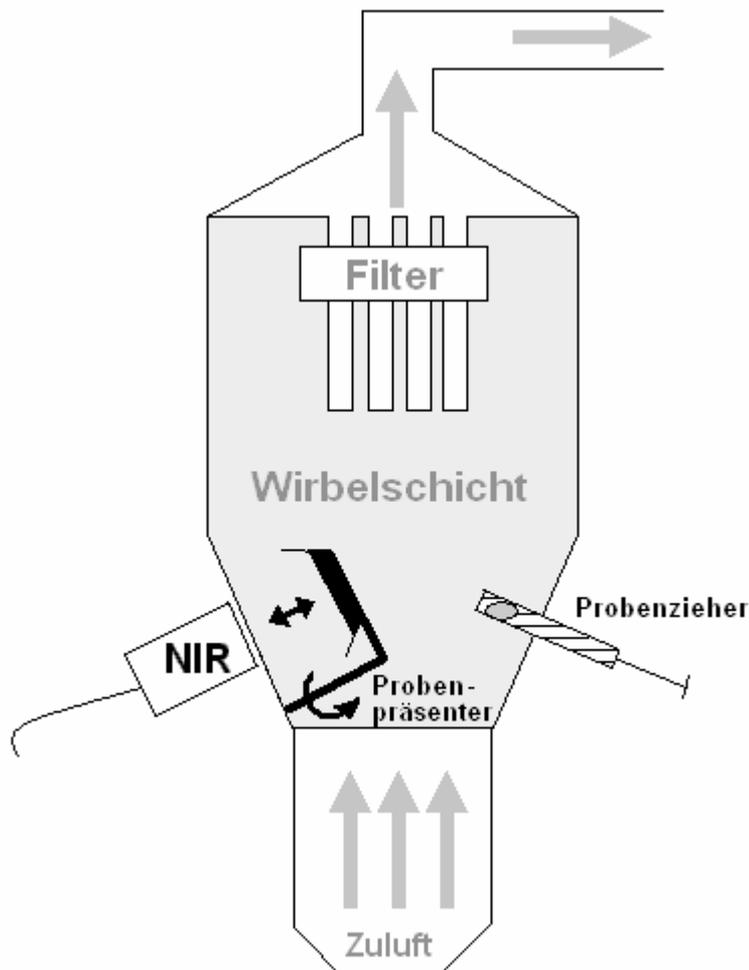


Abb. B.6.4-4 Messanordnung (OMP)

Bei der Messanordnung (OMP) werden die NIR-Spektren durch ein Messfenster aufgenommen, welches sich im konischen Teil der Wirbelschichtanlage BFS 15 (Firma LBBöhle) befand. Der NIR-Messkopf befindet sich in 2 cm Abstand zum Messfenster, außerhalb des Wirbelschichtbehälters. Während der Wirbelschichtgranulation drückt der Probenpräsen-ter die Probe gegen das Messfenster. In dieser Position werden die Spektren aufgenommen. Nach der Spektrenaufnahme agierte der Probenpräsen-ter als eine Art Scheibenwischer, indem er sich seitwärts über das Messfenster bewegt und dieses dadurch reinigt. Gleichzeitig wird so die vermessene Probe wieder dem Prozess zugeführt.

B.6.4.5. Messanordnung (OOP) Online ohne Probenpräsenster, Zeiss Spektrometer

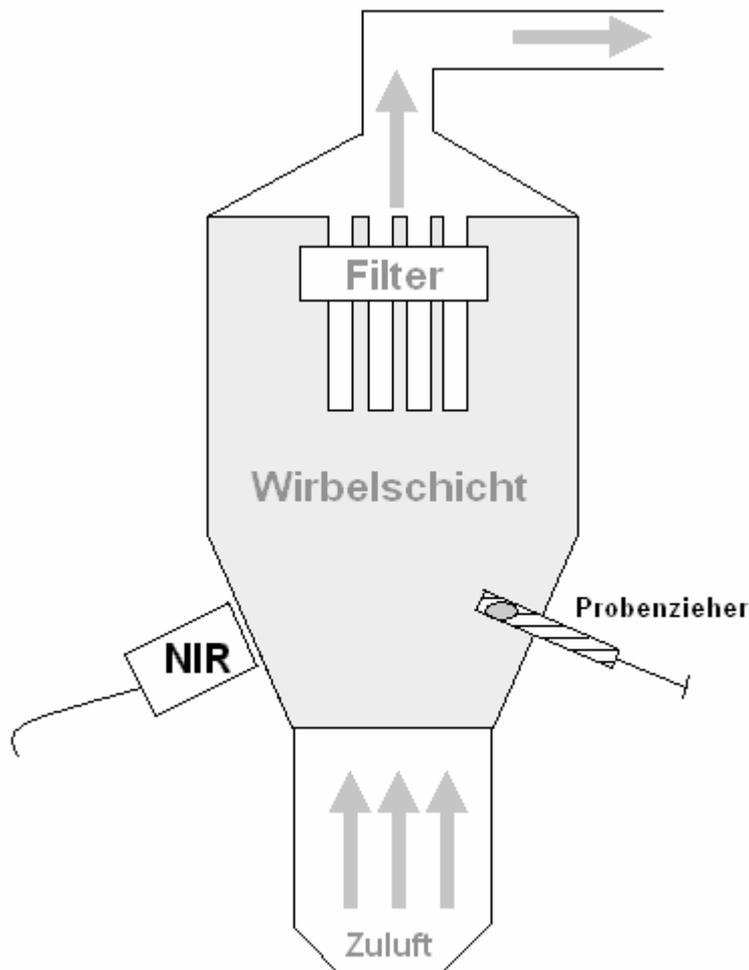


Abb. B.6.4-5 Messanordnung (OOP)

Die Online-Messanordnung (OOP) entspricht der Messanordnung (OMP) ohne Verwendung des Probenpräsensters. Das zu vermessende Gut bewegte sich fortlaufend über das Messfenster.

B.6.5. Durchführung der Spektrenaufnahme

Die Spektren wurden in diffuser Reflexion aufgenommen. Als Weißstandard diente ein Spektral[®] Standard, als Schwarzstandard eine Messung im abgedunkelten Raum. Die Aufnahme der beiden Referenzen wurden in gleicher Messanordnung durchgeführt wie die spätere Probenmessung.

B.7. NORMIERUNG VON NIR-SPEKTREN

B.7.1. Einleitung

Mehrfachaufnahmen von NIR-Spektren zeigen oft Basislinienverschiebungen (siehe Kapitel: C.1). Dies kann folgende Gründe haben: unterschiedliche Abstände zwischen NIR-Messkopf und Produkt, unterschiedliche Schüttdichten des Produktes, und unterschiedliche Partikelgrößen des Produktes [2]. Um diesen Effekt zu beseitigen werden die Spektren durch mathematische Transformationen normiert. Die Ableitungsmethode nach Savitzky-Golay, sowie die Multiplikative Scatter Correction (MSC), finden dabei sehr verbreitet Anwendung [71-73]. Sie werden auch im Europäischen Arzneibuch aufgeführt.

B.7.2. Theorie

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Beschreibungen der Normierungsmethoden [72, 74-76]. Deshalb wird nur auf wesentliche Aspekte eingegangen, die für das Verständnis in dieser Arbeit wichtig sind.

B.7.2.1. Ableitung nach Savitzky Golay

Die Ableitung einer mathematischen Funktion beschreibt die Steigung eines jeden Punktes dieser Funktion. Eine Basislinienverschiebung, die sich allein durch eine Änderung des y-Achsenabschnittes ausdrückt, kann deshalb durch die Bildung der 1. Ableitung nivelliert werden.

Da es sich bei Spektren nicht um mathematische Funktionen handelt, findet hier die Ableitungsmethode nach Savitzky Golay weit verbreitet Anwendung. Für die Berechnung der spektralen Steigungen wird durch eine wählbare Anzahl an Datenpunkten eine mathematische Ausgleichsfunktion (Ausgleichspolynom) gelegt, welche den Spektrenverlauf bestmöglich wiedergibt. Von der gebildeten Ausgleichsfunktion wird für den Mittelpunkt des gewählten Segmentes die Steigung bestimmt und der erhaltene Steigungswert als neuer Datenpunkt verwendet. Anschließend wird der Segmentbereich um einen Datenpunkt nach rechts verschoben und die Prozedur wird so lange wiederholt, bis von jedem spektralen Punkt die Steigung ermittelt wurde. Hierbei ist zu beachten, dass die ersten und

letzten Datenpunkte des Spektrums nicht angenähert werden können, da hier kein sinnvolles Ausgleichspolynom gewählt werden kann. Bei einer Spektrengröße von 366 Datenpunkten betrifft dies allerdings nur die äußersten Randgebiete.

Je nach Größe der ausgewählten Segmentbreite kommt es bei diesem Verfahren zusätzlich noch zu einer Glättung der Spektren. Eine zu große Segmentbreite könnte somit zu Informationsverlust führen [76]. Im Gegensatz dazu kann eine zu klein gewählte Segmentbreite die Spektren verrauschen.

B.7.3. Durchführung der Spektrennormierung

Die Normierung der Spektren wurde mit der Software Unscrambler (Version 7.6 SP1) der Firma Camo, Norwegen, durchgeführt.

Die Ableitungsmethode nach Savitzky-Golay wurde mit einer Segmentbreite von ± 10 Datenpunkten und dem 2. Polynom durchgeführt.

Die Streulichtkorrektur (MSC) wurde nur über die Wellenlängenbereiche angewendet, mit denen die anschließenden Regressionsberechnungen durchgeführt wurden.

B.8. REGRESSION VON SPEKTRENDATEN UND REFERENZMESSWERTEN

B.8.1. Einleitung

Die Regression versucht einen mathematischer Zusammenhang zwischen 2 Messvariablen herzustellen. Bei der univariaten Regression wird dabei eine unabhängige Variable (z.B. Wassergehalt), mit einer abhängigen Variable (z.B. Absorptionswert bei einer Wellenlänge) beschrieben. Daneben gibt es die Möglichkeit, die beiden Variablen multivariat zu verbinden. Dabei wird versucht eine Variable (z.B. Wassergehalt) mit mehreren (multiplen) weiteren Variablen (z.B. mit mehreren Absorptionswerten bei verschiedenen Wellenlängen) zu beschreiben. Häufig werden dafür die mathematischen Methoden der MLR (Multiple Linear Regression), PCR (Principle Component Regression, Hauptkomponentenregression) und der PLS (Partial Least Squares Regression, Kleinstquadratregression) verwendet, die im folgenden erklärt werden.

B.8.2. Theorie der Regressionsmethoden

Die mathematischen Grundlagen der Regressionsmethoden (MLR, PCA, PLS) werden umfassend in der Literatur beschrieben [76-81]. Deshalb wird in diesem Abschnitt nur auf die für das Verständnis in dieser Arbeit wesentlichen Aspekte eingegangen.

B.8.2.1. Multiple Lineare Regression (MLR)

Die MLR stellt die erste Entwicklungsstufe der multivariaten Datenanalyse dar. Sie ist eine Erweiterung der univariaten linearen Regression. Dabei wird versucht eine Variable (z.B. Wassergehalt) mit mehreren (multiplen) weiteren Variablen (z.B. mit mehreren Absorptionswerten bei verschiedenen Wellenlängen (Spektren)) zu beschreiben.

B.8.2.2. Hauptkomponentenanalyse (PCA)

Die PCA stellt ein Datenreduktionsverfahren da. Dabei wird eine Datenmatrix (X-Matrix) aus y-Reihen und z-Spalten, in 2 kleinere Matrices zerlegt: in die Score Matrix (T-Matrix oder Hauptkomponentenmatrix) und die Loadings Matrix (P-Matrix oder Loadingsmatrix). Dabei besteht folgender Zusammenhang:

$$X = T * P + R$$

Wird die Spalte der T-Matrix mit der Zeile der P-Matrix ergibt sich die wiederhergestellte Ursprungsmatrix (XX) bis auf eine Restvarianz (R). Die Hauptkomponentenanalyse läuft dann wie folgt ab:

Die Spalte mit der größten Varianz der Ursprungsmatrix wird zur ersten Spalte der Score Matrix (1. Hauptkomponente). Als Loading zur ersten Hauptkomponente wird eine Zeile in Länge der Ursprungsmatrix gewählt. Diese wird so ermittelt, dass das Restspektrum (Restvarianz), also die Differenz aus Ursprungsspektrum minus dem wiederhergestellten Spektrum ($P * T$), möglichst wenig Varianz zeigt. Mit dem erhaltenen Restspektrum wird der Vorgang wie unter (a) beschrieben solange wiederholt, bis sich keine Varianz bzw. nur noch Rauschen zeigt. Die folgenden Hauptkomponenten beinhalten demnach immer weniger Datenvarianz. Eine NIR-Spektrenmatrix mit 100 Spektren also 100 Zeilen und 500 Spalten kann auf diese Weise oft auf wenige Hauptkomponenten reduziert werden, ohne dabei Spektreninformation zu verlieren. Die PCA wurde daher lange Zeit als

Datenreduktionsverfahren eingesetzt. Die mit der PCA ermittelten Hauptkomponenten können aber auch in Kombination mit der MLR für Regressionsberechnungen verwendet werden (siehe PCR).

B.8.2.3. Hauptkomponentenregression (PCR)

Die PCR ist eine Kombination aus PCA und MLR. Dabei kann mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse der Informationsgehalt der Messdaten (Spektraldaten) auf wenige Hauptkomponenten (PC's = Principle Components) reduziert werden. Die erhaltenen Hauptkomponenten werden dann mit Hilfe der MLR mit den Referenzdaten korreliert. Bei der PCR wird die Hauptkomponentenanalyse nur auf die Messdaten (Spektraldaten) angewendet. Somit beschreibt die erste Hauptkomponente die größte Varianz innerhalb der Messdaten (Spektraldaten), ohne Bezug auf die Referenzdaten zu nehmen. Die folgenden Hauptkomponenten beschreiben dann solange die verbleibende Restvarianz der Messdaten (Spektraldaten), bis in den Spektren keine Varianz mehr vorhanden ist.

B.8.2.4. Partial Least Squares Regression (PLS)

Die PLS Methode ähnelt der PCR. Sie hat jedoch den Vorteil, dass zur Berechnung der Hauptkomponenten die Referenzwerte miteinbezogen werden. Die PLS ermittelt die erste Hauptkomponente mit Hilfe der größten Varianz in den Messdaten und der größten Korrelation mit den Referenzdaten. Die folgenden Hauptkomponenten weisen demzufolge geringere Varianzen und Korrelationen mit den Daten auf. Dadurch beschreibt die erste Hauptkomponente bei der PLS Regression die relevantesten Unterschiede in den Referenzdaten und vereinfacht die Beurteilung der Kalibrierung.

Für die Beschreibung einer einzelnen Y-Variablen mit mehreren X-Variablen wird der PLS 1 Algorithmus verwendet. Wenn mehrere Y-Variablen mit mehreren X-Variablen simultan beschrieben werden sollen, gibt es die Möglichkeit den PLS 2 Algorithmus zu verwenden [77].

B.8.3. Durchführung der Regressionsmodellerstellung

Die Regressionsmodelle wurden mit der Software Unscrambler (Version 7.6 SP1) der Firma Camo, Norwegen erstellt.

Für die Regressionsmodellerstellung in der Wirbelschicht wurden alle 10 Minuten Spektren aufgenommen. Gleichzeitig wurde mit Hilfe des implementierten Probenziehers Produkt aus dem Wirbelschichtprozess entnommen. Die gezogenen Proben wurden entweder für die thermogravimetrische Wassergehaltsbestimmung verwendet oder sie wurden bei ca. 50°C im Trockenschrank getrocknet und die Partikelgröße mittels Laserbeugung zu einem späteren Zeitpunkt bestimmt. Die so erhaltenen Daten wurden anschließend in die Software Unscrambler importiert. Es ergab sich eine Datenmatrix (X) mit y-Reihen (1 Reihe = Reflexionswerte einer Probe bei verschiedenen Wellenlängen = Spektrum) und z-Spalten (1 Spalte = Reflexionswerte aller Proben bei einer bestimmten Wellenlänge). Jedem Spektrum (jeder Zeile) wurde der entsprechende Referenzwert zugeordnet, so dass eine weitere Spalte in der Datenmatrix entstand. Mit dieser konnten dann die Regressionsberechnungen durchgeführt werden.

Die Regressionsmodelle wurden mit der PLS Regression immer für 10 Hauptkomponenten berechnet. Die Ermittlung der maximal sinnvollen Anzahl an Hauptkomponenten erfolgte wie in Kapitel: B.9.3 beschrieben.

B.9. VALIDIERUNG VON REGRESSIONSMODELLEN

B.9.1. Einleitung

Validierung bedeutet die Überprüfung eines Verfahrens auf dessen Funktionalität. In diesem Fall dient die Validierung der Beurteilung der Regressionsmodelle. Dabei wird überprüft, ob die mit dem Regressionsmodell erstellten Vorhersagewerte, den gemessenen Referenzwerten entsprechen. Je nachdem welche Datensätze für die Validierung oder die Regression verwendet werden, ergeben sich dabei unterschiedliche Validierungsmethoden (siehe: B.9.2.1). Der Zusammenhang zwischen Referenzwerten und Vorhersagewerten wird mit den aus der Validierung erhaltenen Daten und den in Kapitel B.9.2.2 definierten Parametern und Diagrammen beurteilt.

B.9.2. Theorie

B.9.2.1. Validierungsmethoden

In Abhängigkeit der Aufteilung der Proben in den Regressionsdatensatz oder den Validierungsdatensatz wird die interne oder die externe Validierung unterschieden. Bei der internen Validierung erfolgt die Überprüfung des Modells mit Proben, die auch für die Regressionsberechnungen verwendet werden.

Die externe Validierung überprüft das Modells mit Proben, die unabhängig von den Regressionsproben sind. Hierunter fällt die Testset Validierung sowie die Cross Validierung:

TESTSET VALIDIERUNG:

Bei der Testset Methode werden die Daten in 2 Gruppen geteilt. Dabei dient der erste Teil der Daten der Regressionsmodellerstellung, während der zweite Teil das Modell validiert. Diese Methode setzt eine große Menge an Messdaten voraus, da bei kleinen Datenmengen das Ergebnis von der Einteilung der Proben abhängen kann und gegebenenfalls verfälscht.

CROSS VALIDIERUNG (Leave one out Methode [80]):

Bei dieser Methode wird dem Datensatz der aus n Proben besteht, eine Probe (x) entnommen. Mit den n-1 Proben findet die Regression statt, während die Probe (x) zur Validierung des Regressionsmodells dient. Anschließend wird die verwendete Probe (x) dem Datensatz wieder zugeführt und der Vorgang für alle restlichen Proben wiederholt. Durch diese Methode wird der vorhandene Datensatz maximal genutzt. Sie eignet sich dadurch auch zur Auswertung kleinerer Datensätze.

B.9.2.2. Beurteilungsparameter von Regressionsmodellen

Zur Beurteilung der Regressionsmodelle bedient man sich Parametern und Diagrammen die das Ausmaß des Zusammenhangs zwischen Vorhersagewerten und Referenzwerten beschreiben. Diese werden im Folgenden beschrieben.

SEP (Standard Error of Prediction, Standardfehler der Vorhersage):

$$SEP = \sqrt{\frac{\sum (X_{(i) \text{Vorhersagewert}} - X_{(i) \text{Referenzwert}})^2}{n}}$$

Gleichung B.9.2-1 SEP

Der SEP gibt den gemittelten Fehler der Vorhersagewerte von den Referenzwerten wider. Er ergibt sich aus der Formel der Standardabweichung. Als „wahrer Wert“ dient jedoch nicht der Mittelwert der Messwerte sondern der gemessene Referenzwert. Der SEP hat somit die gleiche Einheit wie der Vorhersagewert und kann wie die Standardabweichung zur Festlegung von Konfidenzintervallen benutzt werden. Des Weiteren hilft der SEP bei der Auswahl der Hauptkomponentenanzahl (siehe Kapitel: B.8.3). Da bei der Ermittlung des SEP die Proben der Vorhersage unabhängig von den Kalibrationsproben sind, können mit ihm zwei Modelle verglichen werden.

SEE (Standard Error of Estimation, geschätzter Standardfehler):

$$SEE = \sqrt{\frac{\sum (X_{(i) \text{Vorhersagewert}} - X_{(i) \text{Referenzwert}})^2}{n}} \quad \text{Gleichung B.9.2-2 SEE}$$

Der SEE berechnet sich analog zum SEP mit der Ausnahme, dass die Vorhersageproben den Regressionsproben entsprechen. Dadurch ist der SEE nur ein geschätzter Wert des SEP und fällt in aller Regel kleiner aus als der SEP. Für die Beurteilung des Vorhersagefehlers ist der SEP damit besser.

Diagramm : Vorhersage gegen Referenz

Die Güte eines Modells kann in einem Diagramm zusammengefasst werden, welches Vorhersagewerte des Regressionsmodells auf der Y-Achse und Referenzwerte (Sollwerte) auf der X-Achse darstellt. Bei guter Korrelation liegen die Messwerte auf einer Gerade mit der Steigung 1 die durch den Ursprung verläuft.

Slope (Steigung der Regressionsgerade im Diagramm Vorhersage gegen Referenz):

Die Steigung beträgt bei einem optimalen Zusammenhang 1. Als gut werden Werte von 0,9 bis 1,1 angesehen.

Offset (y-Achsenabschnitt der Regressionsgerade im Diagramm Vorhersage gegen Referenz):

Der Offset beträgt bei einem optimalen Zusammenhang 0. Als gut werden Werte kleiner als der SEP angesehen.

Diagramm: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz

Der zeitliche Verlauf wird bei diesem Diagramm durch die Probennummer festgelegt. Der Probenzug erfolgte ungefähr alle 10 min. Dadurch erhält man eine zeitliche Darstellung der Ergebnisse der Vorhersagewerte gegenüber den Referenzwerten. Die einzelnen Abweichungen zwischen Vorhersage und Referenz können mit dem im folgenden beschriebenen Residuenplot analysiert werden.

Diagramm: Residuenplot

Bei diesem Diagramm werden die Differenzen zwischen gemessenen Referenzwerten und den Vorhersagewerten aufgetragen. Das Ausmaß eines jeden Vorhersagefehlers wird dadurch übersichtlich dargestellt und kann neben dem SEP zur Beurteilung des Messfehlers betrachtet werden

Korrelationskoeffizient:

Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den Grad eines linearen Zusammenhangs zwischen 2 Messreihen. Als dimensionslose Größe kann er Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Bei einem Wert von 1 (-1) besteht ein vollständig linearer Zusammenhang zwischen den Merkmalen. Ein Korrelationskoeffizient von 0 zeigt hingegen keinen linearen Zusammenhang. Zur Beurteilung der Kalibrationsmodelle wurde ein Korrelationskoeffizient von $> 0,9$ als guter linearer Zusammenhang angesehen.

Bias (systematischer Fehler):

$$Bias = \left(\frac{\sum (X_{(i) \text{Vorhersagewert}} - X_{(i) \text{Referenzwert}})}{n} \right) \quad \text{Gleichung B.9.2-3 Bias}$$

Der Bias ist der systematische Fehler. Er gibt an, um welchen gemittelten Wert die Vorhersageproben über- oder unterschätzt werden. Der Bias hat somit die gleiche Einheit wie die Werte der Referenzmethode.

B.9.3. Durchführung der Validierung von Regressionsmodellen

Die Validierung der Regressionsmodelle wurde mit der Software Unscrambler (Version 7.6 SP1) der Firma Camo, Norwegen durchgeführt.

Als Validierungsmethode wurde die Cross-Validierung sowie die Testset-Validierung verwendet. Bei der Testset Methode erfolgt die Zuordnung der Messwerte in das Regressionsset oder das Validierungsset manuell. Die Cross-Validierung wird so durchgeführt, dass Spektren, denen der gleiche Referenzwert zugeordnet wird, gemeinsam aus dem Datensatz entnommen werden.

Ermittlung der Hauptkomponentenanzahl:

Eine sinnvolle Anzahl an Hauptkomponenten des für insgesamt 10 Hauptkomponenten berechneten Regressionsmodells, wurde mit dem SEP und SEE ermittelt. Dabei wurde festgelegt, dass die Hauptkomponentenanzahl nur so lange erhöht wird wie:

a) sich der SEP um mindestens 0,1 % Wassergehalt bzw. 1 μm Partikelgröße im Vergleich zum Modell mit n-1 Hauptkomponenten verringert.

b) sich SEP und SEE nur zufällig voneinander unterscheiden (F-Test, P= 99 %).

Dadurch sollte einem Überfitten mit Faktoren entgegengewirkt werden [82, 83].

Beurteilung der Regressionsmodelle:

Nachdem die optimale Hauptkomponentenanzahl der Regressionsmodelle festgelegt wurde, erfolgte der Vergleich der Modelle. Dabei galt als primäre Regel: Je kleiner der SEP desto besser das Regressionsmodell. Zusätzlich wurde für die Regressionsgerade im Diagramm „Vorhersage gegen Referenz“, eine Steigung von $> 0,9$ als akzeptabel festgelegt. Der Schnitt der Ausgleichsgeraden mit der y-Achse sowie der Bias sollten kleiner sein als der SEP. Für den Korrelationskoeffizient sind Werte $> 0,9$ zulässig. Zusätzlich wurde ein Regressionsmodell über seine Robustheit bewertet. Je komplexer das mathematische Modell, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich durch kleinste Messwertschwankungen Fehler im Endergebnis ergeben. Daher werden Modelle mit geringer Hauptkomponentenanzahl und kleinem Wellenlängenbereich bevorzugt. Die mit diesen Kriterien ausgewählten Modelle wurden anschließend mit Hilfe der Diagramme aus Kapitel B.9.2.2 genauer betrachtet.

B.10. SOFTWARE UNSCRAMBLER VERSION 7.6 SP1

Als geräteunabhängige Software dient der Unscrambler® der mathematischen Auswertung von Messdaten jeglicher Art. Neben der univariaten Datenanalyse bietet das Programm die Möglichkeit, die vorhandenen Messdaten multivariat auszuwerten. Dafür können bei der verwendeten Version 7.6 die mathematischen Methoden der MLR (Multiple Linear Regression), PCA (Principle Component Analysis, Hauptkomponentenanalyse), PCR (Principle Component Regression) sowie der PLS 1 und PLS 2 (Partial Least Squares Regression) angewendet werden. Die auszuwertenden Messdaten können dabei mit der Testset-Methode oder der Cross-Methode analysiert werden (siehe Kapitel: B.9). Des Weiteren ermöglicht das Programm die Transformation der Spektren. So können z.B. Reflexionsspektren in Absorptionsspektren umgewandelt sowie diverse Basisliniennormierungen der Spektren (siehe Kapitel: B.7) durchgeführt werden.

B.11. QUECKSILBERPOROSIMETRIE

B.11.1. Theorie

Die Porosität gibt den prozentualen Anteil des Hohlraumvolumens einer Probe bezogen auf dessen Gesamtvolumen wieder [7]. Damit ist die Porosität als ein Dichteparameter anzusehen.

$$\text{Porosität (\%)} = \frac{\text{Hohlraumvolumen}}{\text{Pr obenvolumen}} * 100$$

Gleichung B.11.1-1 Gesamtporosität (%)

Da bei der Vermessung von Schüttgütern zum einen Poren zwischen den Partikeln vermessen werden können und zum anderen die Poren in den Partikeln, wird zwischen den Porositätstypen der partikulären Porosität (Intra-Porosität) und der Zwischenraumporosität (Inter-Porosität) (siehe Abb. B.11.1-1) unterschieden.

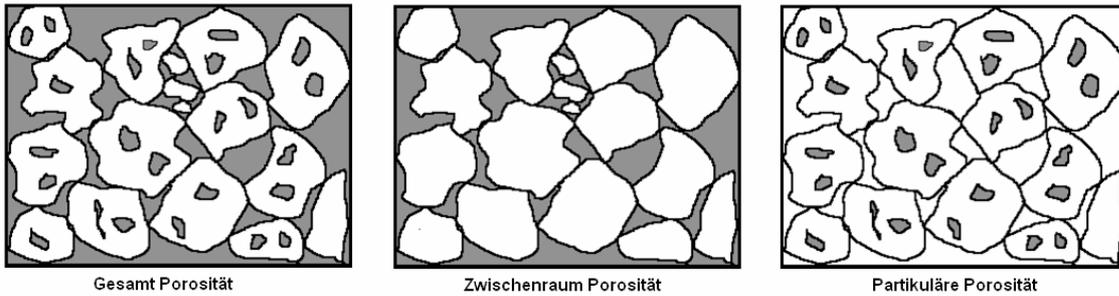


Abb. B.11.1-1 Porositätstypen

Nach (Abb. B.11.1-1) beschreibt die Gesamtporosität den prozentualen Anteil der Zwischenraumporen und der partikulären Poren auf das Gesamtvolumen der Partikel. Die Zwischenraumporosität gibt dagegen den prozentualen Anteil des Hohlraumes zwischen den Partikeln (Inter-Poren) auf das Gesamtvolumen der Probe wieder (siehe Gleichung B.11.1-2):

$$Porosität_{Zwischenraum} (\%) = \frac{V_{Zwischenhohlraum}}{V_{Probe,Gesamt}} * 100$$

Gleichung B.11.1-2 Berechnung der Zwischenraumporosität

Dagegen bedeutet die partikuläre Porosität den prozentuale Anteil der Holräume in den Partikeln bezogen auf das Volumen der Partikel ohne den Zwischenhohlraum (siehe Gleichung B.11.1-3):

$$Porosität_{Partikulär} (\%) = \frac{V_{Partikelhohlraum}}{V_{Partikel,Probe}} * 100$$

Gleichung B.11.1-3 Berechnung der partikulären Porosität

Bei der Porosimetrie wird das Hohlraumvolumen über die Intrusion einer Flüssigkeit in die Hohlräume der zu vermessenden Probe bestimmt (siehe Abb. B.11.1-2).

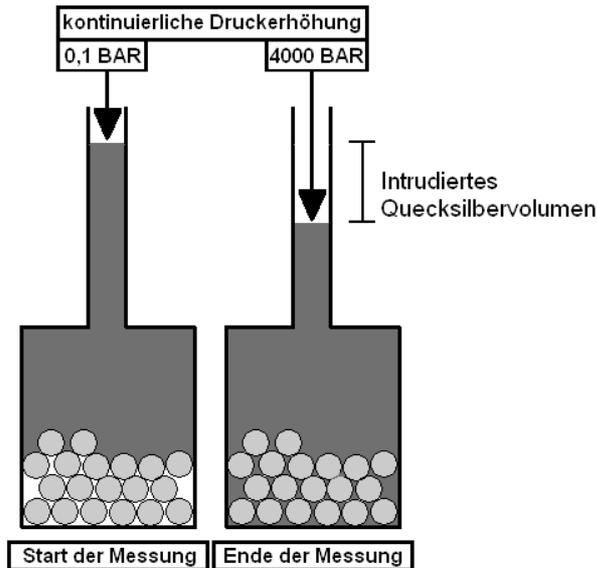


Abb. B.11.1-2 Messprinzip der Quecksilberporosimetrie

Hierbei eignet sich besonders Quecksilber, da es wegen seiner großen Oberflächenspannung (456 mN/m) bei einem Druck von 0,1 bar nicht in Poren < 100 µm Durchmesser eindringen kann. Diese Abhängigkeit der Intrusion einer Flüssigkeit in zylindrische Poren vom angewendeten Druck beschreibt Washburn schon 1921 [84] und wird bei der Quecksilberintrusion verwendet, um von der zu vermessenden Probe ein Porengrößenverteilungsdiagramm zu erstellen.

$$r = \frac{2\sigma \cdot \cos \theta}{\rho}$$

Gleichung B.11.1-4 Washburn Gleichung, ρ = angewendeter Druck, σ = Oberflächenspannung der Flüssigkeit, θ = Benetzungswinkel, r = Porenradius

Für die Messung wird die zu vermessende Probe in ein Analysengefäß (Dilatometer) gegeben (siehe Abb. B.11.1-2). Anschließend wird ein Vakuum gezogen (0,1 bar) und das Dilatometer mit der darin befindlichen Probe mit Quecksilber befüllt. Durch einen steigenden Druck kann das Quecksilber nun in die Poren der Probe fließen. Das intrudierte Volumen (Hohlraumvolumen der Probe) ist durch die Differenz des Quecksilberpegels in der Glaskapillare messbar. Das Probenvolumen kann dagegen über das Quecksilberdifferenzgewicht ermittelt werden. Dafür wird zuerst das Dilatometer ohne Probe mit Quecksilber befüllt und das Gewicht ermittelt. Anschließend wird das Dilatometer mit der Probe noch einmal mit Quecksilber befüllt

und erneut das Gewicht ermittelt. Das Probenvolumen ergibt sich dann nach (Gleichung B.11.1-5):

$$V_{\text{Schütt Probe}} \left[\frac{\text{mm}^3}{\text{g}} \right] = \frac{m_{\text{Dilatometer+Hg}} - (m_{\text{Dilatometer+Hg+Probe}} - m_{\text{Probe}})}{\rho_{\text{Hg}} \cdot m_{\text{Probe}}}$$

Gleichung B.11.1-5 Berechnung des Schüttvolumens pro Gramm Probe bei der Quecksilberporosimetrie

B.11.2. Verwendetes Gerät

Verwendet wurden die Quecksilberporosimeter Pascal 140 und Pascal 440 der Firma Porotec GmbH aus Deutschland. Mit den beiden Geräten kann das Quecksilber im Druckbereich von 0,1 bis 4000 bar in die Probe intrudiert werden. Damit können nach Washburn [84] zylindrische Porendurchmesser von ca. 100 µm bis 2 nm Porendurchmesser erfasst werden.

B.11.2.1. Durchführung:

Für die Messungen wurden ca. 450 mg Probe im Trockenschrank getrocknet und anschließend in das Dilatometer gegeben. Das Quecksilber wurde über einen Druckbereich von 0,1 bis 4000 bar in die Probe intrudiert. Dadurch wurden nach Washburn [84] zylindrische Porendurchmesser von ca. 100 µm bis 2 nm Porendurchmesser erfasst. Die Methode zur Messung der partikulären Porosität wird im Ergebnisteil vorgestellt.

C. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

C.1. OPTIMIERUNG DER NIR-VIS-ONLINE-MESSANORDNUNG

Die reproduzierbare Aufnahme von NIR-Spektren ist eine Grundvoraussetzung für die spätere chemometrische Auswertung der Messdaten. Durch Streueffekte werden oft Verschiebungen in der Basislinie beobachtet, die durch mathematische Vorbehandlungen der Spektrendaten normiert werden können (siehe Kapitel: B.7). Die Information der Partikelgröße von Granulaten ist mitunter in der Basislinienverschiebung der Spektren zu finden [2, 4, 6]. Aus diesem Grund sollte eine Messanordnung zwischen NIR-Messkopf und Produkt entwickelt werden, bei der die Spektren auch hinsichtlich ihrer Basislinienverschiebung reproduzierbar sind. Die Optimierung der Online-Messanordnung erfolgte über die Spektrenreproduzierbarkeit.

C.1.1. Einfluss der Stampfdichte

C.1.1.1. Ergebnis

Ob neben der Partikelgröße weitere Parameter Einfluss auf die Basislinienverschiebung der NIR Spektren ausüben, erfolgten Untersuchungen mit der Stampfdichte von Laktose Pulver (Granulac 200). Dazu wurden bei unterschiedlichen Stampfdichten 10 Spektren bei Messanordnung (EBr) aufgenommen und zu einem Mittelwertspektrum zusammengefasst. Als „0 Stampfungen“ wird in Abb. C.1.1-1 das Mittelwertspektrum bei Schüttdichte bezeichnet. Dementsprechend wurde das Pulver „25 Stampfungen“ und „100 Stampfungen“ in einem Becherglas 25 bzw. 100 mal gestampft.

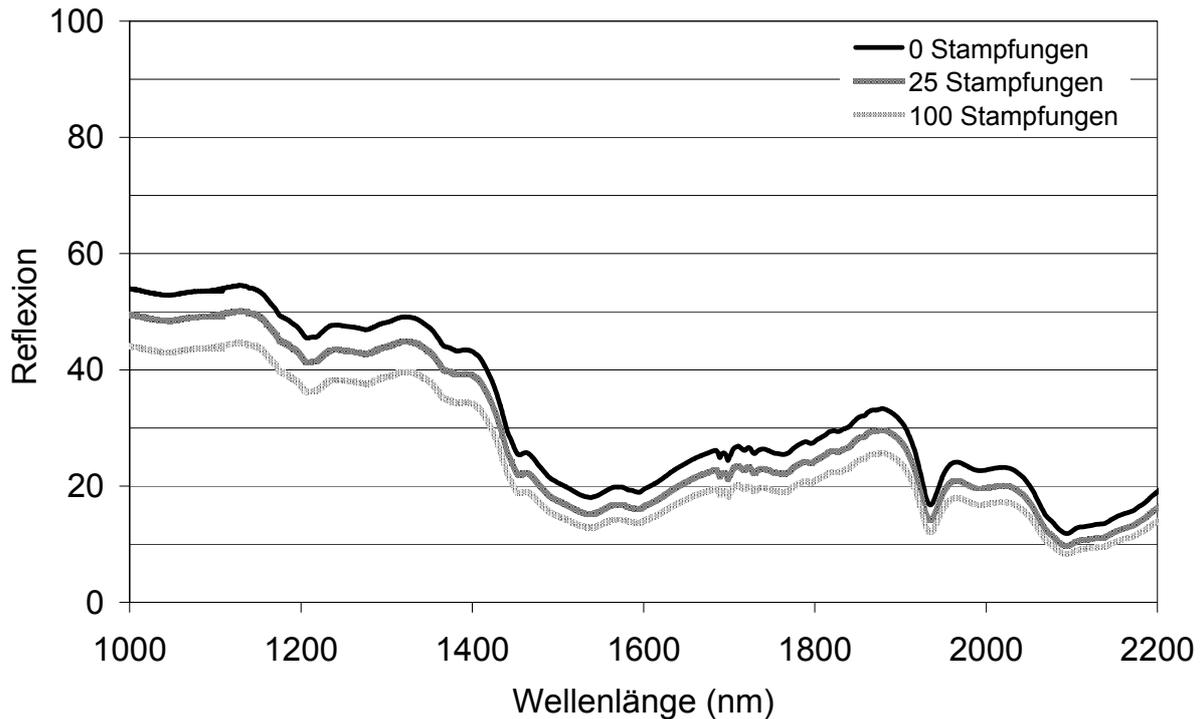


Abb. C.1.1-1 Einfluss der Stampfdichte von Laktose (Granulac 200) auf die NIR-Spektren

Nach Abb. C.1.1-1 zeigt Spektrum „100 Stampfungen“ mit 44 % Reflexion bei 1000 nm einen um 10 % geringeren Wert als das Spektrum „0 Stampfungen“. Zwischen diesen Spektren ordnet sich mit 50 % Reflexion das Spektrum „25 Stampfungen“ ein.

Bei 2200 nm beträgt der Unterschied der Reflexionswerte der Spektren nur ca. 5 %.

C.1.1.2. Diskussion: Einfluss der Stampfdichte

Aus Abb. C.1.1-1 lässt sich schlussfolgern, dass eine Erhöhung der Anzahl der Stampfungen eine Reduktion der Reflexionswerte und damit eine Basislinienverschiebung der Spektren zur Folge hat. Dieses Phänomen lässt sich durch die Mehrfachreflexion des Lichtes in Kapillaren unterschiedlicher Durchmesser erklären. So zeigen die gestampften Laktosepulver kleinere Kapillaren (Poren) zwischen Ihren Partikeln als die ungestampften Proben. Abb. C.1.1-2 soll diesen Sachverhalt veranschaulichen.

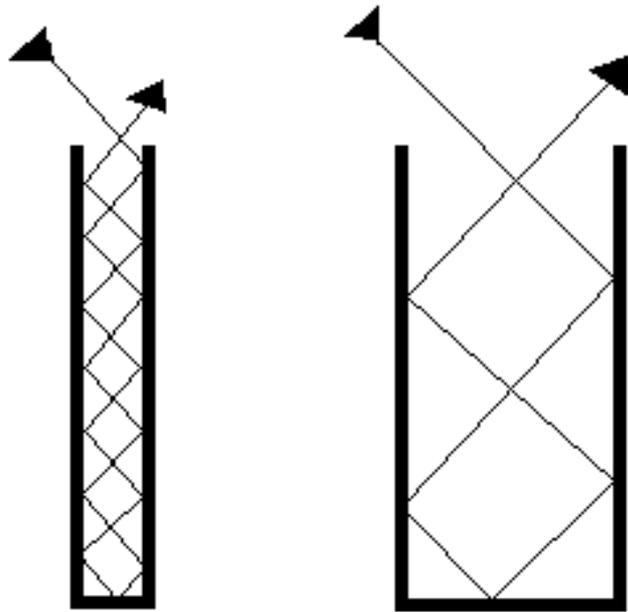


Abb. C.1.1-2 Mehrfachreflexion von Licht in Kapillaren unterschiedlicher Größe

In Abb. C.1.1-2 sind 2 Kapillaren unterschiedlicher Größe dargestellt. Die linke Kapillare soll eine ideale Pore des gestampften Pulvers darstellen, während die rechte Kapillare eine ideale Pore des ungestampften Laktosepulvers darstellt. Wird die gestampfte Probe mit Nahinfrarotlicht bestrahlt, so ergeben sich 15 Kontakte mit der Kapillarwand, während es bei der ungestampften Probe nur zu 5 Kontakten kommt. Da bei jedem Zusammenstoß mit dem Pulver ein Teil der Strahlung absorbiert wird, erhält man für die gestampften Pulver mit den kleineren Pulverkapseln geringere Reflexionswerte.

Für die Entwicklung einer gegenüber Basislinienverschiebungen unempfindlichen Online-Messanordnung in der Wirbelschicht, muss daher die Variation der Schüttdichte des zu vermessenden Produktes minimiert werden. Für die Online-Messanordnung (OMP) wurde dies mit Hilfe eines Probenpräsenters erreicht, der das zu vermessende Produkt mit einem definierten Anpressdruck an das Messfenster drückt (siehe Kapitel: B.6.4).

C.1.2. Einfluss des Abstandes des NIR-Messkopfes zum Produkt

C.1.2.1. Ergebnis

Um herauszufinden, ob der Abstand des NIR-Messkopfes zum Produkt einen Einfluss auf die NIR-Spektren ausübt, wurde der NIR-Messkopf des Gerätes Vektor 22N der Firma Bruker in Abständen von 0,1 cm, 0,25 cm und 0,5 cm zum Produkt positioniert und in jeder Messposition 10 Spektren aufgenommen, die anschließend gemittelt wurden (siehe Abb. C.1.2-1)

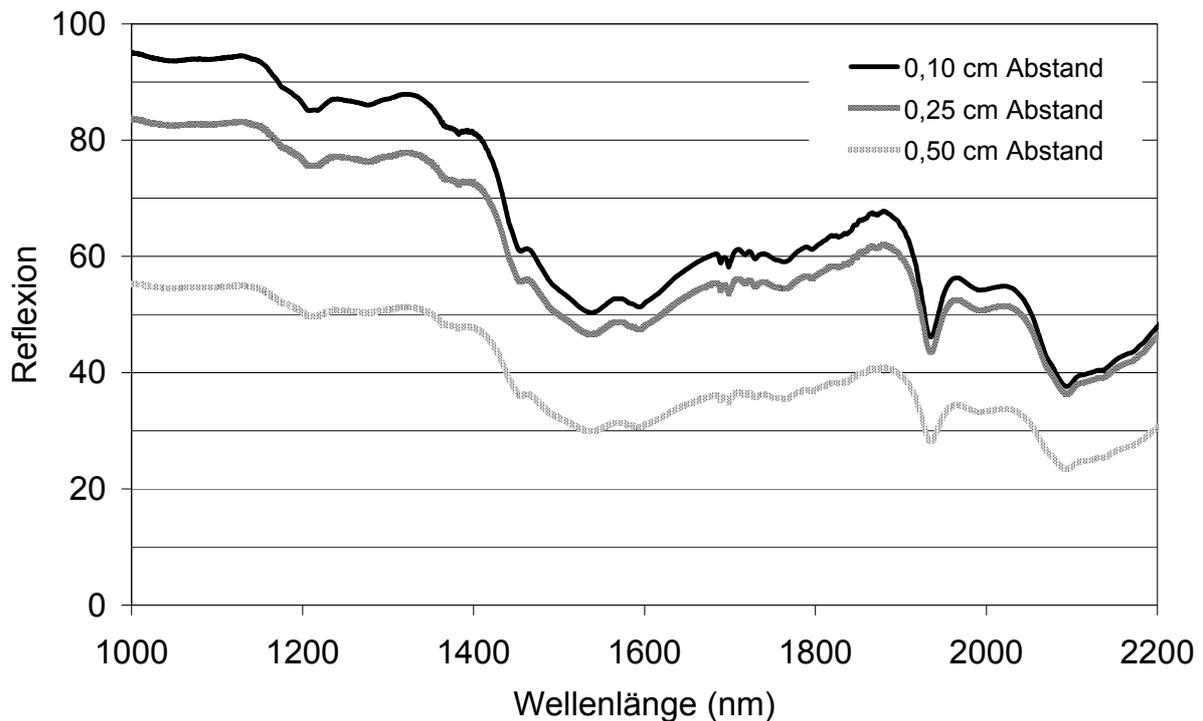


Abb. C.1.2-1 Einfluss des Abstandes des NIR-Messkopfes zum Produkt auf die NIR-Spektren

Nach Abb. C.1.2-1 zeigt das Spektrum „0,5 cm Abstand“ bei 1000 nm mit 55 % Reflexionswert einen um 30 % geringeren Wert als Spektrum „0,25 cm Abstand“ und einen um 40 % geringeren Wert als das Spektrum „0,1 cm Abstand“.

C.1.2.2. Diskussion: Einfluss des Abstandes des NIR-Messkopfes zum Produkt

Da sich nach Abb. C.1.2-1 mit zunehmendem Abstand des NIR-Messkopfes vom Produkt geringere Reflexionswerte ergeben, muss für eine reproduzierbare Spektrenaufnahme hinsichtlich der Basislinie ein konstanter Abstand zwischen Sonde und Produkt gewährleistet sein. Für die Online-Messanordnungen (OMP) und (OOP) wurden die Spektren deshalb durch ein Messfenster aufgenommen, welches sich in 2 cm Abstand zum NIR-Messkopf befand.

C.1.3. Beurteilung der Spektrenreproduzierbarkeit bei Messanordnung (EBr)

C.1.3.1. Ergebnis

Um die Spektrenreproduzierbarkeit hinsichtlich der Basislinienverschiebung bei der externen Messanordnung (EBr) zu untersuchen, erfolgte die Aufnahme von 10 NIR-Spektren. Verglichen wurden 10 Spektrenaufnahmen bei konstanter Position des NIR-Messkopfes im Laktosepulver (Granulac 200) mit 10 weiteren Spektren, die unter jeweiliger Neupositionierung des NIR-Messkopfes in der Laktose vor jeder Messung erfolgte.

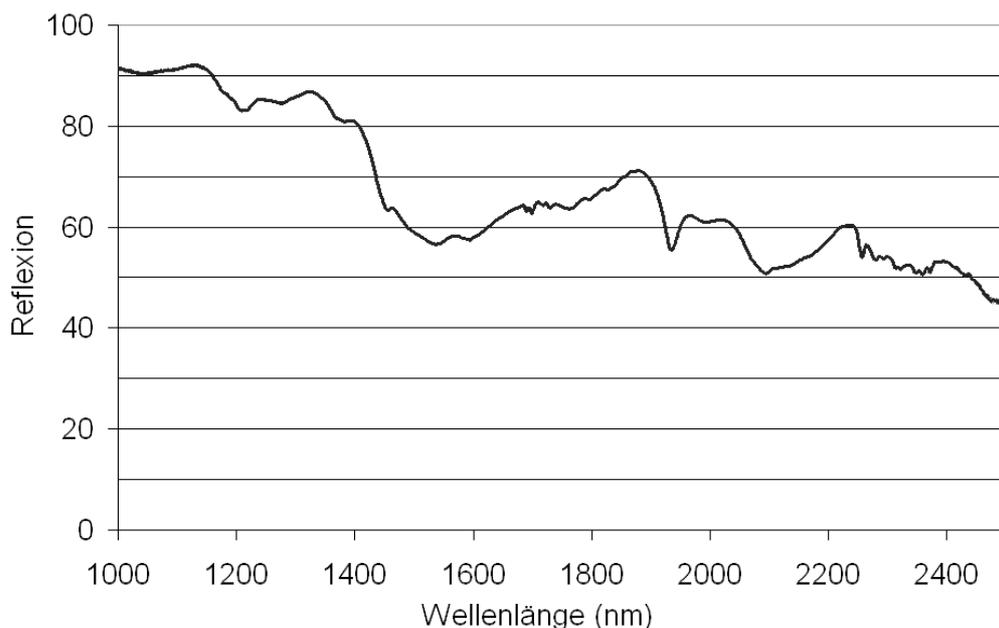


Abb. C.1.3-1 Reproduzierbarkeit von 10 Reflexionsspektren bei einmaliger Messkopfpositionierung, Messanordnung (EBr)

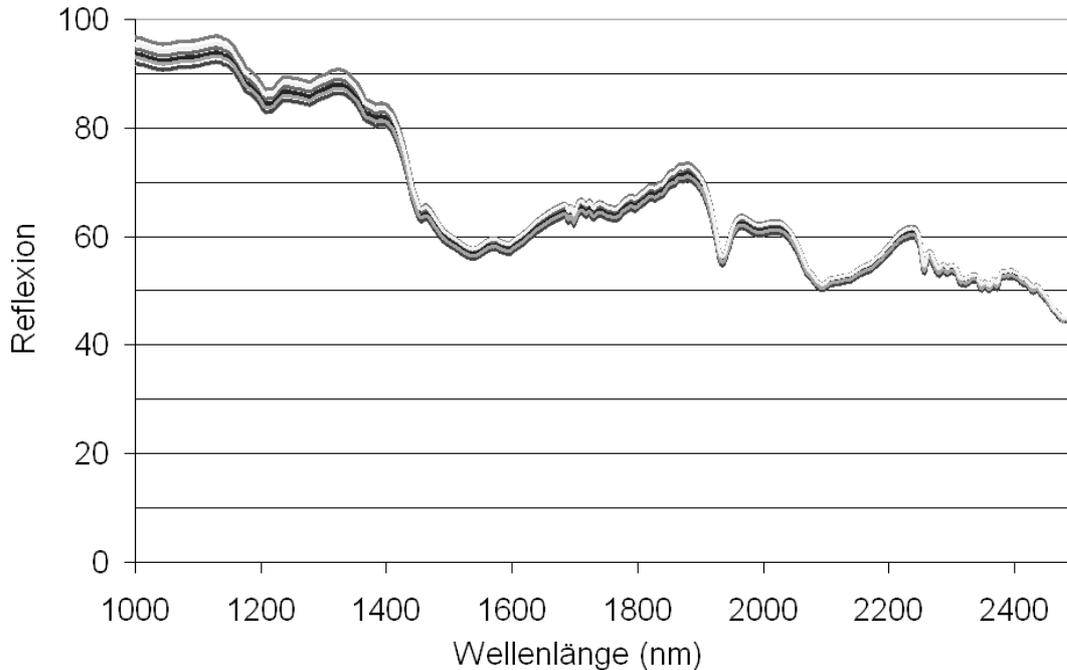


Abb. C.1.3-2 Reproduzierbarkeit von 10 Reflexionsspektren bei mehrfacher Messkopfpositionierung, Messanordnung (EBr)

In Abb. C.1.3-1 sind bei 1000 nm keine Unterschiede in den 10 Reflexionsspektren zu erkennen. Der Verlauf der Spektren ist deckungsgleich. In Abb. C.1.3-2 zeigen sich Unterschiede von 8 % in den Reflexionswerten bei 1000 nm.

C.1.3.2. Diskussion der Beurteilung der Spektrenreproduzierbarkeit bei Messanordnung (EBr)

Die wiederholte Aufnahme von Reflexionsspektren bei konstanter Position der Messsonde zeigt keinen Einfluss auf die Lage der Basislinie der Spektren, während eine Neuordnung der Sonde eine Variabilität von bis zu 8% hervorruft (siehe: Abb. C.1.3-1 und Abb. C.1.3-2). Insofern ist es für die Beurteilung der Spektrenreproduzierbarkeit erforderlich, die Messanordnung zwischen NIR-Messkopf und Probe jeweils neu herzustellen, um die Variabilität der Spektren zu erfassen. Die Güte der Messanordnung (EBr) wird somit erst durch die Spektrenaufnahmen bei jeweils neuer Positionierung des NIR-Messkopfes im Produkt wiedergegeben.

Bei den folgenden Reproduzierbarkeitsversuchen wurde daher darauf geachtet, dass die Messanordnung zwischen NIR-Messkopf und Produkt vor jeder Messung neu hergestellt wurde.

C.1.4. Vergleich der Spektrenreproduzierbarkeit bei den Messanordnungen (EBr, EBU, EZ)

C.1.4.1. Ergebnis

Um einen Standard für eine gute Spektrenreproduzierbarkeit zu definieren, wurden zunächst die externen Messanordnungen (EBU, EBr, EZ) miteinander verglichen. Der Vergleich der 3 Messanordnungen erfolgte durch die Aufnahme von jeweils 10 Spektren. Das Ausmaß der Streuung der Reflexionswerte wurde mit der relativen Standardabweichung beurteilt. Die Messanordnung mit kleinster relativer Standardabweichungen der Reflexionswerte wurde als Standard einer guten Messanordnung definiert.

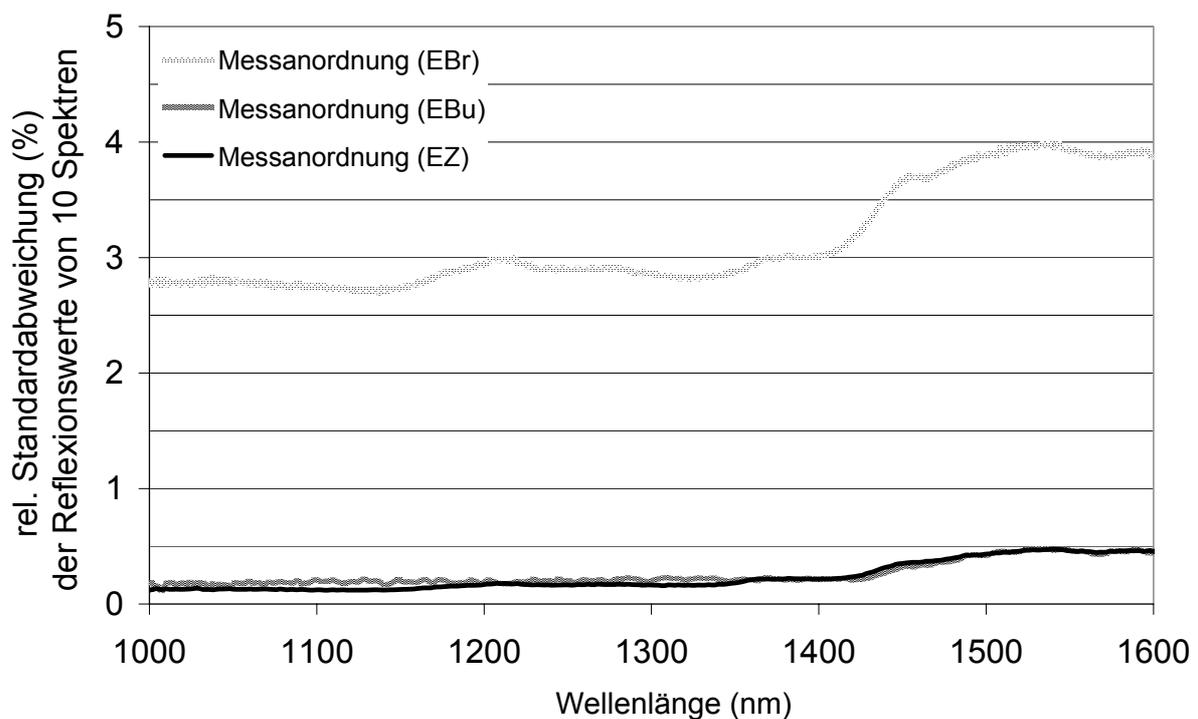


Abb. C.1.4-1 Vergleich der Spektrenreproduzierbarkeit der Messanordnungen (EBr, EBU, EZ)

Nach Abb. C.1.4-1 sind die Spektrenreproduzierbarkeiten von Messanordnung (EZ) und (EBU) über den gesamten Spektrenbereich signifikant besser als von Messanordnung (EBr). Messanordnung (EZ) und (EBU) ergeben mit relativen Standardabweichungen unter 1 % die geringsten Werte. Messanordnung (EBr) zeigt mit Werten über 2,5 % relativer Standardabweichung die höchsten Werte.

C.1.4.2. Diskussion: Vergleich der Spektrenreproduzierbarkeit bei den Messanordnungen (EBr, EBU, EZ)

Da nach Abb. C.1.4-1 Messanordnung (EBU) und (EZ) die geringsten rel. Standardabweichungen zeigen, wurden diese Messanordnungen als Standard für eine gute Spektrenreproduzierbarkeit hinsichtlich der Basislinienverschiebung gesetzt. Demnach wurde eine rel. Standardabweichung unter 1 % als gut definiert.

C.1.5. Vergleich der Spektrenreproduzierbarkeit bei den Messanordnungen (EZ, OMP, OOP)

C.1.5.1. Ergebnis

Um die Messanordnungen (EZ, OMP, OOP) hinsichtlich Ihrer Spektrenreproduzierbarkeit vergleichen zu können wurden je Messanordnung 10 Spektren aufgenommen und von diesen die relative Standardabweichung der Reflexionswerte berechnet.

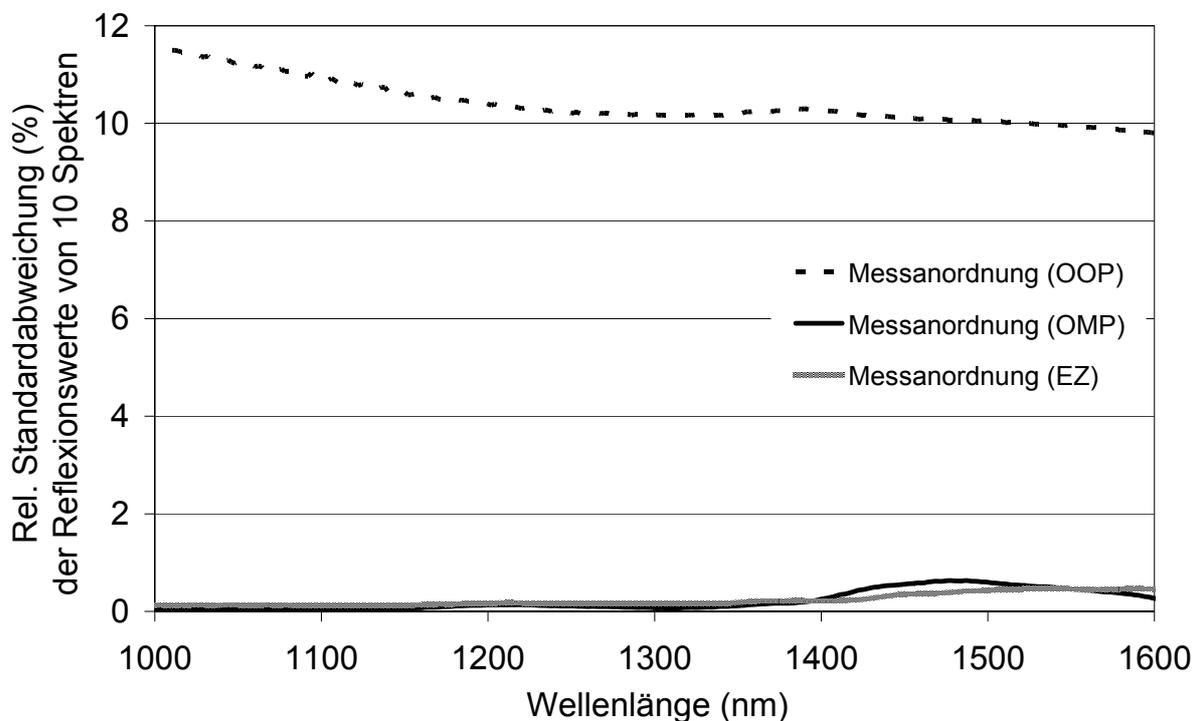


Abb. C.1.5-1 Vergleich der Spektrenreproduzierbarkeit der Messanordnungen (OMP, OOP, EZ)

Nach Abb. C.1.5-1 zeigt Messanordnung (OMP) über den gesamten untersuchten Bereich signifikant geringere Werte der relativen Standardabweichungen als

Messanordnung (OOP). Die Messanordnung (EZ) unterscheidet sich dabei nicht signifikant von Messanordnung (OMP).

C.1.5.2. Diskussion: Vergleich der Spektrenreproduzierbarkeit bei den Messanordnungen (EZ, OMP, OOP)

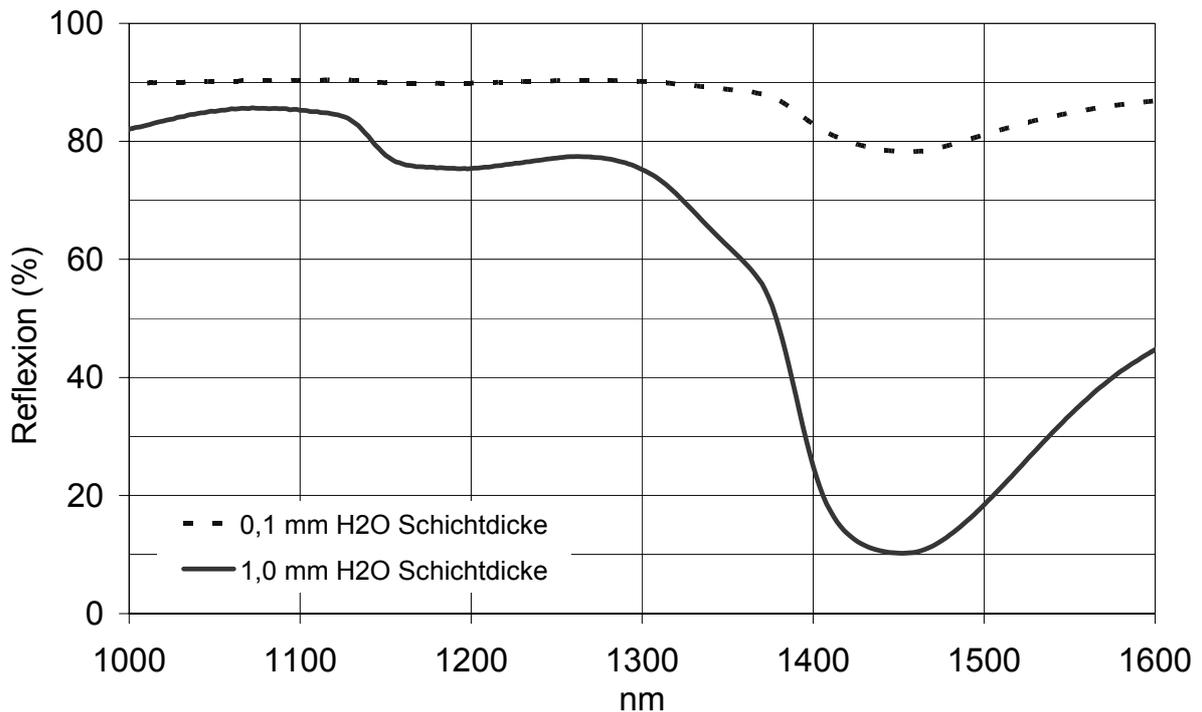
Da nach Abb. C.1.5-1 die Online-Messanordnung (OMP) und die externe Messanordnung (EZ) annähernd gleiche relative Standardabweichungen der Reflexionswerte der Spektren aufweisen, sind beide Messanordnungen bezüglich ihrer Reproduzierbarkeit vergleichbar. Die erzielten Vorhersageergebnisse der Messanordnungen (EZ, OMP, OOP) werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

C.2. VORHERSAGE DES WASSERGEHALTES VON GRANULATEN IN DER WIRBELSCHICHT MIT NIRS

C.2.1. Auswahl des Wellenlängenbereichs für die Regressionsberechnungen

Für die Vorhersage des Wassergehaltes in der Wirbelschicht mit NIRS müssen die Spektren der Proben funktional mit den Referenzmesswerten zusammenhängen. Daher wurde mit der linearen Regression und der PLS Regression überprüft, ob sich ein Zusammenhang zwischen Spektren und Referenzmesswerten herstellen lässt. Um herauszufinden, welcher spektrale Bereich für die Bestimmung des Wassergehaltes geeignet ist, erfolgte die Aufnahme des Spektrums von Wasser (siehe Abb. C.2.1-1). Demnach sollte der spektrale Bereich, bei dem Wasser die größten Absorptionswerte zeigt, am besten für die Regression geeignet sein. Die Aufnahme des Wasserspektrums erfolgte in Transflexion bei Messanordnung (EZ), indem Wasser auf eine Petrischale gegeben wurde und darüber der Weißstandard gelegt wurde.

Da sich während der Wirbelschichtgranulation neben dem Wassergehalt auch der PVP-Gehalt ändert, wurde auch das PVP-Spektrum in Messanordnung (EZ) aufgenommen (Abb. C.2.1-2), um Störeinflüsse erkennen zu können. Dafür wurde das PVP zuvor 1 Std. bei 95° C im Trockenschrank getrocknet, um es wasserfrei zu vermessen.

C.2.1.1. Ergebnisse:**Abb. C.2.1-1 Wasser Spektrum 1000-1600 nm**

Das Spektrum von Wasser (Abb. C.2.1-1) zeigt bei 1 mm Schichtdicke im Bereich von 1000-1600 nm Reflexionswerte kleiner als 90 %. Im Bereich von 1400-1500 nm nehmen die Reflexionswerte weiter ab und erreichen bei 1450 nm ihren Minimalwert mit 10 % Reflexion. Bei 0,1 mm Schichtdicke des Wassers werden von 1000 nm bis 1300 nm annähernd konstante Reflexionswerte von 90 % erhalten. Dagegen sinken die Reflexionswerte von 1400 nm bis 1500 nm auf Werte kleiner als 80 %.

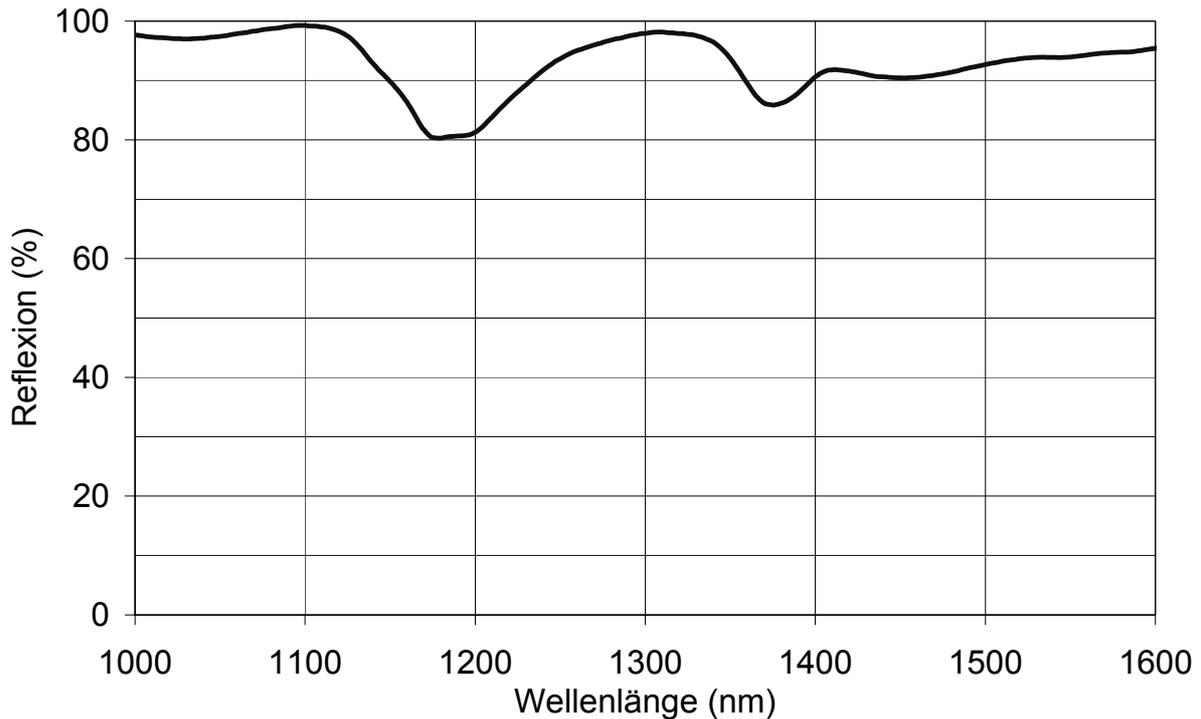


Abb. C.2.1-2 PVP Spektrum 1000-1600 nm

Das PVP Spektrum (Abb. C.2.1-2) besitzt bei 1180 nm mit 80 % den kleinsten Reflexionswert. Bei 1000-1100 nm beträgt die Reflexion über 97 %, im Bereich von 1400-1500 nm liegen die Werte oberhalb 90 %.

C.2.1.2. Diskussion

Für Abb. C.2.1-1 und Abb. C.2.1-2 sei anzumerken, dass ein großer Reflexionswert einen geringen Absorptionswert bedingt. In diesem Fall ist der Einfluss der Substanz (Wasser, PVP) auf die Spektren von Rezeptur 3 gering.

Da für Wasser nach Abb. C.2.1-1 im Bereich von 1400-1500 nm die geringsten Reflexionswerte gemessen werden, zeigt sich hier die größte Absorption. Aus diesem Grund wurden in Kapitel C.2.2.3 im Wellenlängenbereich von 1400-1500 nm eigene Regressionsberechnungen durchgeführt. Da Wasser über den gesamten spektralen Bereich von 1000-1600 nm Absorptionen zeigt, werden in Kapitel C.2.2.3 auch Regressionsberechnungen bei 1200-1300 nm durchgeführt und mit den Ergebnissen der Wasserbande bei 1400-1500 nm verglichen.

Nach Abb. C.2.1-2 zeigt das Reflexionsspektren von PVP ebenfalls Absorptionen im Bereich von 1400-1500 nm. Dies könnte die Wassergehaltsbestimmung

beeinflussen. In der untersuchten Rezeptur lag ein PVP-Gehalt von lediglich 4 % (m/m) vor, während das in Abb. C.2.1-2 gezeigte Spektrum von reinem PVP-Pulver aufgenommen wurde. Folglich kann der Einfluss der PVP-Absorption auf die Bestimmung des Wassergehaltes vernachlässigt werden.

C.2.2. Vorhersage bei Externer Messanordnung (EZ):

Der für die Vorhersage von Wasser relevante Wellenlängenbereich wurde in Kapitel C.2.1.2 ermittelt. Im folgenden soll überprüft werden, wie sich der Wassergehalt bei externer Messanordnung (EZ) vorhersagen lässt.

Zuerst wurden die notwendigen Spektren und die dazugehörigen Referenzwerte aufgenommen. Dazu wurden im Verlauf zweier Wirbelschichtgranulationen der Rezeptur 3 alle 10 Minuten 5 Spektren mit Messanordnung (EZ) aufgenommen. Es ergaben sich dadurch 180 Spektren (siehe: Abb. C.2.2-1). Diese wurden in Abb. C.2.2-2 mit der MSC und in Abb. C.2.2-3 mit der 2. Ableitung vorbehandelt (siehe Kapitel: B.7). Die für die Bestimmung des Referenzwertes des Wassergehaltes notwendigen Proben wurden gleichzeitig mit einer Probenziehvorrichtung (siehe: Abb. B.6.4-4) entnommen und thermogravimetrisch vermessen.

C.2.2.1. Ergebnisse Spektren

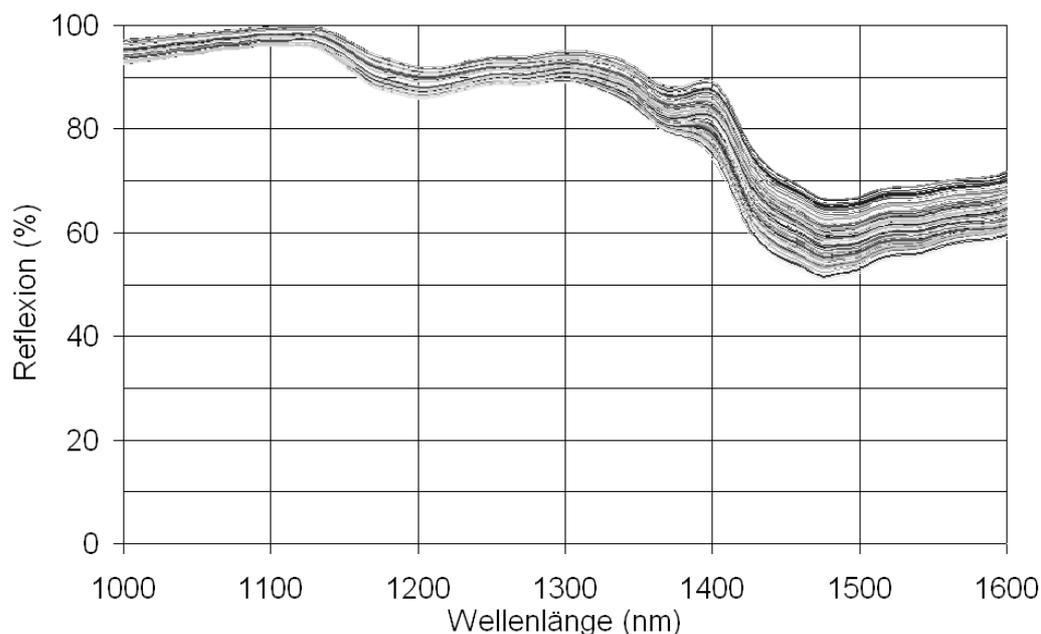


Abb. C.2.2-1 Reflexionsspektren, Rezeptur 3, Messanordnung (EZ)

Die Reflexionsspektren der Rezeptur 3 zeigen im Bereich von 1400-1600 nm Varianzen von bis zu 15 % Reflexion. Im Bereich von 1000-1300 nm liegen die Unterschiede bei 5 % Reflexion.

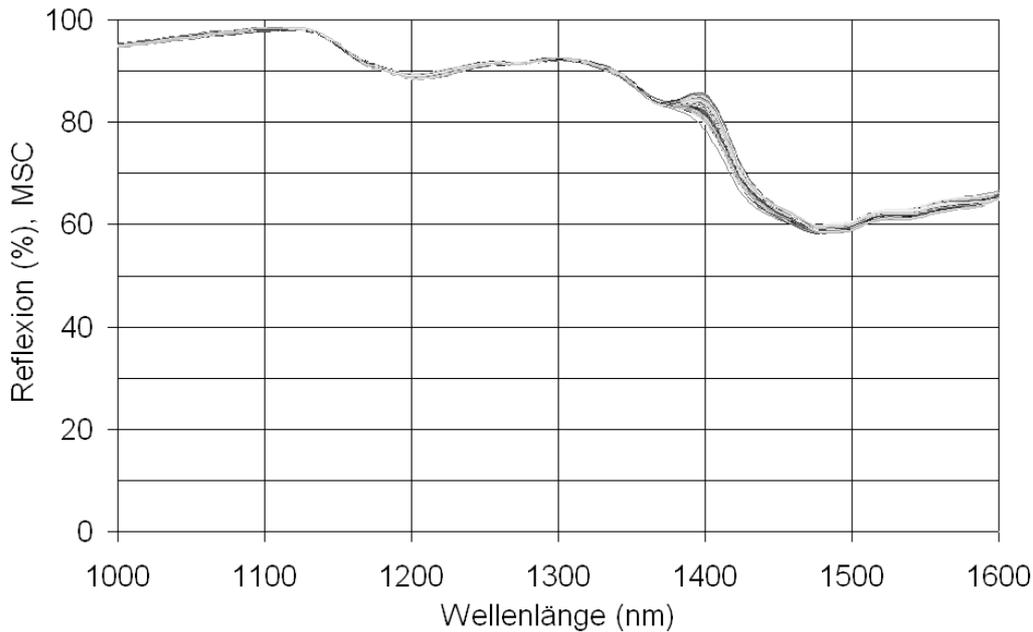


Abb. C.2.2-2 Vorbehandelte Reflexionsspektren, MSC, Rezeptur 3, Messanordnung (EZ)

Die mit der MSC (B.7.3) vorbehandelten Spektren zeigen im Bereich von 1380 bis 1480 nm Unterschiede von bis zu 5 % Reflexion. Bei den Wellenlängen von 1000 bis 1380 nm beträgt der Unterschied maximal 1% Reflexion.

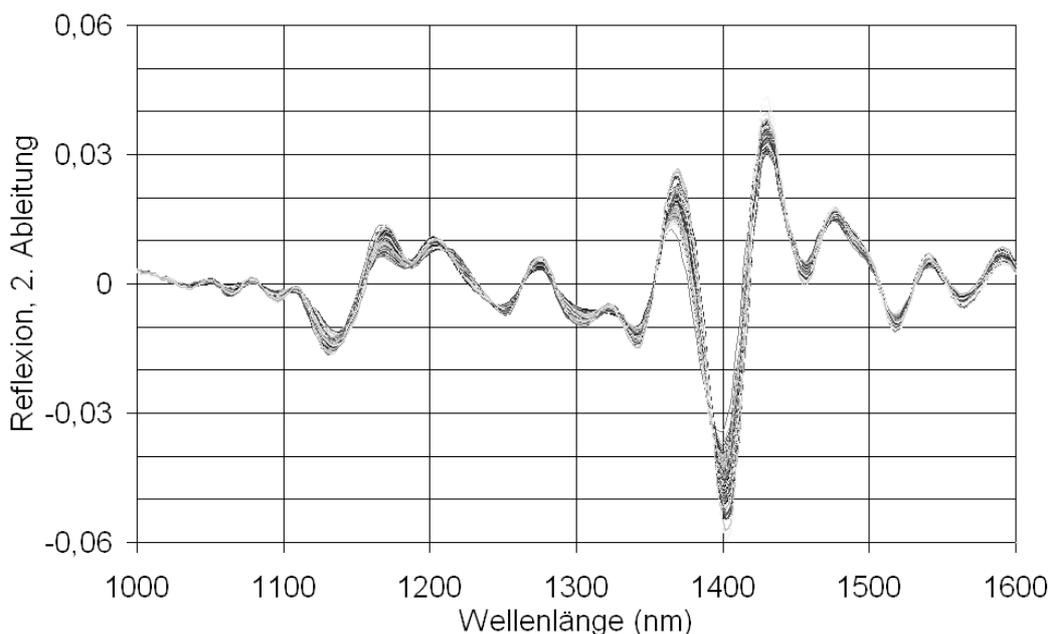


Abb. C.2.2-3 Vorbehandelte Reflexionsspektren, 2. Ableitung, Rezeptur 3, Messanordnung (EZ)

Die 2. Ableitung der Spektren zeigt bei 1400 nm Varianzen von 0,02. Die Bande bei 1130 nm dagegen einen Unterschied im Bereich von 0,005.

C.2.2.2. Diskussion Spektren

Nach Abb. C.2.2-1, Abb. C.2.2-2 und Abb. C.2.2-3 zeigen sich in den Reflexionsspektren sowie den mit der MSC und der 2. Ableitung vorbehandelten Spektren von Rezeptur 3 im Bereich von 1400-1500 nm größere Unterschiede in den Reflexionswerten als bei den übrigen Wellenlängen. Dies ist durch die Absorption von Wasser zu begründen (siehe Kapitel C.2.1). Da sich der Informationsgehalt der Spektren mit bloßem Auge nicht ablesen lässt, werden im folgenden Kapitel Regressionsberechnungen beschrieben, um einen möglichen funktionalen Zusammenhang zwischen Spektrendaten und gemessenen Referenzmesswerten des Wassergehaltes erkennen zu können.

C.2.2.3. Ergebnisse: Regressionsberechnungen (Modelle)

Für die Regression zwischen den aus den Spektren gewonnenen Daten und den Referenzmesswerten wurden 12 verschiedene Modelle mittels Regressionsberechnungen erstellt.

Die Regressionsberechnungen erfolgten mit verschiedenen Wellenlängenbereichen, Spektrenarten, Spektrenvorbehandlungen und Regressionsmethoden. Die Modelle A1-A10 wurden mit der PLS-, die Modelle A-LR1 und A-LR2 mit linearer Regression ermittelt. Bei den Wellenlängen wurde zuerst das komplett aufgenommene Spektrum von 1000-1600 nm verwendet, da bei der PLS-Regression die Hauptkomponenten automatisch in den Bereich der größten Korrelation mit den Referenzwerten gelegt werden. Dadurch sucht sich die PLS Regression selbstständig die für die Regression bedeutenden Bereiche. Für das weitere Verständnis der Korrelation zwischen Spektrendaten und Referenzwerten wurden weitere Wellenlängenbereiche untersucht. So folgten Berechnungen im Bereich von 1400-1500 nm, da Wasser in diesem Bereich die größte Absorption zeigt. Der Bereich von 1200-1300 nm wurde verwendet, um zu prüfen ob sich der Wassergehaltes auch noch bei diesen Wellenlängen bestimmen lässt. Weiterhin wurden die beiden Spektrennormierungsmethoden der 1. Ableitung und der MSC miteinander verglichen. Bei den Spektrenarten sollte der Unterschied des Ergebnisses bei

Verwendung von Reflexionsspektren gegenüber Absorptionsspektren untersucht werden.

Messgröße:					Wassergehalt				
Messanordnung:					Extern, Petrischale				
Spektrometer:					Corona, Zeiss, NIR				
Wassergehalt					2-8%				
Rezeptur:					3				
Spektrenanzahl:					180				
Spektren pro Referenz:					5				
Regression					PLS1 (A1-A11), Lin. Regr. (A-LR1-2)				
Validierung					Cross				
Nr.	Spektrum (nm)	Spektr renart	Vor- beh.	PCs	SEP	r	Slope	Offset	Bias
A1	1000-1600	Refl.	keine	3	0,57	0,943	0,90	0,53	0,008
A2	1000-1600	Refl.	2. Abl.	1	0,49	0,958	0,91	0,46	0,004
A3	1000-1600	Refl.	MSC	2	0,55	0,947	0,90	0,52	0,004
A4	1000-1600	Abs.	Keine	2	0,64	0,926	0,86	0,71	-0,003
A5	1000-1600	Abs.	2. Abl.	1	0,53	0,949	0,89	0,57	0,009
A6	1000-1600	Abs.	MSC	2	0,52	0,95	0,91	0,47	0,004
A7	1400-1500	Refl.	keine	4	0,47	0,949	0,91	0,47	0,009
A8	1400-1500	Refl.	2. Abl.	1	0,51	0,954	0,91	0,48	0,002
A9	1400-1500	Refl.	MSC	2	0,51	0,954	0,91	0,48	0,006
A10	1200-1300	Refl.	2. Abl.	4	0,54	0,948	0,90	0,51	0,013
A- LR1	1410	Refl.	keine	L.Re g.	0,95	0,828	0,69	1,59	0,002
A- LR2	1410	Refl.	2.Abl	L.Re g.	0,50	0,956	0,91	0,44	0,001

Tabelle C.2.2-1 Regressionsmodelle, Messanordnung (EZ)

SEP (Standardfehler der Vorhersage):

Der SEP liegt für die Modelle aus Tabelle C.2.2-1 im Bereich von 0,47 % bis 0,95 % Wassergehalt. Bei Modell A4 und A-LR1 ist der SEP mit 0,64 % und 0,95 % signifikant größer als bei den restlichen SEP Werten (F-Test, $p = 95\%$), die sich mit ca. 0,5 % nicht voneinander unterscheiden.

Korrelationskoeffizient:

Bei Modell A-LR1 liegt der Korrelationskoeffizient unter 0,9 und wird als mangelhaft interpretiert. Die übrigen Modelle zeigen einen Wert über 0,9 und werden daher als gut angesehen.

Slope (Steigung der Regressionsgerade (Diagramm: Vorhersage gegen Referenz)):

Der Slope der Modelle A4, A5 und A-LR1 liegt außerhalb der als gut geltenden Grenze von 0,9. Die restlichen Modelle behaupten sich knapp über diesem Wert.

Offset (y-Achsenabschnitt der Regressionsgerade (Diagramm: Vorhersage gegen Referenz)):

Der Offset liegt bei den Modellen A4, A5 und A-LR1 über dem Wert des SEP und wird als mangelhaft bewertet. Bei den übrigen Modellen ist der Offset kleiner als der SEP. und wird deshalb als gut angesehen.

Bias (systematischer Fehler):

Der Bias ist bei allen Modellen mit Werten unter 0,02 sehr klein. Die Modelle werden bezüglich des Bias als brauchbar angesehen.

PC's (Hauptkomponentenanzahl):

Die Hauptkomponentenanzahl variiert von 1 bis 4. Die Modelle (A2, A5 und A8), welche mit der 2. Ableitung vorbehandelt wurden, benötigen 1 Hauptkomponente. Für die Modelle A-LR1 und A-LR2 wurden keine Hauptkomponenten ermittelt, da sie mit linearer Regression berechnet wurden.

C.2.2.4. Diskussion: Regressionsberechnungen (Modelle)

Auswahl des optimalen Modells:

Nach Tabelle C.2.2-1 zeigen die Modelle A4 und A-LR1 signifikant schlechtere SEP Werte als die restlichen Berechnungen und werden daher für die Auswahl nicht weiter berücksichtigt (F-Test, $p = 95\%$). Wegen dem Slope und Offset werden hingegen Modell A4, A5 und A-LR1 bei der Auswahl nicht berücksichtigt. Bei den übrigen Modellen zeigen sich bezüglich der Beurteilungsparameter (r , Slope, Offset, Bias) keine wesentlichen Unterschiede. Der SEP ist mit Werten von 0,47 % bis 0,57 % ebenfalls keine maßgeblichen Unterschiede. Die Ermittlung des optimalen Modells muss demnach über die Robustheit erfolgen. Dabei gilt ein Modell als besonders robust, wenn ihm eine einfache Regressionsberechnung zugrunde liegt, es mit geringer Hauptkomponentenanzahl berechnet werden kann und ein kleiner Wellenlängenbereich für die Regression ausreicht (siehe: B.9.3). Für die PLS-

Modelle fällt die Entscheidung daher auf Modell A8. Modell A-LR2, welches mit linearer Regression bei 1410 nm Wellenlänge erstellt wurde, stellt jedoch das einfachste und damit robusteste Modell dar. Der Wassergehalt wird bei diesem Modell mit einem SEP von 0,5 % genauso gut vorhergesagt, wie bei Modell A8, welches mit der PLS Regression erstellt wurde. Der Vergleich der Modelle A8 und A-LR2 wird im folgenden Kapitel ausführlicher betrachtet. Die Einordnung des Ergebnisses der Vorhersage des Wassergehaltes bei externer Messanordnung (EZ) in den Gesamtzusammenhang erfolgt in der Zusammenfassung (Kapitel C.2.5) mit den Ergebnissen der Online-Messanordnungen (OMP) und (OOP).

Einfluss von Absorptionsspektren gegenüber Reflexionsspektren:

Beim Vergleich von Modell A1 mit A4, A2 mit A5 und A3 mit A6 sind keine wesentlichen Unterschiede in den Beurteilungsparametern zu erkennen. Die Verwendung von Absorptionsspektren zeigt keinen Vorteil gegenüber den Reflexionsspektren. Für die Regressionsberechnungen des Wassergehaltes der folgenden Kapitel werden daher nur noch die Reflexionsspektren verwendet.

Vergleich der Vorbehandlungsmethoden 2. Ableitung mit MSC:

Die Anwendung der 2. Ableitung reduziert die Hauptkomponentenanzahl auf jeweils 1 im Vergleich zu den unvorbehandelten Modellen (Vergleich Modelle: A1 mit A2, A4 mit A5, A7 mit A8). Werden die Spektren mit der MSC ausgewertet ergibt sich ebenfalls eine Reduktion der Hauptkomponenten. Im Vergleich zu den mit der 2. Ableitung berechneten Modellen reduziert die MSC die Modelle nur auf 2 Hauptkomponenten (Vergleich Modelle: A1 mit A3, A4 mit A6, A7 mit A9). Diese Ergebnisse decken sich mit den von Blanco [74] publizierten Daten, der mit der 2. Ableitung die beste Vorhersage für die Bestimmung des Wirkstoffgehaltes in einer pharmazeutischen Rezeptur erhielt.

Die Regressionsberechnungen des Wassergehaltes der nachfolgenden Kapitel erfolgt daher auf der Grundlage der 2. Ableitung.

Einfluss der Wellenlängenselektion:

Vergleicht man Modell A2, A8 und A10 (Tabelle C.2.2-1), so zeigen sich bis auf die benötigte Hauptkomponentenanzahl in den Beurteilungsparametern keine auffallenden Unterschiede. Die 3 Modelle sagen den Wassergehalt mit einem SEP

von rund 0,5 % vorher. Die Information des Wassergehaltes ist damit sowohl von 1200-1300 nm als auch von 1400-1500 nm enthalten. Dies wird durch das Spektrum von Wasser deutlich (siehe Abb. C.2.1-1). Das Wasser absorbiert über das gesamte Spektrum von 1000-1600 nm. Modell A10, welches von 1200-1300 nm erstellt wurde benötigt jedoch 4 Hauptkomponenten für die Vorhersage, im Vergleich zu 1 Hauptkomponente bei Modell A8, welches von 1400-1500 nm erstellt wurde. Dies lässt sich darauf zurückführen, daß Wasser bei 1400-1500 nm die größte Absorption zeigt. Von 1200-1300 nm müssen dagegen weitere Einflüsse wie z.B. der PVP Gehalt korrigiert werden. Da die PLS-Regressionsmodelle mit geringerer Hauptkomponentenanzahl als robuster gelten, ist der Bereich von 1400-1500 nm für die Regression zu bevorzugen. Demnach müssen bei Modell A8 mit 1 Hauptkomponente weniger mathematische Transformationen durchgeführt werden als bei Modell A10. Folglich ist Modell A8 durch Messwertschwankungen weniger beeinflussbar.

Der Bereich von 1000-1600 nm (Modell A2) zeigt in den Beurteilungsparametern keinen Vorteil gegenüber 1400-1500 nm (Modell A8). Dies ist durch die Methodik der PLS Regression erklärbar. Hier wird die erste Hauptkomponente in den Bereich gelegt, der die größte Korrelation mit den Referenzwerten hat. Wenn dieser Bereich zwischen 1400-1500 nm anzutreffen ist, wird er auch bei 1000-1600 nm angetroffen. Wie oben erwähnt, ist ein kleiner Wellenlängenbereich zu bevorzugen. Je weniger Daten benötigt werden, desto weniger kann das Ergebnis durch Messfehler beeinflusst werden. Modell A8 ist demnach gegenüber Modell A2 zu bevorzugen.

C.2.2.5. Ergebnisse: Vergleichs der PLS Regression mit der linearen Regression bei Messanordnung (EZ)

Um die Ergebnisse der Vorhersagen der PLS Regression mit der linearen Regression genauer vergleichen zu können, werden in diesem Kapitel die Ergebnisse von Modell A8 und A-LR2 graphisch gegenübergestellt. Dargestellt sind „Vorhersage gegen Referenz“, „zeitlicher Verlauf der Vorhersage“ und der „Residuenplot“ (siehe: B.9.2.2).

Diagramme: Vorhersage gegen Referenz:

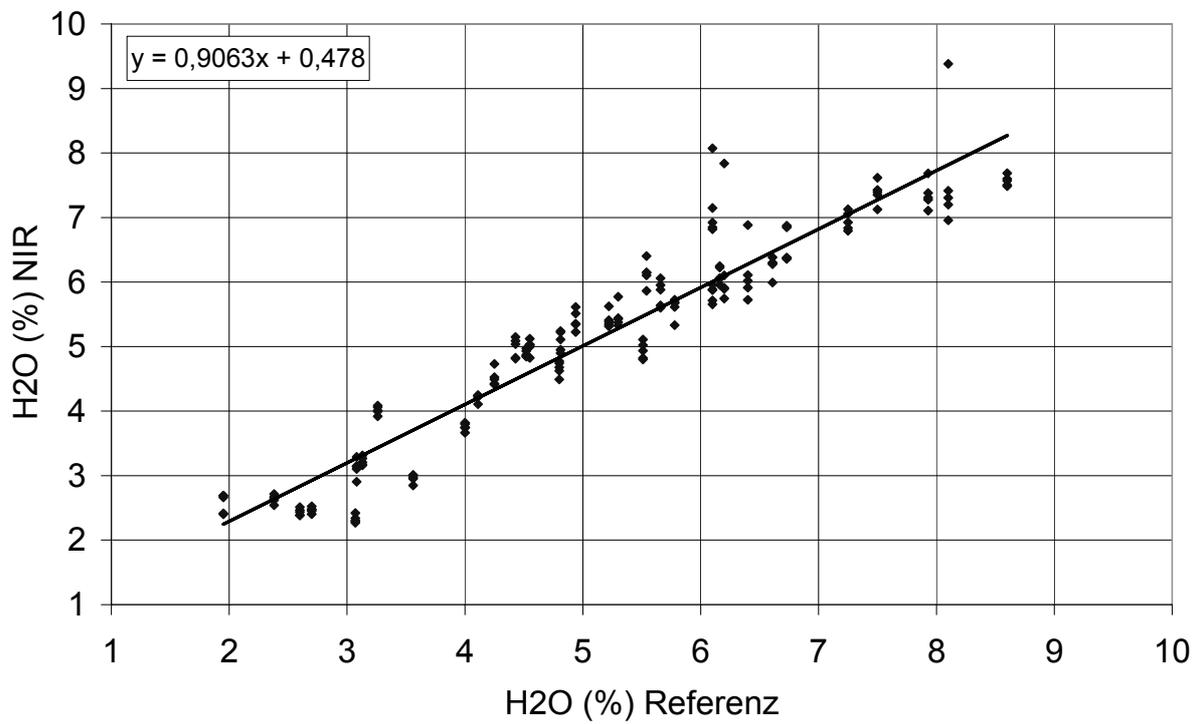


Abb. C.2.2-4.Modell A8: Vorhersage gegen Referenz

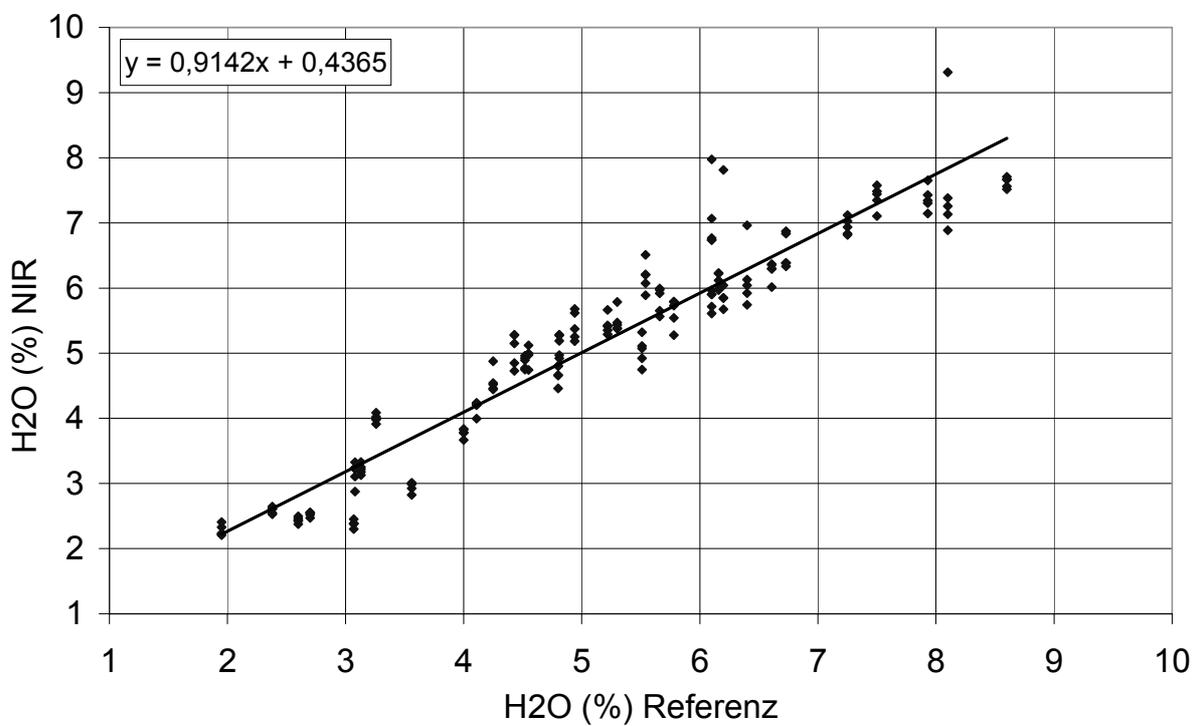


Abb. C.2.2-5:Modell A-LR2: Vorhersage gegen Referenz

Betrachtet man in Abb. C.2.2-4 und Abb. C.2.2-5 die Positionen der Einzelwerte, so sind keine wesentlichen Unterschiede zu beobachten. Demnach zeigen auch die Parameter der Steigung (Slope) und des Y-Achsenabschnitts der Regressionsgeraden (Offset) keine nennenswerten Unterschiede.

Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz:

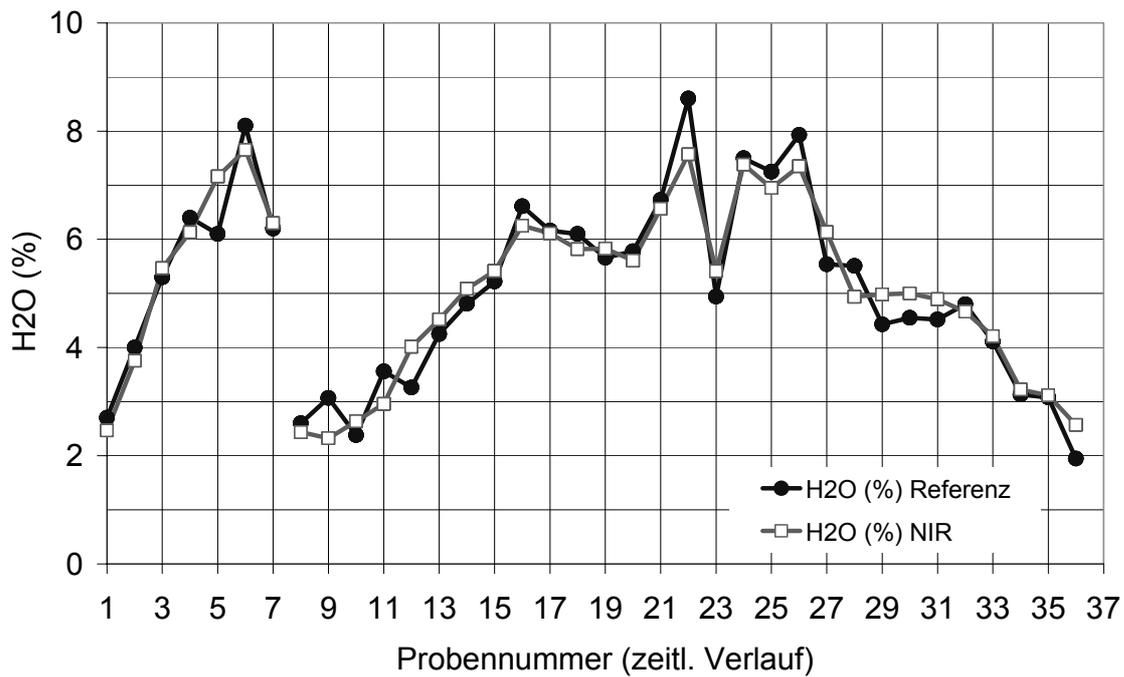


Abb. C.2.2-6 Modell A8: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 7, Charge 2 von Probennummer 8 bis 36

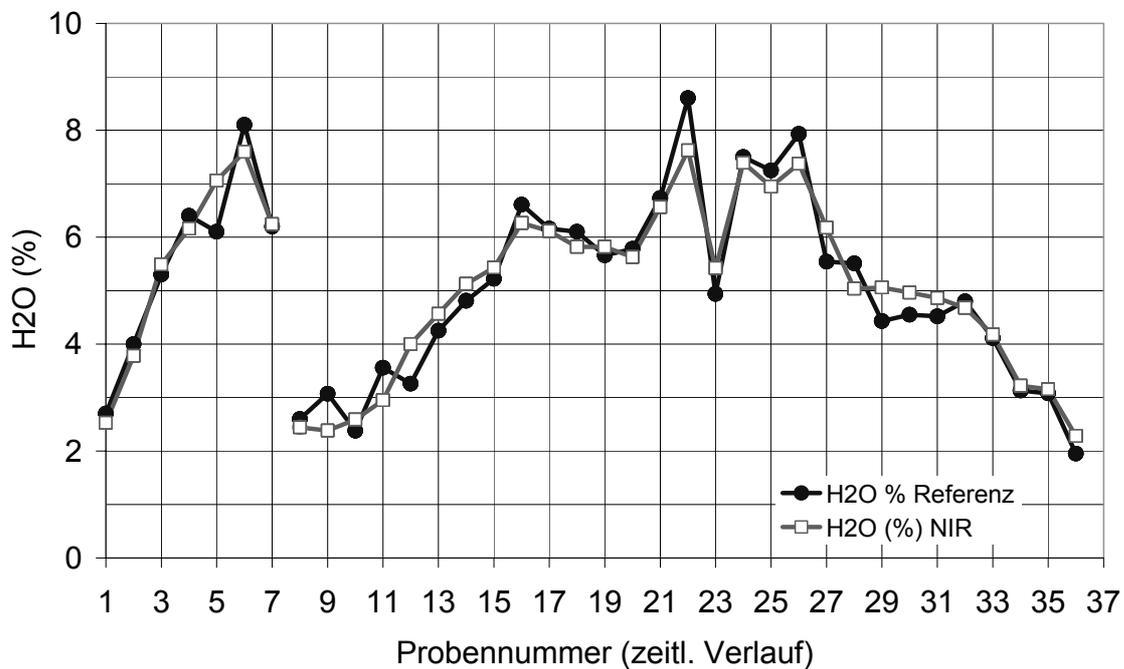


Abb. C.2.2-7 Modell A-LR2: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 7, Charge 2 von Probennummer 8 bis 36

Die in Abb. C.2.2-6 und Abb. C.2.2-7 gezeigten Verläufe der Vorhersage wurden durch Mittelwertbildung der 5 Einzelmessungen erstellt und zeigen keine nennenswerten Unterschiede. Die Differenzen zwischen Vorhersage und Referenz können mit den folgenden Residuenplots genauer analysiert werden (siehe: B.9.2.2).

Residuenplots:

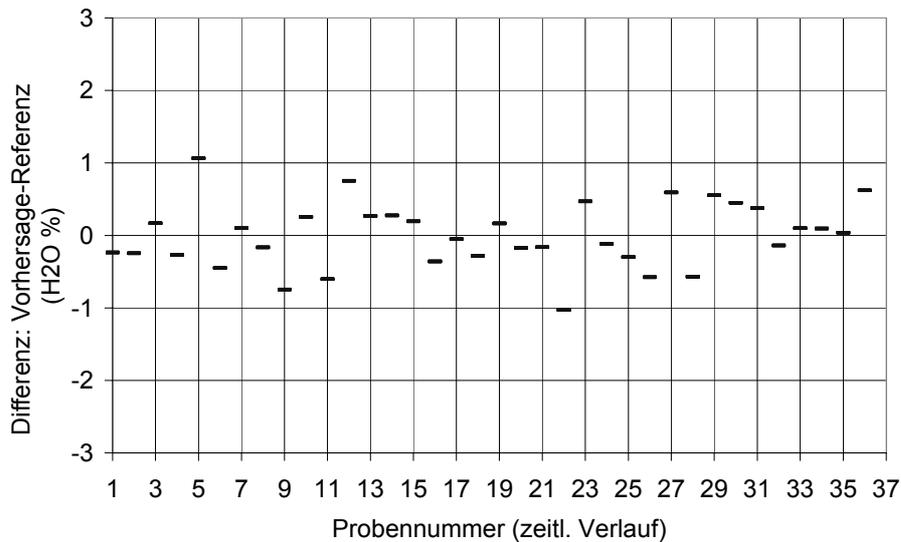


Abb. C.2.2-8 Modell A8: Residuenplot (Vorhersage – Referenz)

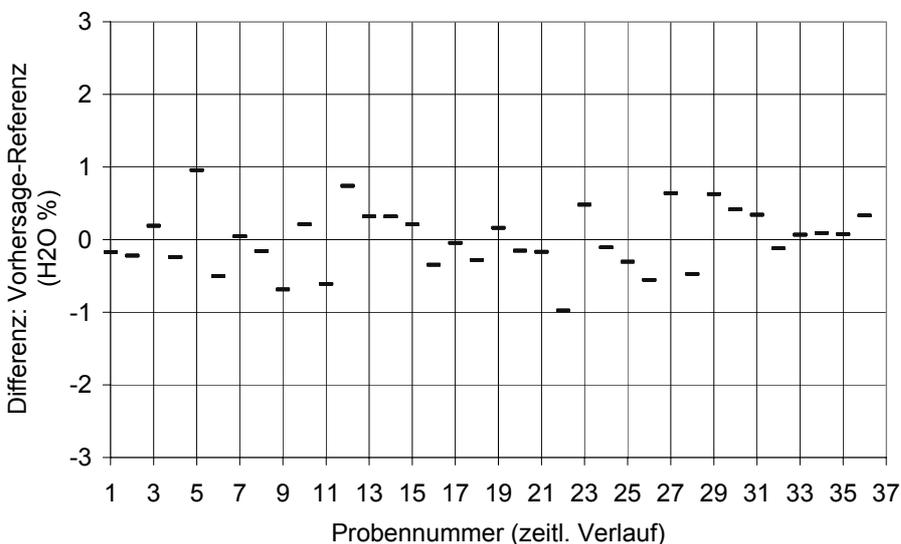


Abb. C.2.2-9 Modell A-LR2: Residuenplot (Vorhersage – Referenz)

Die Diagramme in Abb. C.2.2-8 und Abb. C.2.2-9 zeigen ein identisches Muster hinsichtlich ihrer Residuen. Damit sind die Abweichungen zwischen Vorhersage und Referenz bei Modell A8 und A-LR2 annähernd gleich.

C.2.2.6. Diskussion: Vergleich der PLS Regression mit der linearen Regression

Beim Vergleich der Diagramme „Vorhersage gegen Referenz“, „zeitlicher Verlauf der Vorhersage“ und der „Residuenplots“ der Modelle A8 und A-LR2 sind keine nennenswerten Unterschiede erkennbar. Die Vorhersage des Wassergehaltes führt bei der Messanordnung (EZ) sowohl über lineare (Modell A-LR2) als auch über die PLS-Regression (Modell A8) zum gleichen Ergebnis.

Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei der PLS Regression die erste Hauptkomponente entlang der Wellenlänge mit der größten Korrelation mit den Referenzwerten gelegt wird. Demnach ist die beste Korrelation bei 1410 nm zu finden.

Es sei anzumerken, dass die lineare Regression erst nach einer Vorbehandlung der Spektren mit der 2. Ableitung einen SEP von 0,5 % erreicht. Ohne diese Vorgehensweise liegt der Fehler doppelt so hoch (siehe Modell A-LR1). Eine Messung bei einer Wellenlänge ist demnach nicht ausreichend, da man für die 2. Ableitung nach Savitzky Golay mindestens ein Spektrum aus 3 Wellenlängen benötigt.

Bezüglich der Vorhersage des Wassergehaltes bei Messanordnung (EZ) ermöglichen sowohl die lineare Regression nach 2. Ableitung (Modell A-LR2) als auch die Methode der PLS Regression (Modell A8) vergleichbare Ergebnisse.

C.2.3. Vorhersage bei der Online-Messanordnung (OMP)

Die Vorhersage des Wassergehaltes bei Externer-Messanordnung (EZ) ist mit einem Vorhersagefehler (SEP) von 0,5 % möglich (siehe Modell A-LR2, Kapitel C.2.2.). Im folgenden ist zu überprüfen, ob sich der Wassergehalt bei der Online-Messanordnung (OMP) genauso gut vorhersagen lässt.

Zuerst wurden die notwendigen Spektren und die dazugehörigen Referenzwerte aufgenommen. Dazu wurden im Verlauf zweier Wirbelschichtgranulationen der Rezeptur 3 alle 10 Minuten 5 Spektren mit Hilfe der Online-Messanordnung (OMP) aufgenommen. Es ergaben sich dadurch 165 Spektren. Die für die Bestimmung des Referenzwertes des Wassergehaltes notwendigen Proben wurden gleichzeitig mit einer Probenziehvorrichtung (siehe: Abb. B.6.4-4) entnommen und thermogravimetrisch vermessen.

Da die Spektren mit bloßem Auge nicht auswertbar sind, ist eine Regressionsberechnung notwendig, um einen möglichen funktionalen Zusammenhang zwischen Spektrendaten und gemessenen Referenzmesswerten erkennen zu können.

C.2.3.1. Ergebnisse: Regressionsberechnungen

Für die Regression zwischen den aus den Spektren gewonnenen Daten und den Referenzmesswerten wurden 3 verschiedene Modelle mittels Regressionsberechnungen erstellt. Modell B1 und B2 wurden mit der PLS-, das Modell B-LR1 mit linearer Regression ermittelt. Da bei der PLS Regression die Hauptkomponenten automatisch in den Bereich der größten Korrelation mit den Referenzwerten gelegt werden, erfolgte die Berechnung zuerst für das komplett aufgenommene Spektrum von 1000-1600 nm. Verglichen wurde dieser Bereich mit den Wellenlängen von 1400-1500 nm, indem Wasser die größte Absorption zeigt.

Messgröße:					Wassergehalt				
Messanordnung:					OMP, Online mit Probenpräserter				
Spektrometer:					Corona, Zeiss, NIR				
Wassergehalt					2-10%				
Rezeptur:					3				
Spektren-anzahl:					165				
Spektren pro Referenz:					5				
Regression					PLS1 und Lineare Regression				
Validierung					FullCross				
Nr.	Spektrum (nm)	Spektr renart	Vor- behan dlung	PCs	SEP	r	Slope	Offset	Bias
B1	1400-1500	Refl.	2. Abl.	2	1,10	0,883	0,79	1,16	-0,001
B2	1000-1600	Refl.	2. Abl.	2	1,08	0,866	0,75	1,37	0,06
B- LR	1410	Refl.	2. Abl.	L. Reg ress.	1,29	0,826	0,69	1,70	0,002

Tabelle C.2.3-1 Regressionsmodelle, Messanordnung (OMP)

SEP (Standardfehler der Vorhersage):

Der SEP unterscheidet sich nicht signifikant. Modell B-LR ist mit einem SEP von 1,29 % jedoch etwas ungenauer als bei den Modellen B1 und B2 mit 1,1 %.

Korrelationskoeffizient:

Die Korrelationskoeffizienten liegen bei allen Modellen außerhalb des als gut definierten Schwellenwertes von 0,9.

Slope (Steigung der Regressionsgerade (Diagramm: Vorhersage gegen Referenz)):

Bei allen Modellen wird der als gut definierte Schwellenwert von 0,9 nicht erreicht.. Der Slope beträgt bei Modell B1 0,75 %, bei Modell B2 0,79 % und liegt über dem Wert von Modell B-LR (0,69 %).

Offset: (y-Achsenschnittpunkt der Regressionsgerade (Diagramm: Vorhersage gegen Referenz)):

Der Offset ist bei allen Modellen größer als der SEP und wird mangelhaft bewertet.

Bias (systematischer Fehler):

Der Bias ist bei beiden Modellen mit Werten von -0,001 und 0,06 sehr klein. Bezüglich des Bias sind die Modelle daher als brauchbar anzusehen.

Hauptkomponentenanzahl:

Für Modell B1 und B2 werden jeweils 2 Hauptkomponenten benötigt.

C.2.3.2. Diskussion: Regressionsberechnungen

Hinsichtlich des SEP sind die Modelle B1 und B2 gleichwertig (F-Test, $P = 95\%$). Der SEP von Modell B-LR ist mit 1,29 % signifikant größer als bei den Modellen B1 und B2 mit 1,1 % (F-Test, $p = 0,95$). Demnach sind die Modelle B1 und B2 zu bevorzugen. Bezüglich der Robustheit werden bei gleichem SEP Modelle mit geringerer Hauptkomponentenanzahl und kleineren Wellenlängenbereichen bevorzugt (siehe: B.9.3). Modell B1 ist folglich von den drei untersuchten das Beste. Um Unterschiede genauer darzustellen wird es im folgenden Kapitel mit der Vorhersage bei linearer Regression verglichen.

C.2.3.3. Ergebnis: Vergleich der PLS-Regression mit der linearen Regression bei Messanordnung (OMP)

Um die Ergebnisse der Vorhersagen der PLS Regression mit der linearen Regression genauer vergleichen zu können, werden die Ergebnisse von Modell B1 und B-LR grafisch gegenübergestellt. Dargestellt sind die Diagramme „Vorhersage gegen Referenz“, „zeitlicher Verlauf der Vorhersage“ und die „Residuenplots“.

Diagramme: Vorhersage gegen Referenz:

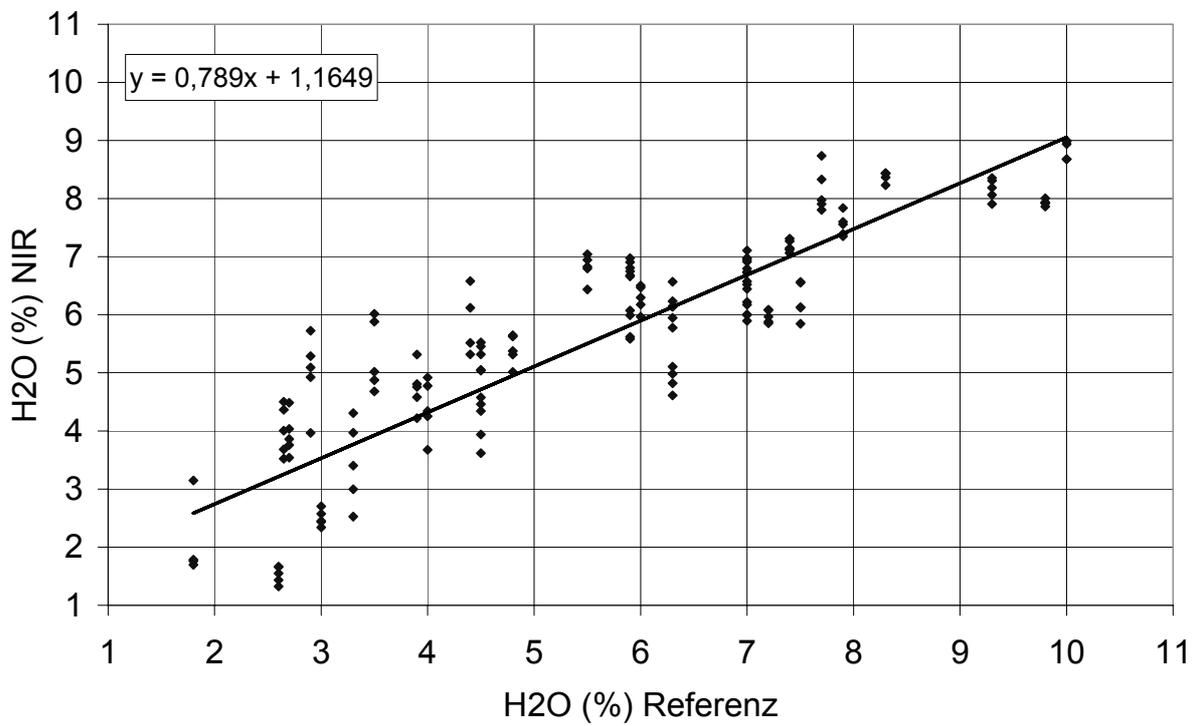


Abb. C.2.3-1 Modell B1: Vorhersage gegen Referenz:

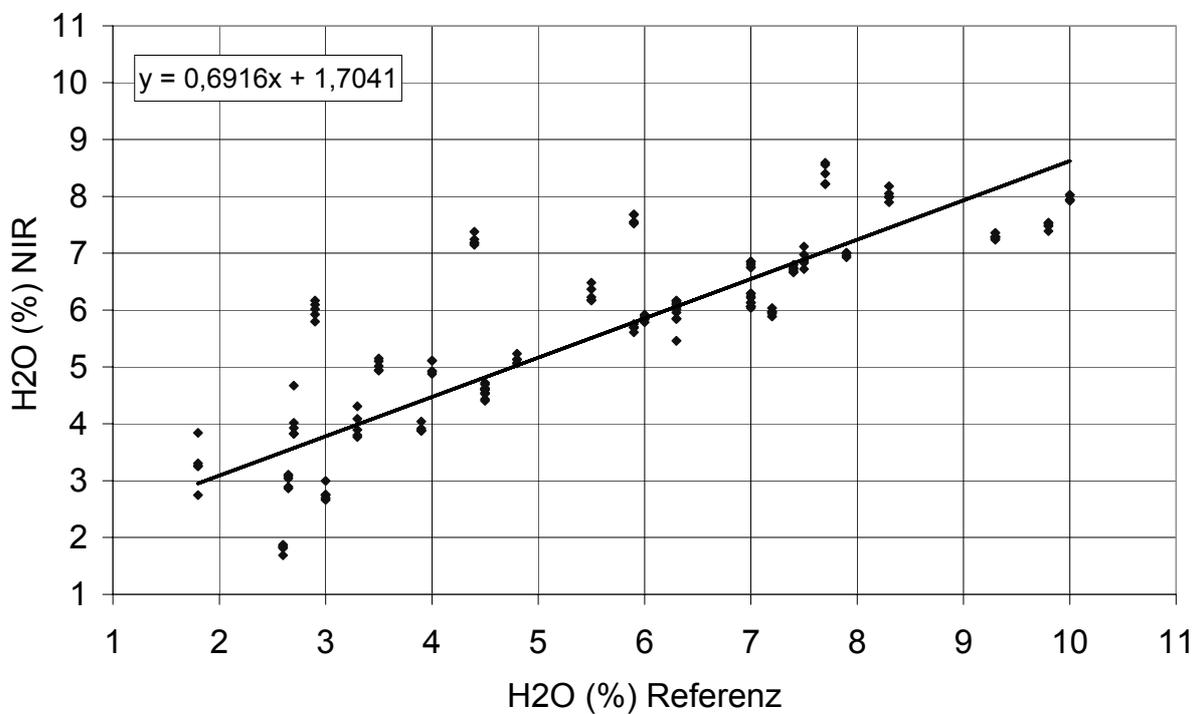


Abb. C.2.3-2 Modell B-LR: Vorhersage gegen Referenz:

Bei Modell B1 (Abb. C.2.3-1) weist die Regressionsgerade mit einem Slope von 0,79 und einem Offset von 1,2 bessere Werte als bei Modell B-LR (Abb. C.2.3-2) auf.

Diagramme: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz:

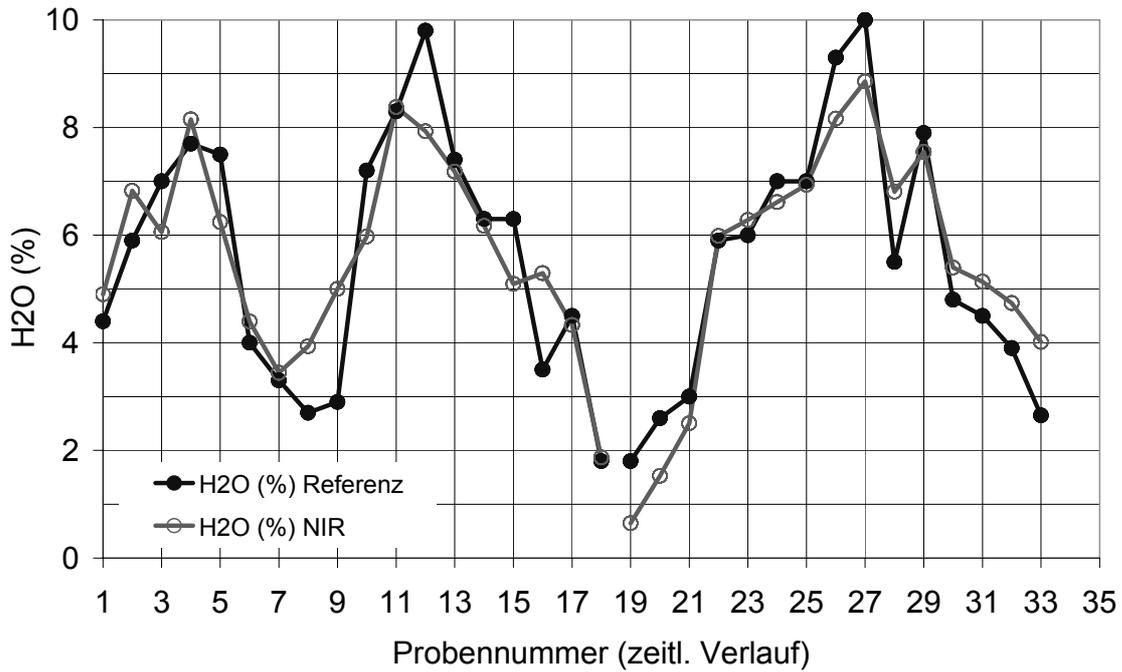


Abb. C.2.3-3 Modell B1: Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 18, Charge 2 von Probennummer 19 bis 33

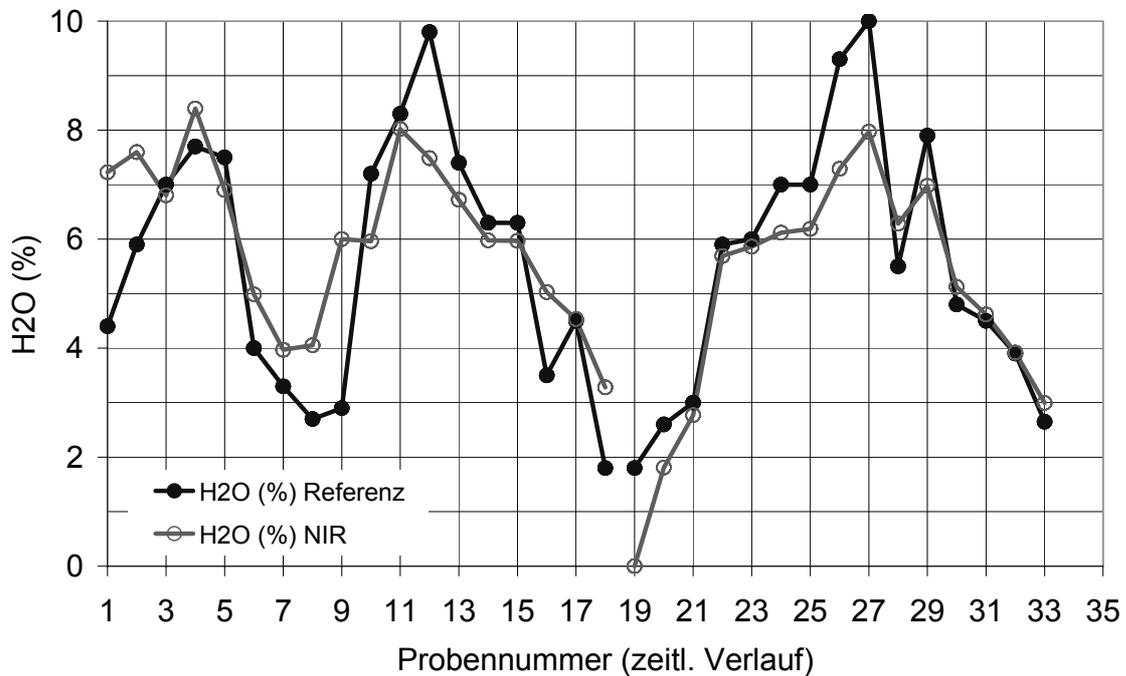


Abb. C.2.3-4: Modell B-LR: Verlauf von Vorhersage gegen Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 18, Charge 2 von Probennummer 19 bis 33

Die in Abb. C.2.3-3 und Abb. C.2.3-4 gezeigten Verläufe der Vorhersage wurden durch Mittelwertbildung der 5 Einzelmessungen erstellt. Beide Modelle zeigen keine 100%ige Deckung mit den Referenzwerten. Um die Abweichungen zwischen Vorhersage und Referenz genauer zu betrachten, wurden Residuenplots erstellt (siehe: B.9.2.2).

Residuenplots:

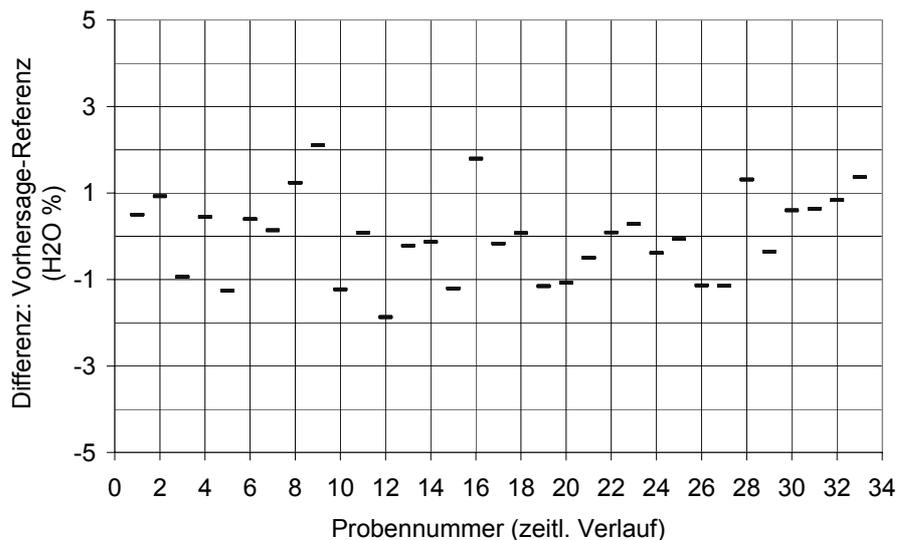


Abb. C.2.3-5 Modell B1: Residuenplot (Vorhersage – Referenz)

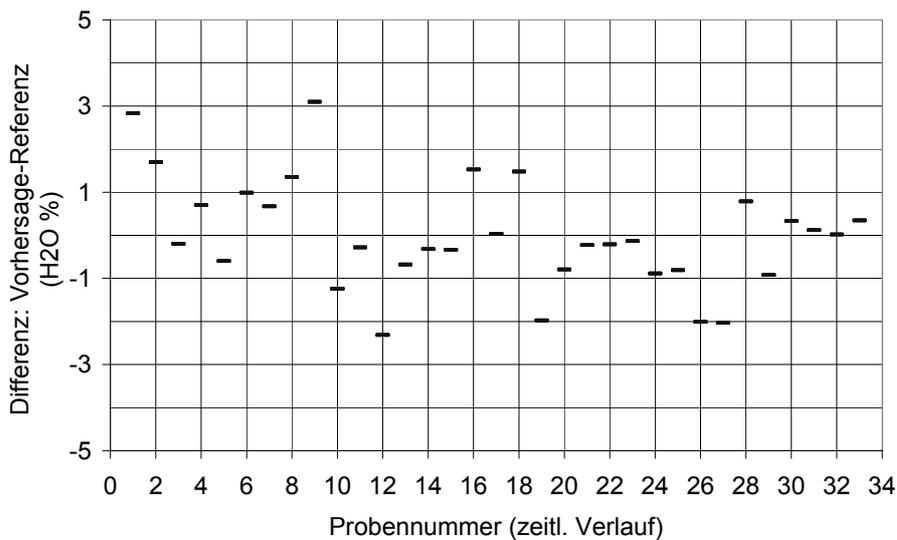


Abb. C.2.3-6 Modell B-LR: Residuenplot (Vorhersage – Referenz)

Modell B1 (Abb. C.2.3-5) zeigt bei Probennummer 9, Modell B-LR (Abb. C.2.3-6) bei den Probennummer 1, 9, 12, 26, 27 eine Differenz von über 2 % zwischen den Vorhersagen und den Referenzwerten.

C.2.3.4. Diskussion: Vergleich der PLS Regression mit der linearen Regression bei Messanordnung (OMP)

Da Modell (B1) im Vergleich zu Modell (B-LR) bei den Diagrammen „Vorhersage gegen Referenz“ bessere Werte für Slope und Offset liefern, ist Modell (B1) welches mit der PLS Regression erstellt wurde, besser als Modell (B-LR), welches mit der linearen Regression erstellt wurde. Dies wird auch bei den Diagrammen des „zeitlichen Verlaufs der Vorhersage“ und den „Residuenplots“ von Modell (B1) und (B-LR1) deutlich. So zeigt Modell (B1) nur bei einer Probennummer eine Abweichung von über 2 %, während bei Modell (B-LR) fünf Proben Abweichungen von mehr als 2 % vom Referenzwert zeigen. Das mit zwei Hauptkomponenten berechnete PLS-Modell (B1), verbessert den SEP auf 1,1 % im Vergleich zu 1,27 % bei der linearen Regression, die demnach für die Vorhersage des Wassergehaltes bei der Messanordnung (OMP) nicht so gut geeignet ist. Für Modell (B1) werden zwei Hauptkomponenten, im Vergleich zu 1 Hauptkomponente bei Messanordnung (EZ) ermittelt. Dieser Unterschied ist durch die Online-Messanordnung (OMP) zu erklären, da hier die Temperatur ebenfalls einen Einfluß auf die Spektren besitzt und damit die Regressionsberechnungen beeinflusst.

C.2.3.5. Vergleich der Ergebnisse der Vorhersage des Wassergehaltes mit der Test Set Validierung bei Modell B1

Um das Ergebnis der Regressionsberechnungen von Modell B1 auch mit der Test Set Validierung zu überprüfen, wurde ebenfalls eine Regression mit der Test Set Validierung durchgeführt. Dafür wurden 75 Spektren (15 Proben) für die Kalibrierung und 90 Spektren (18 Proben) für die Validierung verwendet.

Modell	Validierungstyp	PC's	SEP	r	Slope	Offset	Bias
B1	Cross	2	1,1	0,883	0,79	1,1	-0,001
B1	Test Set	2	1,1	0,906	0,92	0,2	-0,21

Tabelle C.2.3-2 Vorhersage des Wassergehaltes bei Messanordnung (OMP) mit Modell B1 mit der Test Set Validierung

In Tabelle C.2.3-2 unterscheiden sich die Vorhersagefehler (SEP) nicht signifikant voneinander (F-Test, $p = 95\%$). Der Korrelationskoeffizient, Slope und Offset sind bei der Test Set Validierung geringfügig besser als bei der Cross Validierung. Der Bias ist hingegen bei der Cross Validierung geringer.

Die Vorhersagefehler (SEP's) der Cross Validierung und der Test Set Validierung sind in etwa gleich. Beide Validierungsmethoden führen zum gleichen Vorhersagefehler. Die Unterschiede in den Beurteilungsparametern (r, Slope, Offset) sind dadurch zu erklären, daß bei der Test Set Validierung weniger Proben für die Validierung zur Verfügung stehen als bei der Cross Validierung.

C.2.4. Vorhersage bei der Online-Messanordnung (OOP)

Die Vorhersage des Wassergehaltes bei Messanordnung (OMP) gelingt mit einem SEP von 1,1 %. Im folgenden ist zu überprüfen, ob sich der Wassergehalt mit der Online-Messanordnung (OOP) besser vorhersagen lässt.

Zuerst wurden die notwendigen Spektren und die dazugehörigen Referenzwerte aufgenommen. Dazu wurden im Verlauf zweier Wirbelschichtgranulationen der Rezeptur 3 alle 10 Minuten 5 Spektren mit Hilfe der Online-Messanordnung (OOP) aufgenommen. Es ergaben sich dadurch 165 Spektren. Die für die Bestimmung des Referenzwertes des Wassergehaltes notwendigen Proben wurden gleichzeitig mit einer Probenziehvorrichtung (siehe: Abb. B.6.4-4) entnommen und thermogravimetrisch vermessen.

Da die Spektren mit bloßem Auge nicht auswertbar sind, ist eine Regressionsberechnung notwendig, um einen möglichen funktionalen Zusammenhang zwischen Spektrendaten und gemessenen Referenzmesswerten erkennen zu können

C.2.4.1. Ergebnisse: Regressionsberechnungen

Für die Regression zwischen den aus den Spektren gewonnenen Daten und den Referenzmesswerten wurden 3 verschiedene Modelle mittels Regressionsberechnungen erstellt. Modell C1 und C2 wurden mit der PLS-, das Modell C-LR mit linearer Regression ermittelt. Da bei der PLS Regression die Hauptkomponenten automatisch in den Bereich der größten Korrelation mit den Referenzwerten gelegt werden, erfolgte die Berechnung zuerst für das komplett aufgenommene Spektrum von 1000-1600 nm. Verglichen wurde dieser Bereich mit den Wellenlängen von 1400-1500 nm, indem Wasser die größte Absorption zeigt.

Messgröße:					Wassergehalt				
Messanordnung:					ONLINE, ohne Probenpräsen-ter				
Spektrometer:					Corona, Zeiss, NIR				
Wassergehalt					2-10%				
Rezeptur:					3				
Spektren-anzahl:					165				
Spektren pro Referenz:					5				
Regression					PLS1 und Lineare Regression				
Validierung					FullCross				
Nr.	Spektrum (nm)	Spek-tenar-t	Vor-behan-dlung	PCs	SEP	r	Slope	Offset	Bias
C1	1400-1500	Refl.	2. Abl.	2	0,89	0,923	0,87	0,71	-0,016
C2	1000-1600	Refl.	2. Abl.	2	0,91	0,920	0,86	0,75	-0,015
C-LR	1410	Refl.	2. Abl.	L.Regr	1,43	0,780	0,62	2,09	-0,005

Tabelle C.2.4-1 Regressionsmodelle, Messanordnung (OOP)

SEP (Standardfehler der Vorhersage):

In Tabelle C.2.4-1 liegt der SEP im Bereich von 0,89 bis 1,43 %. Bei Modell C1 und C2 ist der SEP mit ca. 0,9 % signifikant kleiner als bei Modell C-LR (1,43 %).

Korrelationskoeffizient:

Die Korrelationskoeffizienten liegen nur bei Modell C-LR außerhalb des als gut definierten Schwellenwertes von 0,9.

Slope (Steigung der Regressionsgerade (Diagramm: Vorhersage gegen Referenz)):

Bei keinem Modell wird der als gut definierte Schwellenwert von 0,9 erreicht. Mit Werten von 0,87 und 0,86 sind die Modelle C1 und C2 deutlich besser als das Modell C-LR mit einem Slope von 0,62.

Offset (y-Achsenschnittpunkt der Regressionsgerade (Diagramm: Vorhersage gegen Referenz)):

Der Offset liegt nur bei Modell C-LR über dem SEP und ist ein weiteres Kriterium für die schlechte Güte des Modells C-LR.

Bias (systematischer Fehler):

Der Bias ist bei allen Modellen mit Werten von -0,015 bis 0,005 sehr klein. Die Modelle werden daher als brauchbar angesehen.

Hauptkomponentenanzahl:

Für die Modelle C1 und C2 wird die Hauptkomponentenanzahl von 2 ermittelt.

C.2.4.2. Diskussion: Regressionsberechnungen

Hinsichtlich des SEP sind die Modelle C1 und C2 als gleichwertig (F-Test, $P = 95\%$). Der SEP von Modell B-LR ist mit $1,43\%$ signifikant über dem Wert $0,89\%$ des Modell C1 (F-Test, $p = 0,95$). Demnach sind die Modelle C1 und C2 zu bevorzugen. Bezüglich der Robustheit gelten bei gleichem SEP Modelle mit geringer Hauptkomponentenanzahl und kleinen Wellenlängenbereichen als besser (siehe: B.9.3). Modell C1 ist folglich von den hier untersuchten das beste. Um Unterschiede genauer darzustellen wird es im folgenden Kapitel mit der Vorhersage bei linearer Regression verglichen.

C.2.4.3. Vergleich der PLS-Regression mit der linearen Regression bei Messanordnung (OOP)

Um die Ergebnisse der Vorhersagen der PLS-Regression mit der linearen Regression genauer vergleichen zu können, werden für die Modelle C1 und C-LR die Diagrammen „Vorhersage gegen Referenz“, „zeitlicher Verlauf der Vorhersage“ und die „Residuenplots“ graphisch gegenübergestellt.

Diagramme: Vorhersage gegen Referenz:

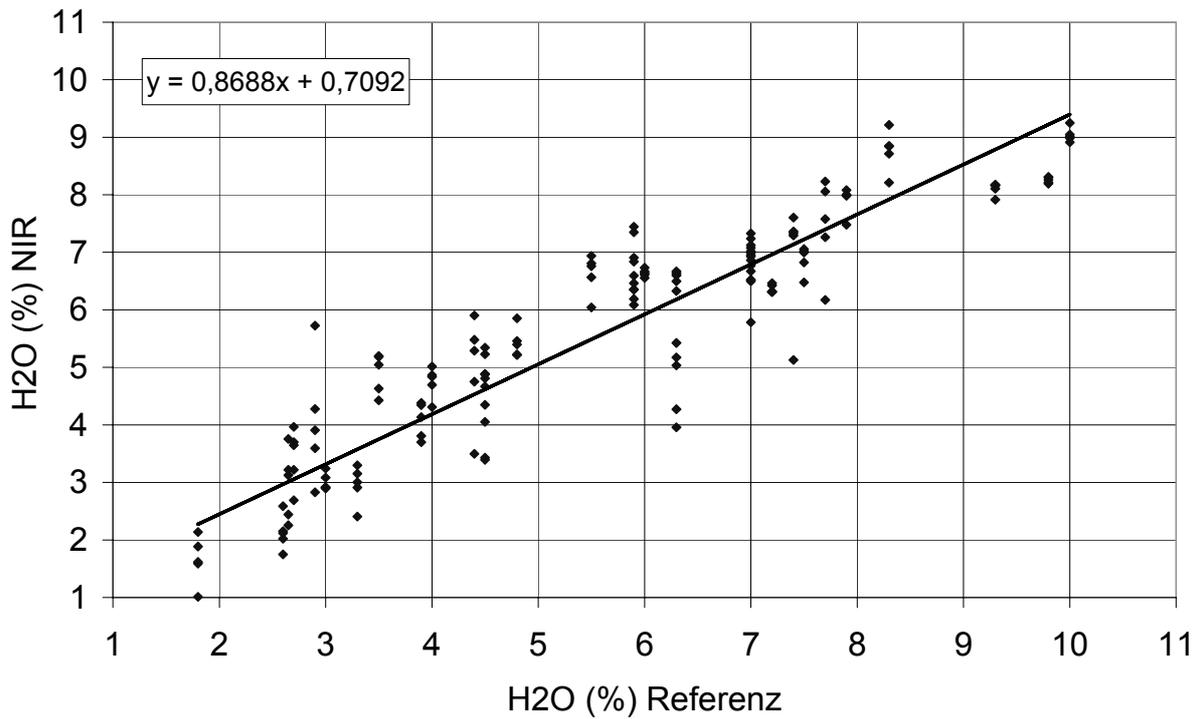


Abb. C.2.4-1 Modell C1: Vorhersage gegen Referenz:

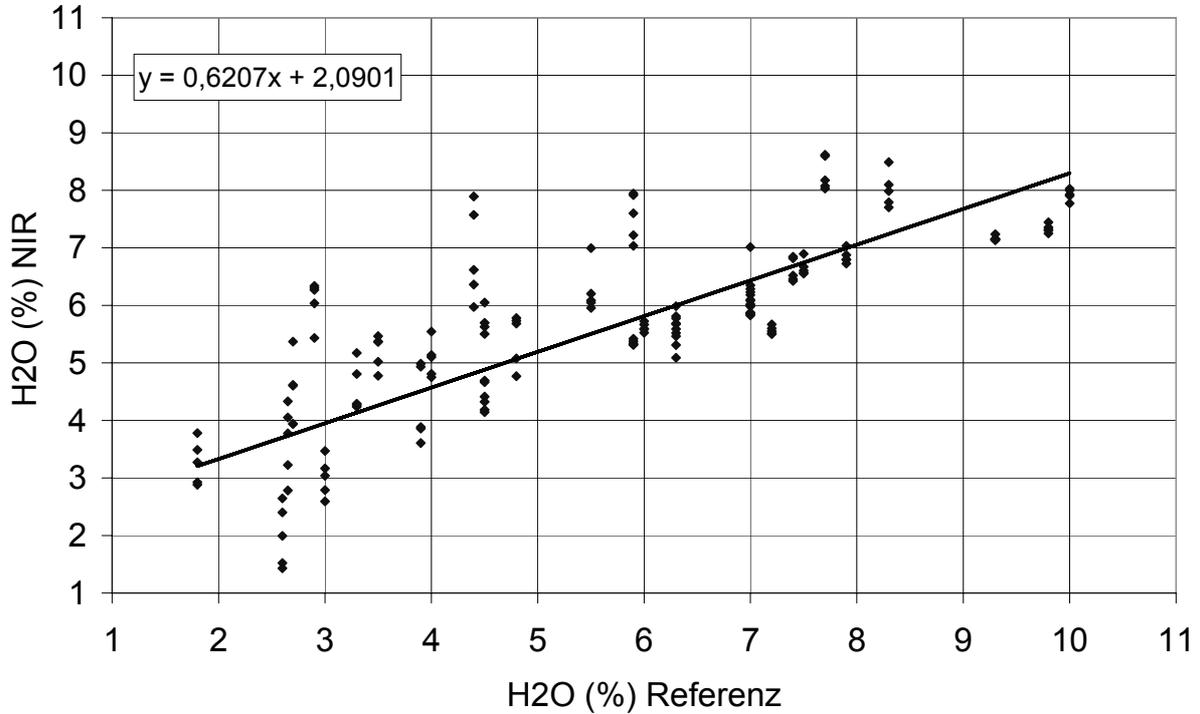


Abb. C.2.4-2 Modell C-LR: Vorhersage gegen Referenz:

Für Modell C1 (Abb. C.2.4-1) zeigt die Regressionsgerade mit einem Slope von 0,87 und einem Offset von 0,7 bessere Werte als Modell C-LR (Abb. C.2.4-2).

Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz:

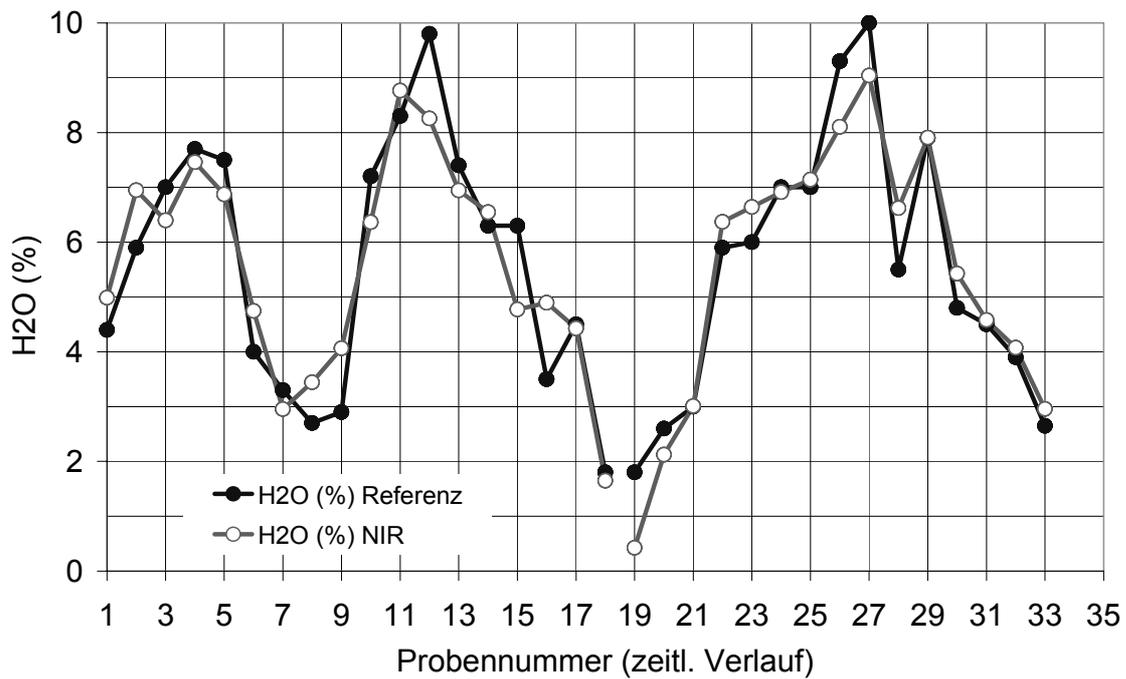


Abb. C.2.4-3 Modell C1: Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 18, Charge 2 von Probennummer 19 bis 33

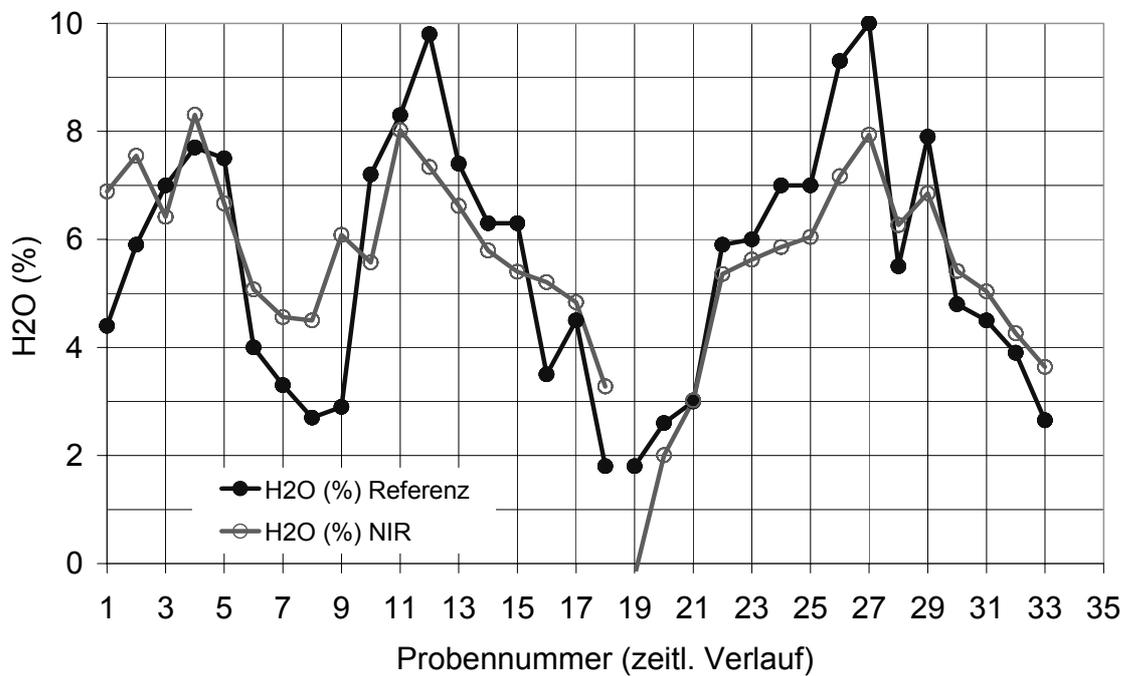


Abb. C.2.4-4 Modell C-LR: Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 18, Charge 2 von Probennummer 19 bis 33

Die in Abb. C.2.4-3 und Abb. C.2.4-4 gezeigten Verläufe der Vorhersage wurden durch Mittelwertbildung der 5 Einzelmessungen erstellt. Beide Modelle zeigen bei ihren Vorhersagewerten keine 100%ige Deckung mit den Referenzwerten. Um die Abweichungen zwischen Vorhersage und Referenz genauer zu betrachten, wurden folgende Residuenplots erstellt.

Residuenplots:

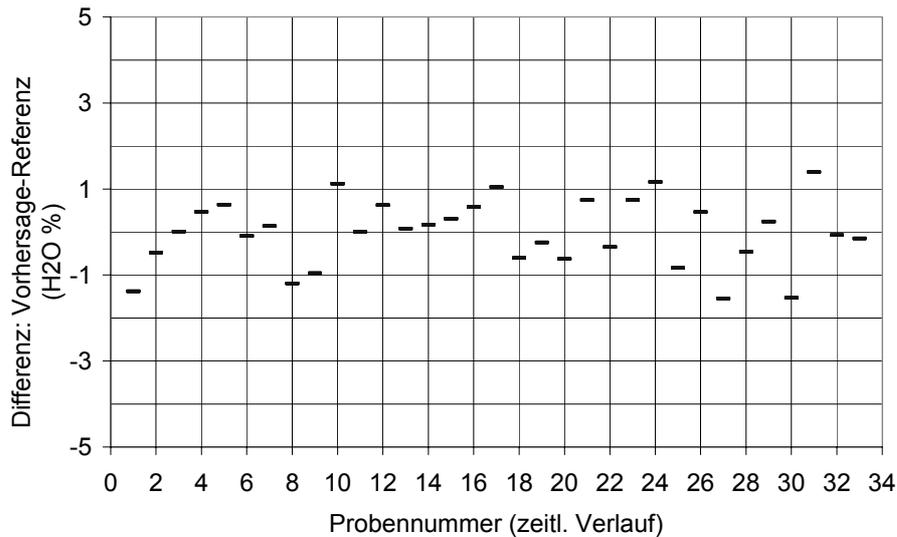


Abb. C.2.4-5 Modell C1: Residuenplot (Vorhersage – Referenz)

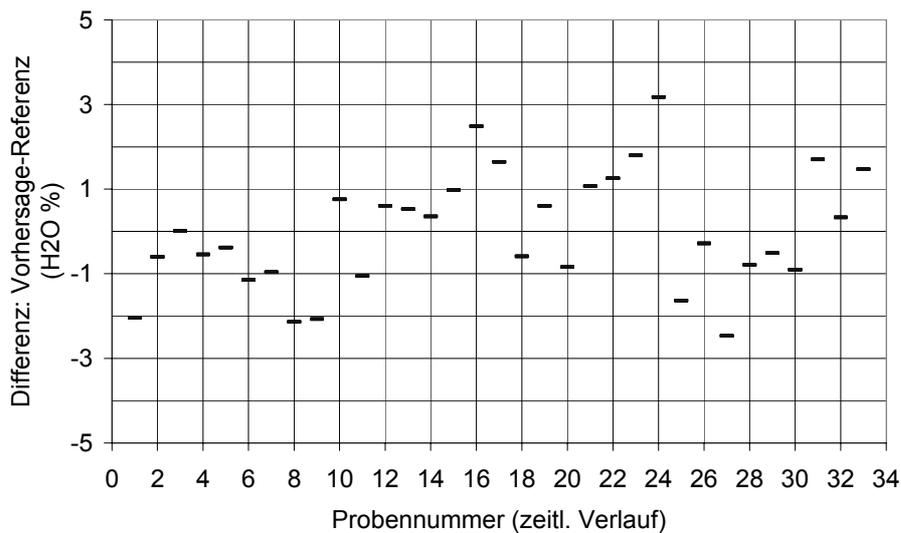


Abb. C.2.4-6 Modell C-LR: Residuenplot (Vorhersage – Referenz)

Modell C1 (Abb. C.2.4-5) zeigt bei keiner Probe eine Differenz von über 2 % zwischen Vorhersage und Referenzwert. Für Modell C-LR (Abb. C.2.4-6) zeigen sich dagegen bei den Proben 1, 8, 9, 16, 24, und 27 Differenzen von über 2 % Wassergehalt.

C.2.4.4. Diskussion des Vergleichs der PLS Regression mit der linearen Regression bei Messanordnung (OOP) anhand der Modelle C1 und C-LR1

Da Modell (C1) im Vergleich zu Modell (C-LR) für die „Vorhersage gegen Referenz“ bessere Daten für den Slope und den Offset liefert, ist Modell (C1) welches mit der PLS-Regression erstellt wurde, besser als das mit linearer Regression erstellte Modell (C-LR). Dieses Ergebnis wird auch bei den Diagrammen des „zeitlichen Verlaufs der Vorhersage“ und der „Residuenplots“ von Modell (B1) und (B-LR) deutlich. So weist bei Modell (C1) keine Probe Abweichungen von mehr als 2 % auf, während bei Modell (C-LR) 6 Proben um mehr als 2 % vom Referenzwert abweichen. Das PLS-Modell (C1) (Berechnung mit mit zwei Hauptkomponenten), verbessert den SEP auf 0,9 % im Vergleich zu 1,4 % bei der linearen Regression. Die lineare Regression ist demnach für die Vorhersage des Wassergehaltes, bei der Messanordnung (OOP), weniger gut geeignet wie das mit der PLS Regression erstellte Modell (C1). Für Modell (C1) werden zwei Hauptkomponenten, im Vergleich zu 1 Hauptkomponente bei Messanordnung (EZ), ermittelt. Dieser Unterschied ist durch die Online-Messanordnung (OOP) zu erklären, da hier die Temperatur ebenfalls einen Einfluß auf die Spektren besitzt und damit die Regressionsberechnungen beeinflusst.

C.2.4.5. Vergleich der Ergebnisse der Vorhersage des Wassergehaltes mit der Test Set Validierung bei Modell C1

Um das Ergebnis der Regressionsberechnungen von Modell B1 auch mit der Test Set Validierung zu überprüfen, wurde für Modell C1 eine Regression mit der Test Set Validierung durchgeführt. Dabei wurden 75 Spektren (15 Proben) für die Kalibrierung und 90 Spektren (18 Proben) für die Validierung verwendet.

Modell	Validierungstyp	PC's	SEP	r	Slope	Offset	Bias
C1	Cross	2	0,89	0,923	0,87	0,71	-0,016
C1TS	Test Set	2	0,82	0,951	0,85	0,93	0,009

Tabelle C.2.4-2 Vorhersage des Wassergehaltes bei Messanordnung (OOP) mit Modell C1 mit der Test Set Validierung

Wie aus Tabelle C.2.4-2 ersichtlich, sind die Vorhersagefehler (SEP's) für die Cross Validierung und die Test Set Validierung als gleich anzusehen (F-Test, P= 95 %). Der Korrelationskoeffizient ist mit 0,95 bei der Test Set Methode besser als bei der Cross Methode mit 0,92. Slope, Offset und Bias werden bei beiden Methoden als gut angesehen.

Die Vorhersagefehler (SEP's) der Cross-Validierung und der Test-Set-Validierung sind in etwa gleich. Beide Validierungsmethoden führen zum gleichen Vorhersagefehler. Die Unterschiede in den Beurteilungsparametern (r, Slope, Offset) sind dadurch zu erklären, daß bei der Test Set Validierung weniger Proben für die Validierung zur Verfügung stehen als bei der Cross Validierung.

C.2.5. Zusammenfassung: Vorhersage des Wassergehaltes

In Tabelle C.2.5-1 sind die verschiedenen Vorhersagemodelle und Messanordnungen (EZ, OMP, OOP (siehe: B.6.4)) gegenübergestellt. Die grau unterlegten Modelle sind die nach Kapitel B.9 ermittelten optimalen Ergebnisse. Zusätzlich wird für den Vergleich zwischen PLS Regression und linearer Regression das entsprechende Pendant dargestellt. Der Fehler der Vorhersage wird als SEP angegeben (siehe Kapitel: B.9.2.2).

Modell Nr.	Messanordnung	Regression	SEP
A8	EZ	PLS1	0,51
A-LR2	EZ	LR	0,50
B-LR	OMP	LR	1,29
B1	OMP	PLS1	1,10
C-LR	OOP	LR	1,43
C1	OOP	PLS1	0,89

Tabelle C.2.5-1 Zusammenfassung der Vorhersage des Wassergehaltes

Einfluss der Regressionsmethode:

Die Vorhersage des Wassergehaltes bei der Externen-Messanordnung (EZ) ergibt mit einem SEP von 0,5 % sowohl für die lineare als auch für die PLS-Regression den gleichen Vorhersagefehler (Vergleich Modell A8 mit A-LR2 Tabelle C.2.5-1).

Bei den Online-Messanordnungen (OMP, OOP) liefert hingegen die lineare Regression schlechtere SEP Werte als die PLS Regression (Vergleich Modell B1 mit B-LR und C1 mit C-LR). Dies ist damit zu begründen, dass bei den Online-Messanordnungen die Temperatur Einfluss auf die Spektren ausübt. Eine PLS-Regression kann dies besser ausgleichen als die lineare Regression.

Einfluss der Messanordnung:

Der Fehler der Referenzmethode wurde mit 0,2 % Standardabweichung ermittelt. Dagegen ist die Vorhersage des Wassergehaltes bei Externer-Messanordnung (EZ) mit einem SEP von 0,5 % möglich. Der Fehler der Referenzmethode ist damit erwartungsgemäß geringer als der Fehler der Vorhersage (SEP) [70].

Im Vergleich zur Externen-Messanordnung (EZ) ist der Fehler der Vorhersage des Wassergehaltes bei den Online-Messanordnungen mit einem SEP von 1,1 % (Messanordnung OMP) und 0,9 % (Messanordnung OOP) ungefähr doppelt so groß. Die Unterschiede zwischen Externen- und Online-Messanordnung lassen sich dadurch erklären, dass bei der Externen-Messanordnung die Spektrenaufnahmen und die Messungen der Referenzwerte an der gleichen Probe durchgeführt wurden. Bei den Online-Messanordnungen (OMP, OOP) wurden dagegen für die Spektrenaufnahmen und die Referenzmessungen 2 unterschiedliche Proben verwendet.

Die (OOP)-Messanordnung zeigt gegenüber der (OMP)-Messanordnung eine Verbesserung des SEP um 0,2 %. Da bei den Versuchschargen die Spektrenaufnahmen und die Referenzwertmessungen für beide Messanordnungen gleichzeitig durchgeführt wurden (siehe: Kapitel:C.2.3 und C.2.4), lassen sich die beiden Ergebnisse gut miteinander vergleichen. Der verwendete interne Probenpräsenster führt daher nicht zu einer Verbesserung der Vorhersage des Wassergehaltes. Messanordnung (OOP) (ohne Probenpräsenster) ist demnach Messanordnung (OMP) zu bevorzugen.

In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten über die Online-Wassergehaltsbestimmung in der Wirbelschicht [3-5]. Hier wurden SEP Werte von 0,5 % Wassergehalt ermittelt. Dies entspricht der Vorhersage bei Externen-Messanordnung (EZ). Das schlechtere Abschneiden der Online-Messungen dieser Arbeit kann z.B. darauf zurückzuführen sein, dass Spektrenaufnahme und Referenzwertmessung nicht an einer Probe durchgeführt werden konnten. Weiterhin verwendeten die in der Literatur beschriebenen Arbeiten andere Methoden der Probenpräsentation. Als Wasserbande diente der Bereich um 1940 nm. Im Vergleich zu den in der Literatur [3-5] beschriebenen Methoden führen die in dieser Arbeit vorgestellten Online-Messanordnungen (OMP, OOP) nicht zu einer weiteren Verbesserung des Vorhersagefehlers. Durch den Vergleich multivariater mit linearen Regressionsmodellen wird jedoch die Leistungsfähigkeit beider Methoden deutlich. Demnach ist die PLS Regression für die Online-Messanordnungen (OMP, OOP) besser geeignet. Bei der Externen-Messanordnung führt die lineare zum gleichen Ergebnis wie die PLS-Regression.

C.3. VORHERSAGE DER PARTIKELGRÖÖE VON GRANULATEN IN DER WIRBELSCHICHT IM WELLENLÄNGENBEREICH VON 1000-1600 NM

C.3.1. Auswahl des Wellenlängenbereichs für die Regressionsberechnungen

Bei der Wirbelschichtgranulation ändert sich neben der Partikelgröße der Wasser- und der PVP-Gehalt der zu granulierenden Rezeptur. Daher muss im NIR-Spektrum zwischen 1000-1600 nm ein Wellenlängenbereich separiert werden, bei dem Wasser und PVP möglichst keine Absorption zeigen. Variationen im Spektrum sind in diesem Bereich dann ausschließlich auf eine veränderte Partikelgröße zurückzuführen. Daher erfolgte die Aufnahme des PVP- und Wasser-Spektrums.

C.3.1.1. Ergebnisse

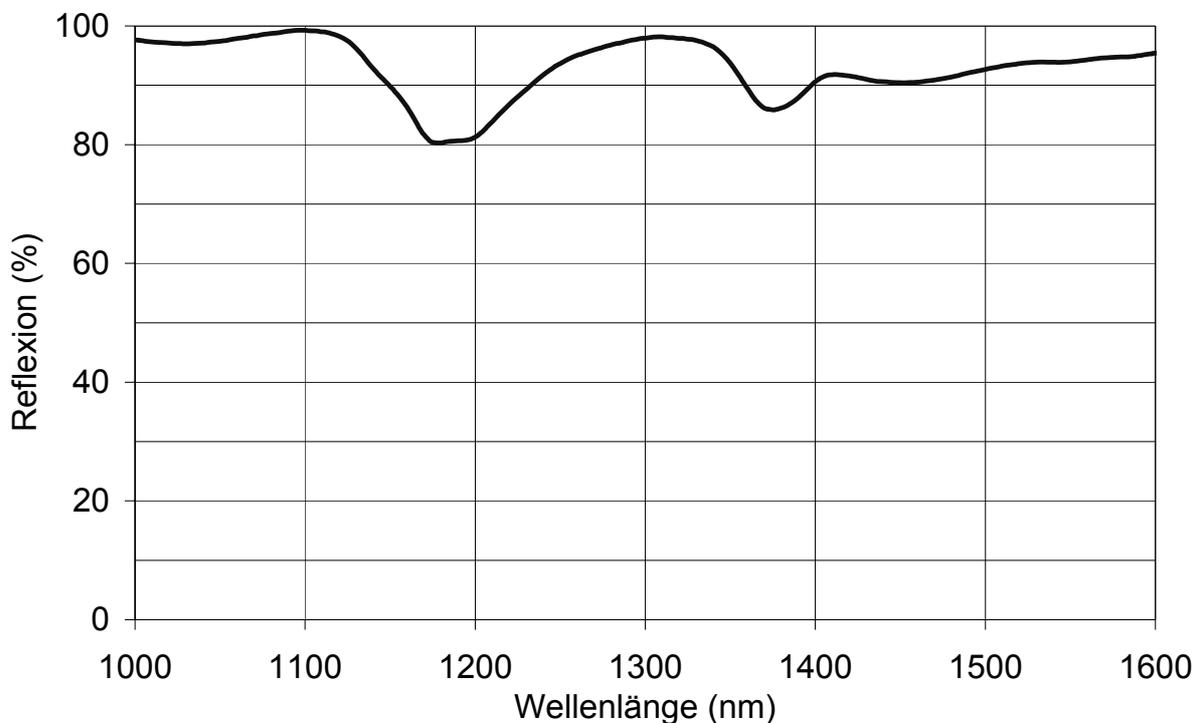


Abb. C.3.1-1 Spektrum von PVP, 1000-1600 nm

Das PVP Spektrum (Abb. C.3.1-1) zeigt bei 1180 nm mit 80 % Reflexion den geringsten Wert. Von 1000-1100 nm beträgt die Reflexion 97 %, im Bereich von 1400-1500 nm liegen die Werte oberhalb 90 %.

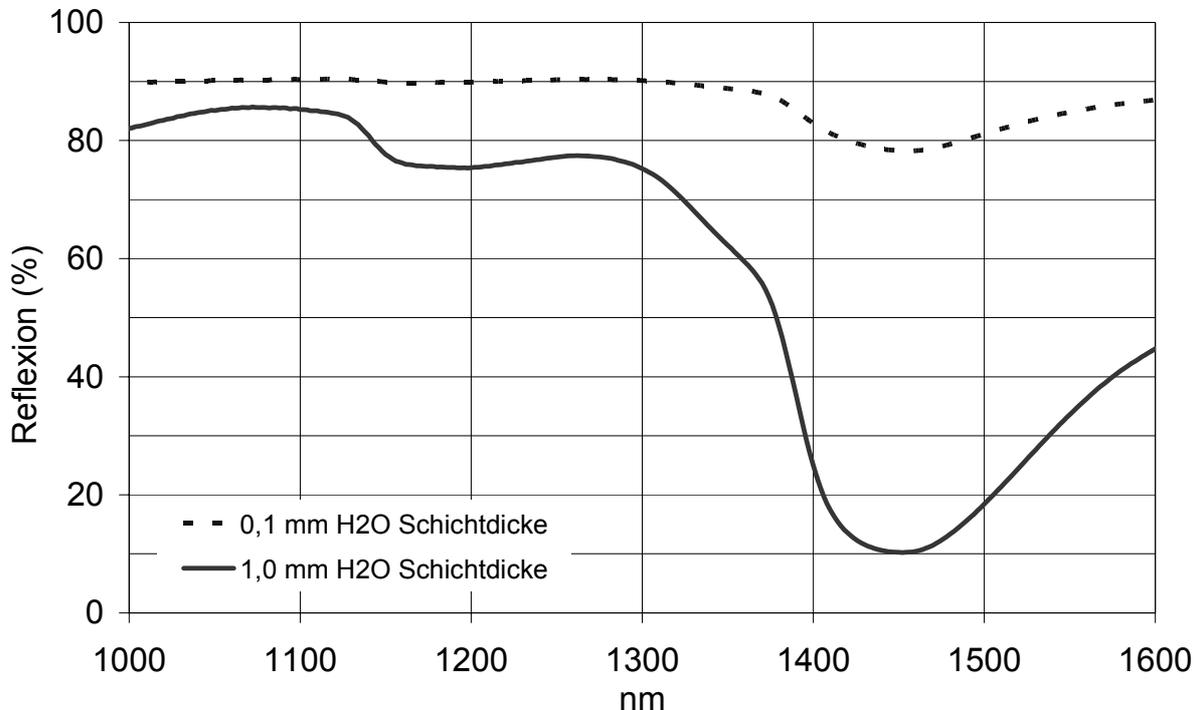


Abb. C.3.1-2 Spektrum von Wasser, 1000-1600 nm

Das Spektrum von Wasser (Abb. C.3.1-2) zeigt bei 1 mm Schichtdicke im Bereich von 1000-1600 nm Reflexionswerte kleiner als 90 %. Im Bereich von 1400-1500 nm nehmen die Reflexionswerte weiter ab und erreichen bei 1450 nm ihren Minimalwert mit 10 % Reflexion. Bei 0,1 mm Schichtdicke des Wassers werden von 1000 nm bis 1300 nm annähernd konstante Reflexionswerte von 90 % erhalten. Dagegen sinken die Reflexionswerte von 1400 nm bis 1500 nm auf Werte kleiner als 80 %.

C.3.1.2. Diskussion: Auswahl des Wellenlängenbereichs für die Regressionsberechnungen

Zu Abb. C.3.1-1 und Abb. C.3.1-2 ist anzumerken, dass ein großer Reflexionswert einen geringen Absorptionswert bedingt. In diesem Fall ist der Einfluss der Substanz (Wasser, PVP) auf die Spektren von Rezeptur 1 gering.

Da für das PVP-Pulver (Abb. C.3.1-1) im Bereich von 1000-1000 nm Reflexionswerte von über 97 % gemessen werden, sind in diesem Wellenlängenbereich keine

wesentlichen Absorptionen zu beobachten. Da Rezeptur 1 PVP in einer Konzentration von maximal 5 % (m/m) enthält, ist mit keinem bedeutenden Einfluss auf die Spektren der zu vermessenden Wirbelschichtproben zu rechnen.

Da für Wasser (Abb. C.3.1-2) bei 0,1 mm Schichtdicke von 1000 nm bis 1100 nm mit 90 % die größten Reflexionswerte gemessen werden, zeigen sich hier die geringsten Absorptionen. In der untersuchten Rezeptur 1 liegt der Wassergehalt bei maximal 10 %, während das in Abb. C.3.1-2 gezeigte Spektrum von reinem Wasser aufgenommen wurde. Folglich sind für Wasser geringere Absorptionswerte zu erwarten.

Da sowohl PVP als auch Wasser von 1000-1100 nm die geringsten Absorptionen zeigt, wurde dieser Wellenlängenbereich für die Regressionsberechnungen verwendet.

C.3.2. Vorhersage der Partikelgröße mit der Externen-Messanordnung (EZ)

Der für die Vorhersage der Partikelgröße relevante Wellenlängenbereich wurde in Kapitel C.3.1 ermittelt. Im folgenden soll überprüft werden, wie sich die Partikelgröße bei der Externen-Messanordnung (EZ) vorhersagen lässt.

Zuerst wurden die notwendigen Spektren und die dazugehörigen Referenzwerte aufgenommen. Dafür wurden im Verlauf zweier Wirbelschichtgranulationen der Rezeptur 1 alle 10 Minuten 5 Spektren mit Messanordnung (EZ) aufgenommen. Es ergaben sich dadurch 135 Spektren (siehe Abb. C.3.2-1). Die für die Bestimmung des Referenzwertes der Partikelgröße notwendigen Proben wurden mit einer Probenziehvorrichtung (siehe: Abb. B.6.4-4) entnommen und mit der Laserbeugung (siehe B.5) vermessen.

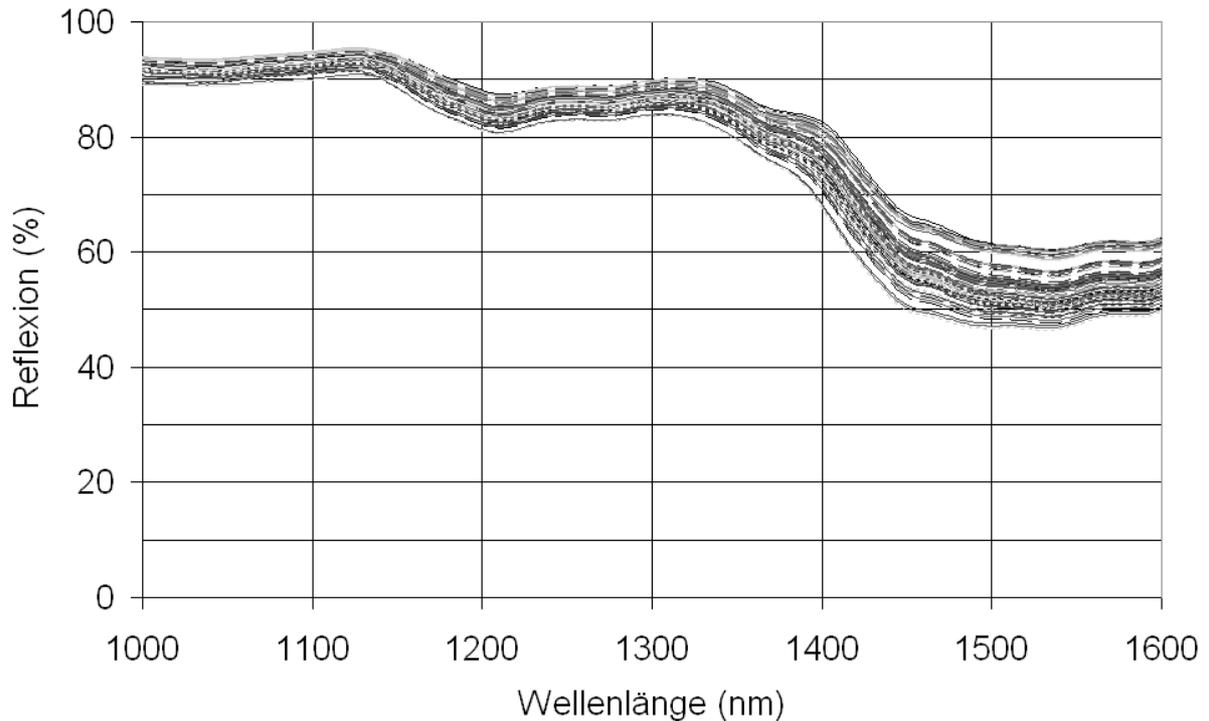


Abb. C.3.2-1 Spektren Rezeptur 1: Messanordnung (EZ) Vorhersage der Partikelgröße in der Wirbelschicht, 1000-1600 nm

Da sich der Informationsgehalt der Spektren aus Abb. C.3.2-1 mit bloßem Auge nicht erkennen lässt, werden im folgenden Kapitel Regressionsberechnungen beschrieben, um einen möglichen funktionalen Zusammenhang zwischen Spektrendaten und gemessenen Referenzmesswerten der Partikelgröße erkennen zu können.

C.3.2.1. Ergebnisse: Regressionsberechnungen

Für die Regression zwischen den aus den Spektren gewonnenen Daten und den Referenzmesswerten wurden 3 verschiedene Modelle mittels PLS1-Regression erstellt (siehe Tabelle C.3.2-1). Modell D1 und D2 wurden mit der Cross-Methode, Modell D1-TS mit der Test-Set-Methode validiert. Bei der Test-Set-Validierung wurden 70 Spektren für die Regression und 65 Spektren für die Validierung verwendet.

Messgröße:					x50				
Messanordnung:					EZ, Extern				
Spektrometer:					Corona, Zeiss, NIR				
x50 Varianz:					38-107 μm				
Rezeptur:					1				
Spektrenanzahl:					135				
Spektren pro Referenz:					5				
Regression:					PLS1				
Validierung:					Cross				
Nr.	Spektrum (nm)	Spektrenart	Vorbeh.	PCs	SEP	r	Slope	Offset	Bias
D1	1000-1100	Refl.	keine	4	3,9	0,985	0,99	0,47	-0,002
D2	1000-1100	Refl.	2. Abl.	2	7,9	0,932	0,89	9,22	0,095
Validierung:					Test Set				
D1-TS	1000-1100	Refl.	keine	4	4,2	0,988	1,01	-3,18	-1,98

Tabelle C.3.2-1 Regressionsberechnungen der Partikelgröße im NIR, Messanordnung (EZ)

Die Beurteilungsparameter (r , Slope, Offset, Bias) (Tabelle C.3.2-1) für Modell D1, D2 und D1TS werden als gut definiert (siehe Kapitel: B.9). So wird mit Modell D1 und D1TS ein Vorhersagefehler der mittleren Partikelgröße von annähernd 4 μm erhalten. Modell D2, welches mit der 2. Ableitung erstellt wurde, ergibt mit einem SEP von 7,9 μm einen signifikant schlechteren Vorhersagefehler als Modell D1 und D1TS (F-Test, $P = 99\%$).

C.3.2.2. Diskussion der Regressionsberechnungen

Modell D1 (Tabelle C.3.2-1) welches die mittlere Partikelgröße mit einem Vorhersagefehler (SEP) von 4 μm vorhersagt ist von den untersuchten das Beste.

Beim Vergleich der Cross-Validierung (Modell D1) mit der Test-Set-Validierung (Modell D1TS) ergeben sich in den Beurteilungsparameter keine wesentlichen Unterschiede. Mit beiden Validierungsmethoden wird ein Vorhersagefehler von

annähernd 4 μm erhalten. Somit wird der Vorhersagefehler (SEP) sowohl von der Cross- als auch der Test-Set-Validierung bestätigt.

Vergleicht man das mit der 2. Ableitung vorbehandelte Modell D2 mit dem unvorbehandelten Modell D1, so zeigt sich ein um 4 μm schlechterer SEP. Demnach wird die Partikelgröße ohne Vorbehandlung besser vorhergesagt als mit der 2. Ableitung. Dies ist auch so zu erwarten, da die Information der Partikelgröße mitunter in der Basislinienverschiebung der Spektren enthalten ist. Dennoch lässt sich die Partikelgröße nach 2. Ableitung immer noch mit einem SEP von rund 8 μm bestimmen. Die Information der Partikelgröße kann daher nicht nur in der Basislinienverschiebung der Spektren begründet sein. Dies erklärt auch, warum mehrere Hauptkomponenten für die Regression der Spektrendaten mit den Referenzmesswerten benötigt werden.

Die Ergebnisse decken sich mit den Arbeiten von Frake [85] und Storz [6], die 3 bis 5 Hauptkomponenten für die bestmögliche Vorhersage der mittleren Partikelgröße von Laktose-Pulver benötigten.

Da der SEP des unvorbehandelten Modells D1 signifikant besser ist als nach der 2. Ableitung (Modell D2), werden die Spektren für die folgenden Regressionsberechnungen keiner Vorbehandlung unterzogen.

C.3.2.3. Ergebnisse: Zeitlichen Verlaufs der Partikelgröße von Regressionsmodell D1

Um das Ergebnis von Modell D1 genauer zu analysieren, werden in Abb. C.3.2-2 die zeitlichen Verläufe der mittleren Partikelgröße und des Wassergehaltes genauer betrachtet. Dabei ist anzumerken, dass die Proben 1 bis 24 aus dem Wirbelschichtprozess entnommen wurden. Die Proben Nr. 25 bis 27 wurden durch Verreibung in einem Mörser aus Probe Nr. 24 hergestellt. Es galt festzustellen, ob die Vorhersage der Partikelgröße auch dann noch zutrifft, wenn sich die Partikelgröße wieder verkleinert.

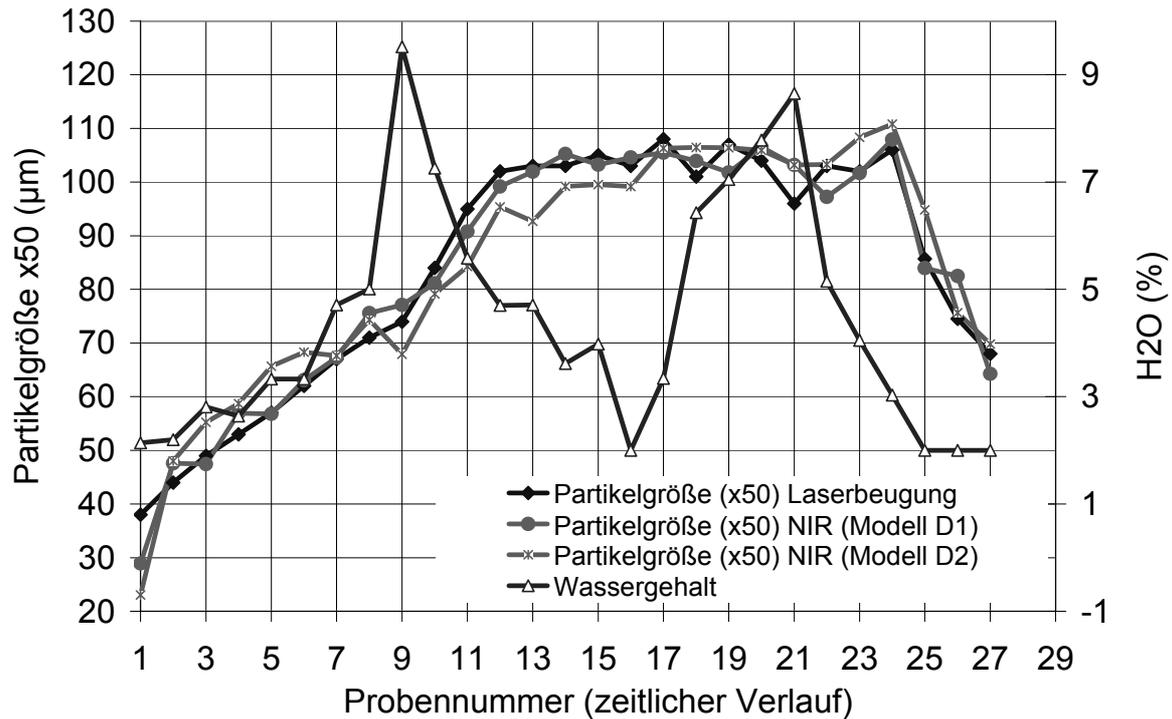


Abb. C.3.2-2 Zeitlicher Verlauf der mittleren Partikelgröße (x50) von Rezeptur 1 bei Messanordnung (EZ)

Abb. C.3.2-2 zeigt den zeitlichen Verlauf der Partikelgröße (x50) in der Wirbelschicht, welcher mit der Laserbeugung und mit NIRS bestimmt wurde. Die Partikelgröße (x50) steigt kontinuierlich auf annähernd 105 μm bis Probe 12. Ab Probennummer 13 bis 24 bleibt die Partikelgröße nahezu konstant. Bei Probennummer 25-27 nimmt die Partikelgröße wieder ab, da hier das Produkt im Mörser zerkleinert wurde.

Im Verlauf der Granulation steigt der Wassergehalt von Probe 1 bis 9 und von Probe 16 bis 21. Die kontinuierliche Abnahme des Wassergehaltes von Probennummer 9 bis 16 und 21 bis 25 erklärt sich durch die Herabsenkung der Sprütrate.

C.3.2.4. Diskussion des zeitlichen Verlaufs der Partikelgröße von Regressionsmodell D1

Da Regressionsmodell D1 nach Abb. C.3.2-2 den gleichen zeitlichen Verlauf der Partikelgröße zeigt wie die Referenzmethode Laserbeugung ist davon auszugehen, dass die Vorhersage der Partikelgröße weder durch Wasser noch durch PVP beeinflusst wird. Da Modell D2, welches mit der 2. Ableitung erstellt wurde, zu größeren Schwankungen in der Vorhersage führt als Modell D1, wird das unvorbehandelte Modell D1 bevorzugt.

C.3.3. Vorhersage der Partikelgröße bei der Online-Messanordnung (OMP)

Die Vorhersage der Partikelgröße (x_{50}) bei externer Messanordnung (EZ) ist mit einem Vorhersagefehler (SEP) von $4 \mu\text{m}$ möglich (siehe Modell D1, Kapitel C.3.2.1). Im folgenden ist zu überprüfen, ob sich die Partikelgröße bei der Online-Messanordnung (OMP) genauso gut vorhersagen lässt.

Zuerst wurden die notwendigen Spektren und die dazugehörigen Referenzwerte aufgenommen. Dazu wurden im Verlauf zweier Wirbelschichtgranulationen der Rezeptur 1 alle 10 Minuten 5 Spektren mit der Online-Messanordnung (OMP) aufgenommen. Es ergaben sich dadurch 155 Spektren (siehe: Abb. C.3.3-1). Die für die Bestimmung des Referenzwertes der Partikelgröße notwendigen Proben wurden gleichzeitig mit einer Probenziehvorrückung (siehe: Abb. B.6.4-4) entnommen und mit der Laserbeugung (siehe: B.5) vermessen.

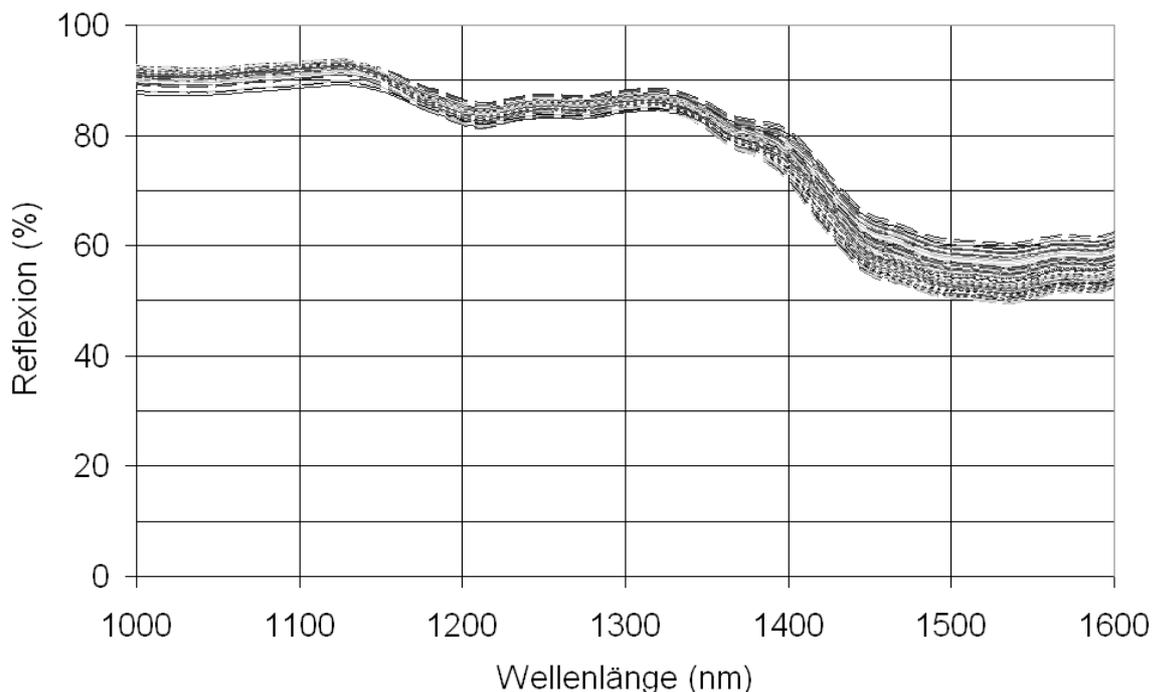


Abb. C.3.3-1 Spektren Rezeptur 1: Messanordnung (OMP) Vorhersage der Partikelgröße in der Wirbelschicht, 1000-1600 nm

Da die Spektren mit bloßem Auge nicht auswertbar sind, ist eine Regressionsberechnung notwendig, um einen möglichen funktionalen Zusammenhang zwischen Spektrendaten und gemessenen Referenzmesswerten erkennen zu können.

C.3.3.1. Ergebnisse der Regressionsberechnungen

Für die Regression zwischen den aus den Spektren gewonnenen Daten und den Referenzmesswerten wurden 2 verschiedene Modelle mittels PLS1-Regression erstellt (siehe Tabelle C.2.2-1). Modell E1 wurde mit der Cross-Methode, Modell E1-TS mit der Test-Set-Methode validiert. Bei der Test-Set-Validierung wurden 80 Spektren für die Regression und 75 Spektren für die Validierung verwendet.

Messgröße:					x50				
Messanordnung:					OMP, ONLINE mit Probenpräserter				
Spektrometer:					Corona, Zeiss, NIR				
x50 Varianz					41-112 μm				
Rezeptur:					1				
Spektrenanzahl:					155				
Spektren pro Referenz:					5				
Regression					PLS1				
Validierung					Cross				
Nr.	Spektrum (nm)	Spektrart	Vorb. beh.	PCs	SEP	r	Slope	Offset	Bias
E1	1000-1100	Refl.	Keine	5	5,4	0,963	0,94	5,37	0,09
Validierung					Test-Set				
E1 TS	1000-1100	Refl.	Keine	5	4,9	0,970	1,02	-1,89	-0,57

Tabelle C.3.3-1 Regressionsberechnungen der Partikelgröße im NIR, Messanordnung (OMP)

Die Beurteilungsparameter (r, Slope, Offset, Bias) (Tabelle C.2.2-1) werden bei Modell E1 und E1TS als gut bewertet (siehe: B.9.3).

C.3.3.2. Diskussion der Regressionsberechnungen

Beim Vergleich der Cross-Validierung (Modell E1) mit der Test-Set-Validierung (Modell E1TS) ergeben sich in den Beurteilungsparameter keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle C.3.3-1). Mit beiden Validierungsmethoden wird ein Vorhersagefehler von annähernd 5 μm erhalten. Somit wird der Vorhersagefehler (SEP) sowohl von der Cross- als auch der Test-Set-Validierung bestätigt.

Mit der Online-Messanordnung (OMP) lassen sich mit einem SEP von 5 µm annähernd so gute Ergebnisse erzielen wie mit Messanordnung (EZ).

C.3.3.3. Grafische Darstellung der Vorhersage der Partikelgröße von Regressionsmodell E1

Für Modell E1 sind in Abb. C.3.3-2, Abb. C.3.3-3 und Abb. C.3.3-4 die Diagramme: „Vorhersage gegen Referenz“, „Zeitlicher Verlauf der Vorhersage“ und der „Residuenplot“ dargestellt.

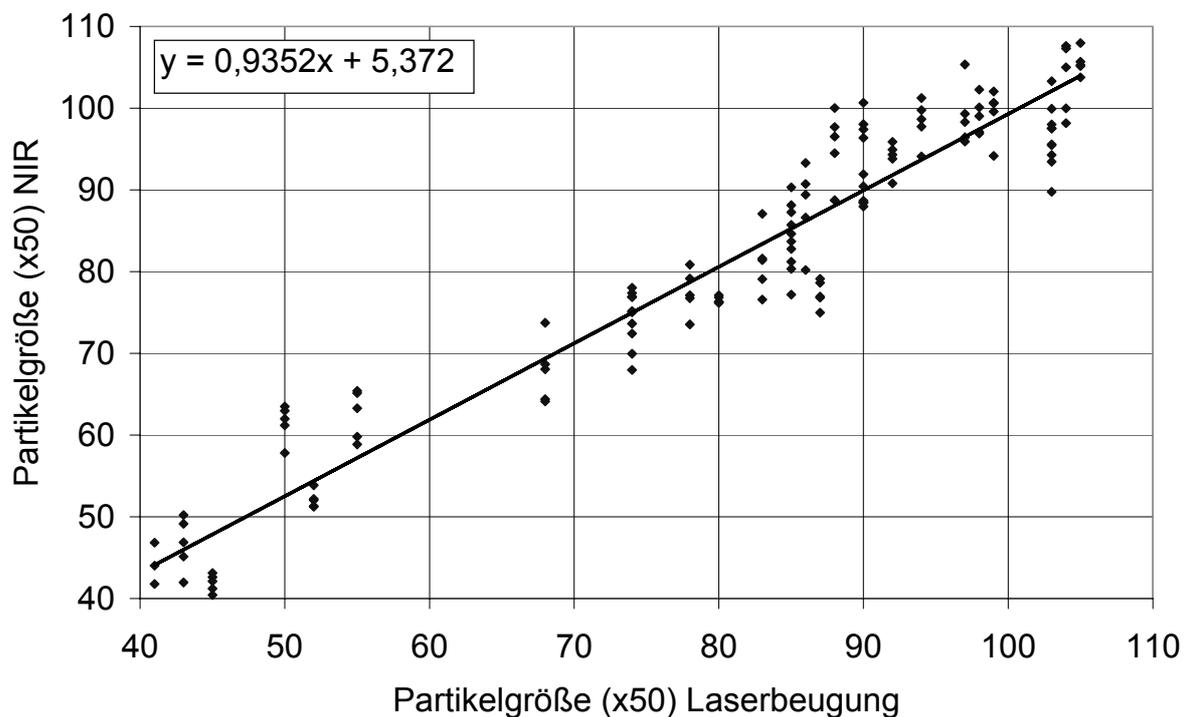


Abb. C.3.3-2 Modell E1 Vorhersage gegen Referenz

Die Parameter der Ausgleichsgerade werden als gut bewertet (siehe: B.9.3). Zur Beurteilung des Ausmaßes der einzelnen Abweichungen zwischen Vorhersage und Referenz dienen Abb. C.3.3-3 und Abb. C.3.3-4.

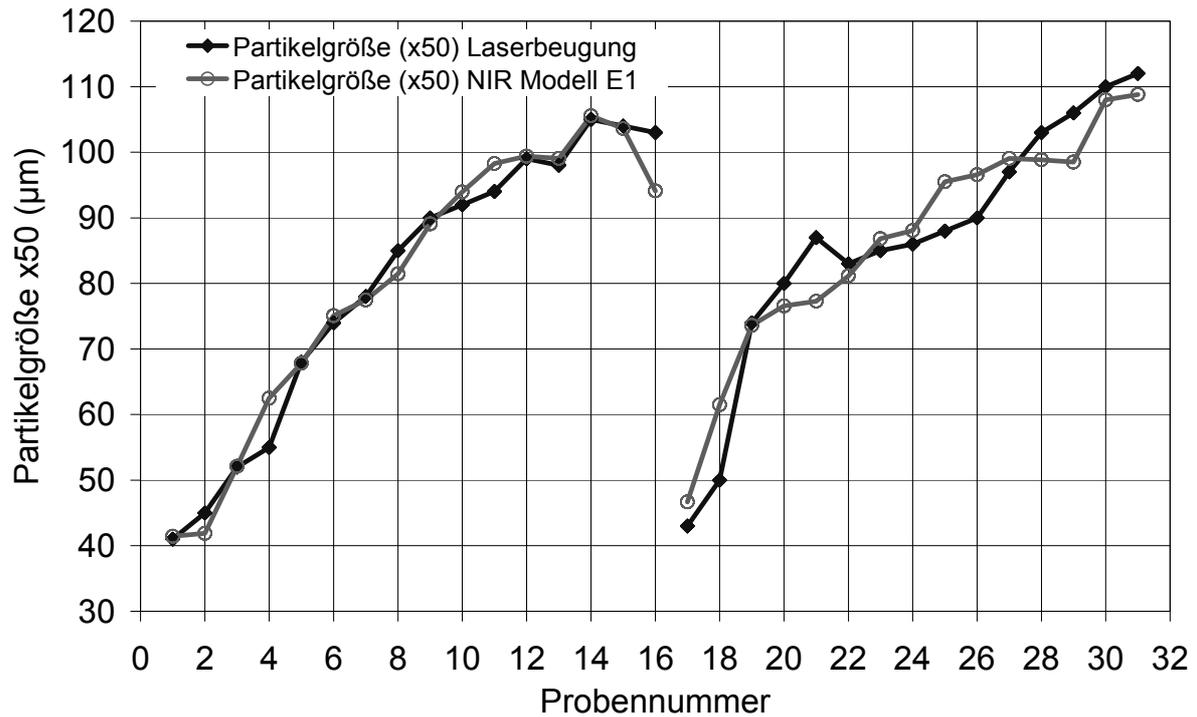


Abb. C.3.3-3 Modell E1: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 16, Charge 2 von Probennummer 17 bis 31

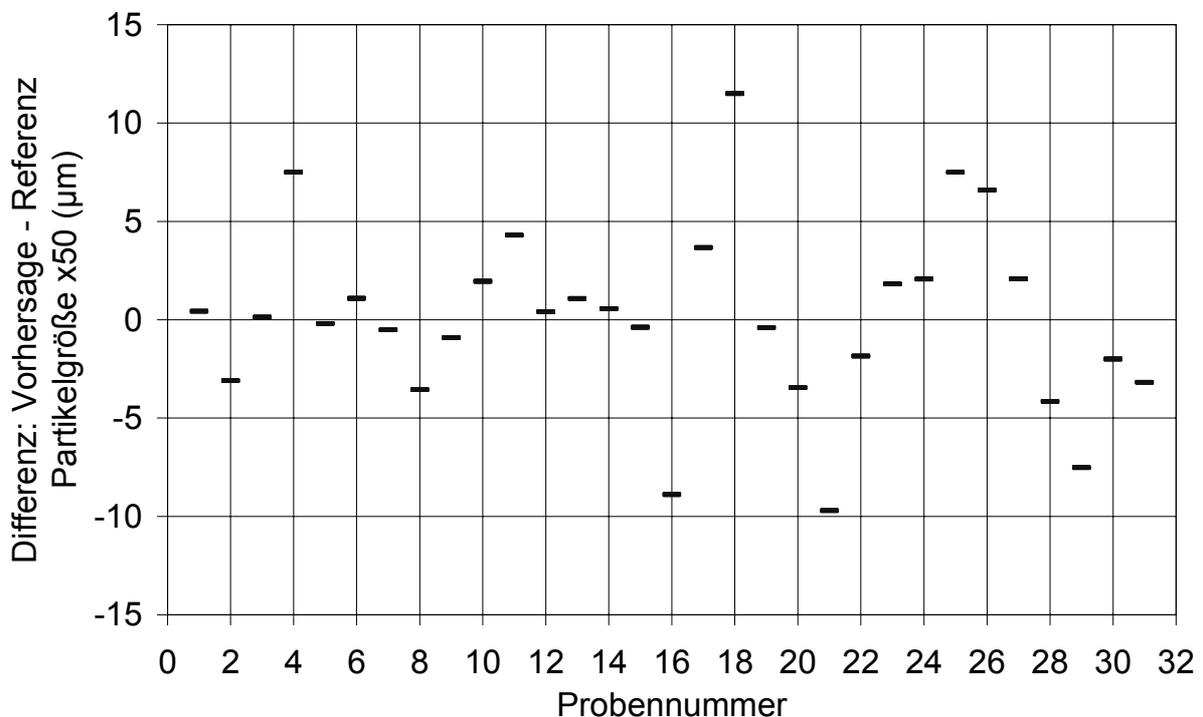


Abb. C.3.3-4 Modell E1: Residuenplot

Mit Ausnahme von Probe 18 liegen die Differenzen zwischen Vorhersage und Referenz nach Abb. C.3.3-3 und Abb. C.3.3-4 innerhalb von $\pm 10 \mu\text{m}$. Dieses

Ergebnis ist auch so zu erwarten, da für die Vorhersagen ein SEP von 5 μm ermittelt wurde. Statistisch betrachtet sollten demnach 95 % der Vorhersagen im Bereich von ± 2 SEP Werten liegen.

C.4. VORHERSAGE DER PARTIKELGRÖÖE VON GRANULATEN IN DER WIRBELSCHICHT IM WELLENLÄNGENBEREICH VON 400-1000 NM

C.4.1. Auswahl des Wellenlängenbereichs für die Regressionsberechnungen

Die Online-Vorhersage der Partikelgröße im NIR gelingt mit einem Vorhersagefehler (SEP) von rund 5 μm . Im folgenden ist zu überprüfen, ob sich die Partikelgröße im Wellenlängenbereich von 400-1000 nm besser vorhersagen lässt.

Hale und Query [86] ermittelten von 400-850 nm für Wasser Absorptionskoeffizienten kleiner als $0,1 \text{ cm}^{-1}$. Deshalb hat Wasser in diesem Wellenlängenbereich keinen wesentlichen Einflüsse auf die Spektren. Somit ist im VIS der Störeinfluss des Wassers geringer als im NIR. Damit sollte die Vorhersage in diesem Wellenlängenbereich evtl. noch besser möglich sein. Da sich während der Wirbelschichtgranulation neben dem Wassergehalt auch der PVP-Gehalt ändert, wurde das Transmissionsspektrum einer 10%igen PVP-Lösung aufgenommen, um dessen Störeinflüsse zu bestimmen (siehe Abb. C.4.1-1).

C.4.1.1. Ergebnis

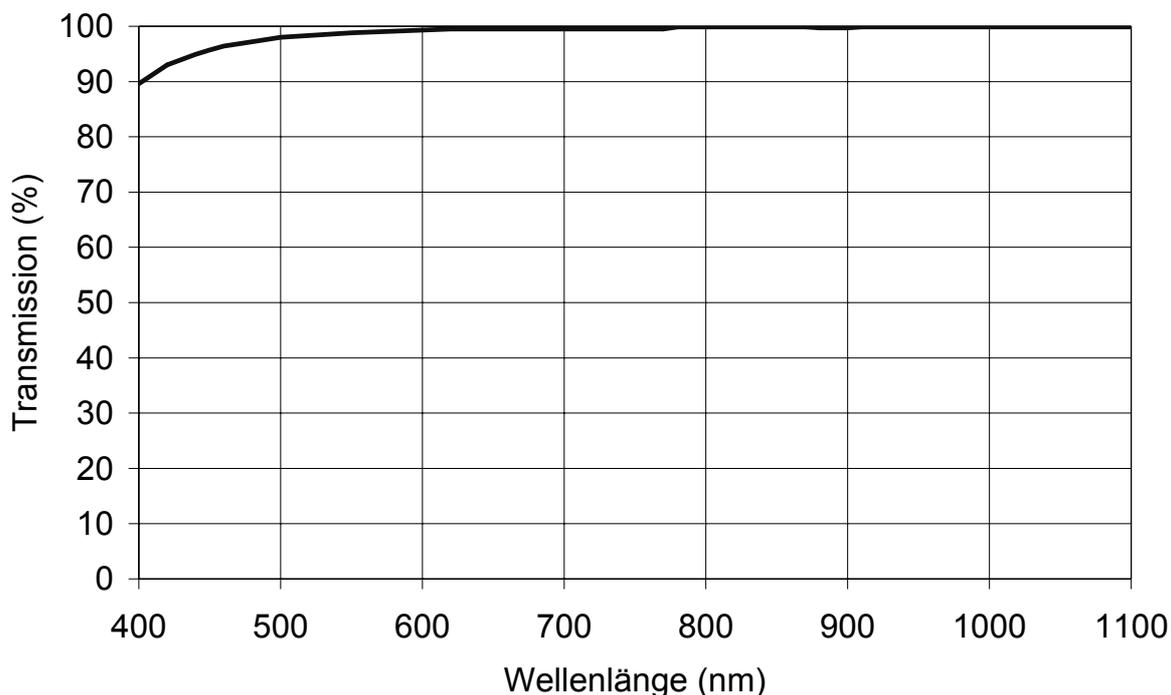


Abb. C.4.1-1 Transmissionsspektrum einer 10 % igen PVP-Lösung, 400-1000 nm

PVP (Abb. C.4.1-1) zeigt im Wellenlängenbereich von 600-1000 nm Reflexionswerte größer 99,5 %. Unterhalb von 600 nm nimmt die Reflexion bis auf 90 % bei 400 nm ab.

C.4.1.2. Diskussion: Auswahl des Wellenlängenbereichs für die Regressionsberechnungen

Da das PVP-Spektrum (Abb. C.4.1-1) im Bereich von 600-1000 nm mit über 99,5 % die größten Reflexionswerte zeigt, sind hier die geringsten Absorptionen des PVP vorhanden. Deshalb hat PVP in diesem Wellenlängenbereich den geringsten Störeinfluss auf die Spektren der zu vermessenden Proben. Die Regressionsberechnungen wurden im Wellenlängenbereich von 600-850 nm durchgeführt, da hier auch das Wasser die geringsten Absorptionen zeigt [86].

C.4.2. Vorhersage der Partikelgröße im VIS bei Messanordnung (OMP)

Der für die Vorhersage der Partikelgröße relevante Wellenlängenbereich im VIS wurde in Kapitel C.4.1 ermittelt. Im folgenden ist zu überprüfen, ob sich die Partikelgröße bei der Online-Messanordnung (OMP) von 600-850 nm besser vorhersagen lässt als von 1000-1100 nm.

Zuerst wurden die notwendigen Spektren und die dazugehörigen Referenzwerte aufgenommen. Dafür wurden im Verlauf der Wirbelschichtgranulation der Rezeptur 1 alle 10 Minuten 5 Spektren mit Messanordnung (EZ) aufgenommen. Es ergaben sich dadurch 65 Spektren (siehe Abb. C.4.2-1). Die für die Bestimmung des Referenzwertes der Partikelgröße notwendigen Proben wurden mit einer Probenziehvorrückung (siehe: Abb. B.6.4-4) entnommen und mit der Laserbeugung (siehe B.5) vermessen.

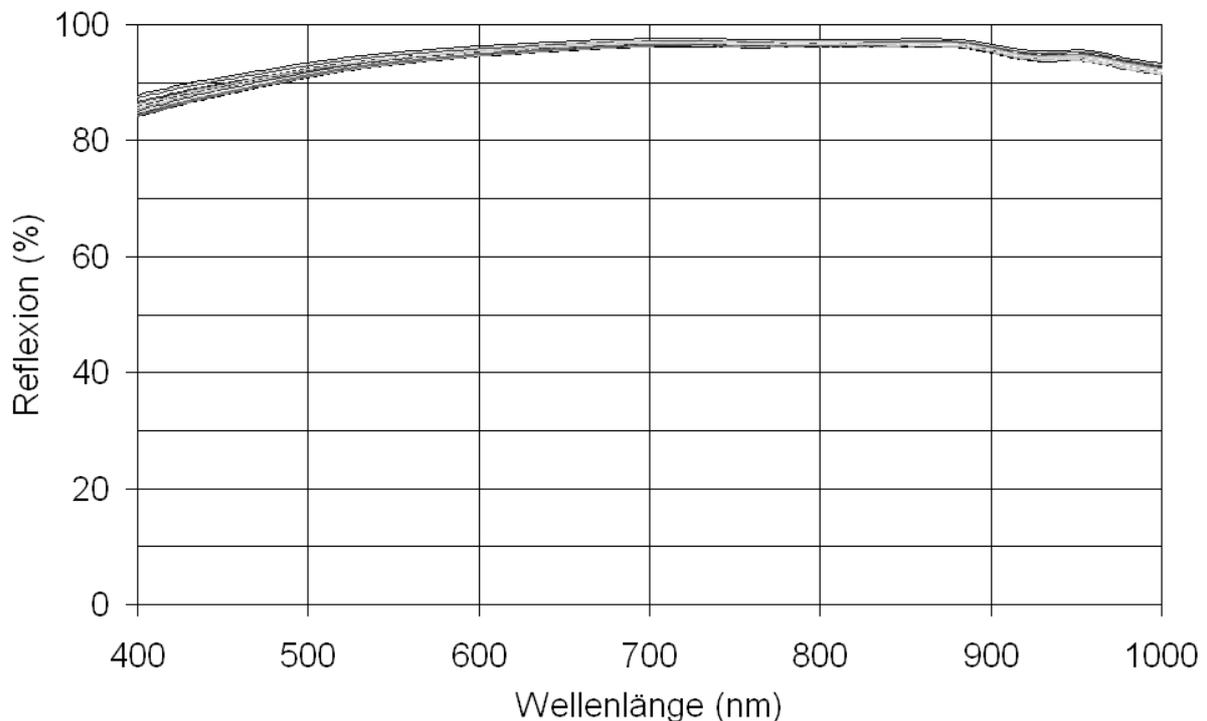


Abb. C.4.2-1 Spektren Rezeptur 1: Messanordnung (OMP), 400-1000 nm

Da die Spektren mit bloßem Auge nicht auswertbar sind, ist eine Regressionsberechnung notwendig, um einen möglichen funktionalen Zusammenhang zwischen Spektrendaten und gemessenen Referenzmesswerten erkennen zu können.

C.4.2.1. Ergebnisse: Regressionsberechnung der Partikelgröße (x50) für Messanordnung (OMP) im VIS Bereich

Für die Regression zwischen den aus den Spektren gewonnenen Daten und den Referenzmesswerten wurden 2 verschiedene Modelle mittels PLS1-Regression erstellt (siehe Tabelle C.4.2-1). Modell F1 wurde mit der Cross-Methode, Modell F1-TS mit der Test-Set-Methode validiert.

Messgröße:					x50				
Messanordnung:					OMP, Online mit Probenpräsenster				
Spektrometer:					Corona, Zeiss, VIS				
x50 Varianz					41-100 µm				
Rezeptur:					1				
Spektrenanzahl:					65				
Spektren pro Referenz:					5				
Regression					PLS1				
Validierung					Cross				
Nr.	Spektrum (nm)	Spektr renart	Vor- beh.	PCs	SEP	R	Slope	Offset	Bias
F1	600-850	Refl.	Keine	3	7,3	0,937	0,91	6,98	0,04
Validierung					Test Set				
F1 TS	600-850	Refl.	Keine	3	6,68	0,955	0,98	1,37	0,058

Tabelle C.4.2-1 Regressionsberechnungen der Partikelgröße im VIS, Messanordnung (OMP)

Für Modell F1 und F1TS (Tabelle C.4.2-1) liegen die Beurteilungsparameter (r. Slope, Offset, Bias) im Bereich der nach Kapitel B.9 als gut definierten Grenzen.

C.4.2.2. Diskussion: Regressionsberechnungen der Partikelgröße (x50) für Messanordnung (OMP) im VIS Bereich

Beim Vergleich der Cross-Validierung (Modell F1) mit der Test-Set-Validierung (Modell F1TS) ergeben sich für den SEP keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle C.4.2-1). Mit beiden Validierungsmethoden wird ein Vorhersagefehler von annähernd

7 µm erhalten. Somit wird der Vorhersagefehler (SEP) sowohl von der Cross- als auch der Test-Set-Validierung bestätigt.

Die Partikelgröße lässt sich daher im Wellenlängenbereich von 600-850 nm etwas schlechter vorhersagen als im NIR, bei dem ein SEP von 5 µm ermittelt wurde.

C.4.2.3. Graphische Darstellung der Vorhersage der Partikelgröße durch das Regressionsmodell F1

Für Modell F1 sind in Abb. C.4.2-2, Abb. C.4.2-3 und Abb. C.4.2-4 die Diagramme: „Vorhersage gegen Referenz“, „Zeitlicher Verlauf der Vorhersage“ und der „Residuenplot“ dargestellt.

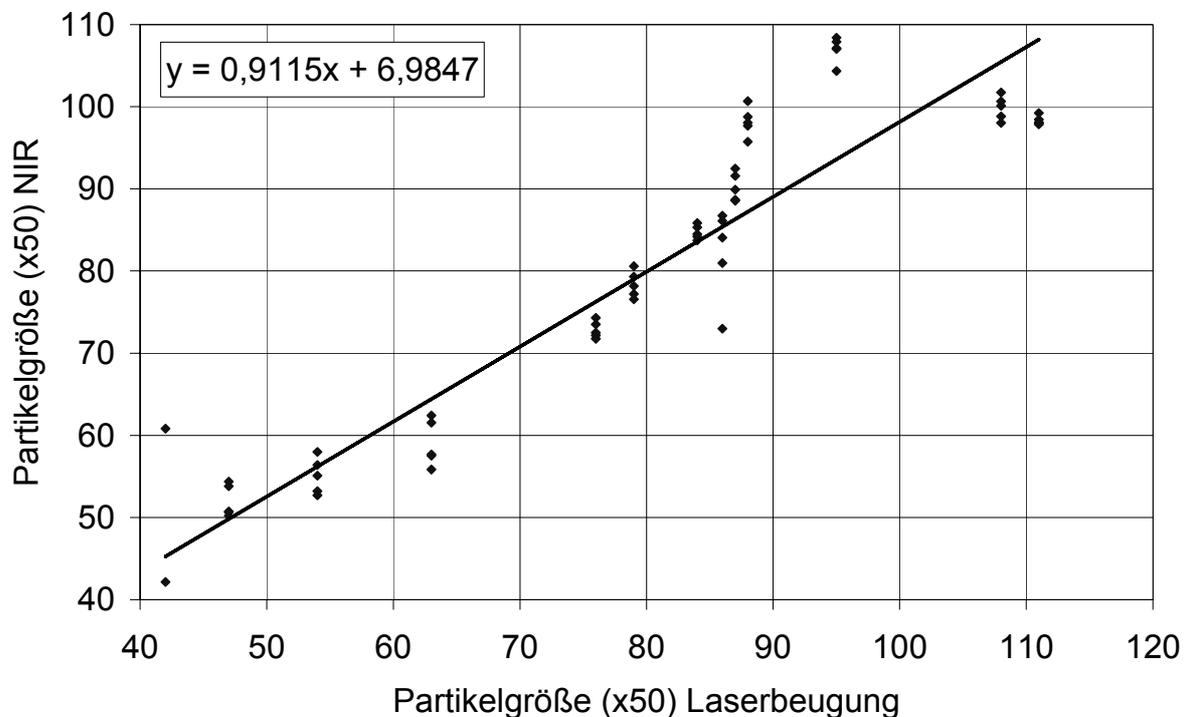


Abb. C.4.2-2 Modell F1 Vorhersage gegen Referenz

Die Parameter der Ausgleichsgerade werden als gut bewertet (siehe: B.9.3). Zur Beurteilung des Ausmaßes der einzelnen Abweichungen zwischen Vorhersage und Referenz dienen Abb. C.4.2-3 und Abb. C.4.2-4.

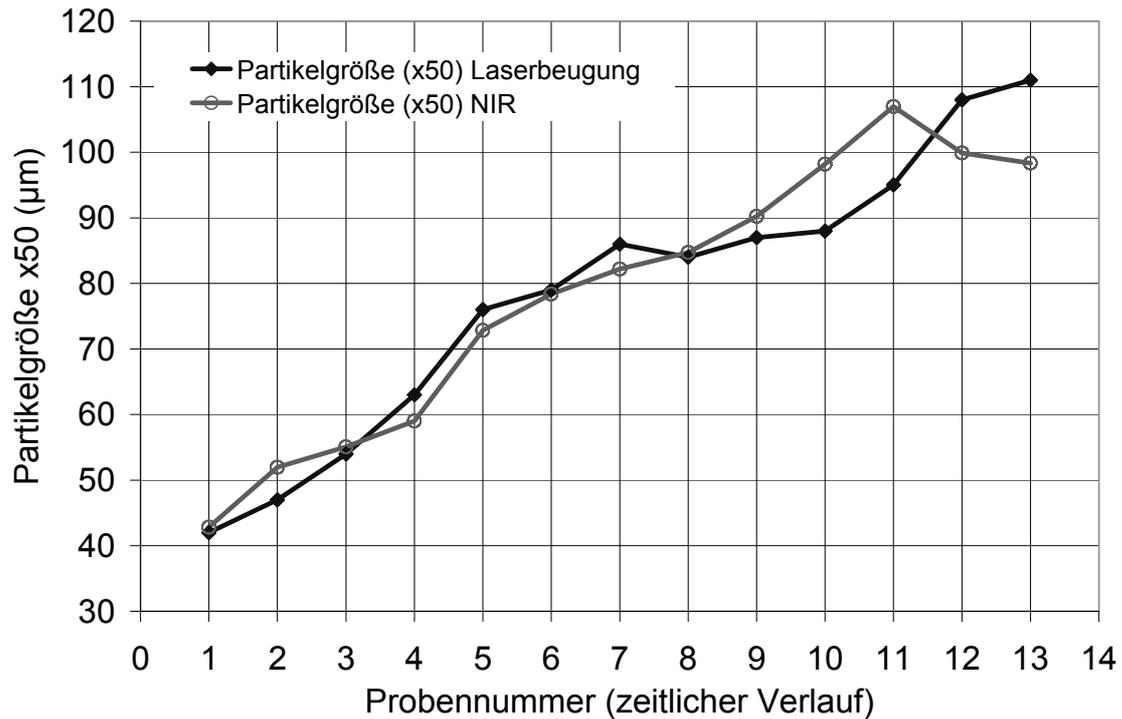


Abb. C.4.2-3 Modell F1: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz

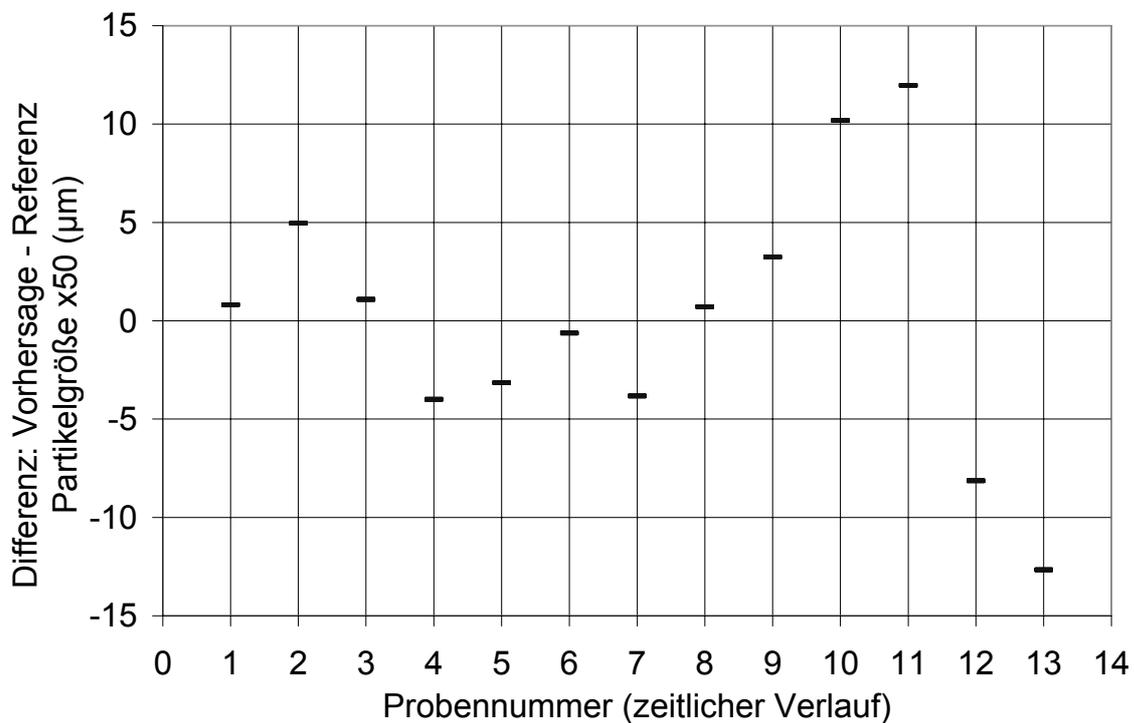


Abb. C.4.2-4 Modell F1: Residuenplot

Die Differenzen zwischen Vorhersage und Referenz (Abb. C.4.2-3, Abb. C.4.2-4) liegen innerhalb von $\pm 14 \mu\text{m}$. Dieses Ergebnis ist auch so zu erwarten, da der SEP

rund 7 μm beträgt. Statistisch betrachtet sollten demnach 95 % der Vorhersagen im Bereich von ± 2 SEP Werten liegen.

C.4.3. Vorhersage der Partikelgröße im VIS bei Messanordnung (OOP)

Die Vorhersage der Partikelgröße ($\times 50$) im VIS bei der Online-Messanordnung (OMP) ist mit einem Vorhersagefehler (SEP) von 7 μm möglich (siehe Modell F1, Kapitel C.4.2). Im folgenden ist zu überprüfen, wie sich die Partikelgröße im VIS bei der Online-Messanordnung (OOP) vorhersagen lässt.

Zuerst wurden die notwendigen Spektren und die dazugehörigen Referenzwerte aufgenommen. Dazu wurden im Verlauf der Wirbelschichtgranulation der Rezeptur 1 alle 10 Minuten 5 Spektren mit der Online-Messanordnung (OMP) aufgenommen. Es ergaben sich dadurch 65 Spektren. Die für die Bestimmung des Referenzwertes der Partikelgröße notwendigen Proben wurden gleichzeitig mit einer Probenziehvorrückung (siehe: Abb. B.6.4-4) entnommen und mit der Laserbeugung (siehe: B.5) vermessen.

Da die Spektren mit bloßem Auge nicht auswertbar sind, ist eine Regressionsberechnung notwendig, um einen möglichen funktionalen Zusammenhang zwischen Spektrendaten und gemessenen Referenzmesswerten erkennen zu können.

C.4.3.1. Ergebnisse: Regressionsberechnungen der Partikelgröße bei Messanordnung (OOP) im VIS

Messgröße:					x50				
Messanordnung:					OOP, Online ohne Probenpräseniter				
Spektrometer:					Corona, Zeiss, VIS				
x50 Varianz					41-100 µm				
Rezeptur:					1				
Spektrenanzahl:					65				
Spektren pro Referenz:					5				
Regression					PLS1				
Validierung					Cross				
Nr.	Spektrum (nm)	Spektrenart	Vorbeh.	PCs	SEP	R	Slope	Offset	Bias
G1	600-850	Refl.	keine	3	6,93	0,945	0,91	6,9	0,11
Validierung					Test Set				
G1 TS	600-850	Refl.	keine	3	7,6	0,953	1,06	-2,7	1,73

Tabelle C.4.3-1 Regressionsberechnungen der Partikelgröße im VIS, Messanordnung (OOP)

Für Modell G1 und G1TS (Tabelle C.4.3-1) werden die Beurteilungsparameter (r , Slope, Offset, Bias) als gut definiert (siehe: B.9).

C.4.3.2. Diskussion: Regressionsberechnungen der Partikelgröße bei Messanordnung (OOP) im VIS

Bei Modell G1 und G1TS (Tabelle C.4.3-1) ist die Vorhersage der mittleren Partikelgröße (x50) mit einem SEP von annähernd 7 µm möglich.

Beim Vergleich der Cross-Validierung (Modell F1) mit der Test-Set-Validierung (Modell F1TS) ergeben sich für den SEP keine wesentlichen Unterschiede. Mit beiden Validierungsmethoden wird ein Vorhersagefehler von annähernd 7 µm erhalten. Somit wird der Vorhersagefehler (SEP) sowohl von der Cross- als auch der Test-Set-Validierung bestätigt.

Messanordnung (OMP) zeigt mit einem SEP von rund 7 µm keinen Vorteil gegenüber Messanordnung (OOP), bei der ebenfalls ein SEP von rund 7 µm ermittelt wird. Die Partikelgröße lässt sich deshalb ohne den Probenpräseniter (siehe B.6.4.4) genauso gut vorhersagen.

C.4.3.3. Graphische Darstellung der Vorhersage der Partikelgröße von Regressionsmodell G1

In Abb. C.4.3-1, Abb. C.4.3-2 und Abb. C.4.3-3 sind die Diagramme: „Vorhersage gegen Referenz“, „Zeitlicher Verlauf der Vorhersage“ und der „Residuenplot“ dargestellt.

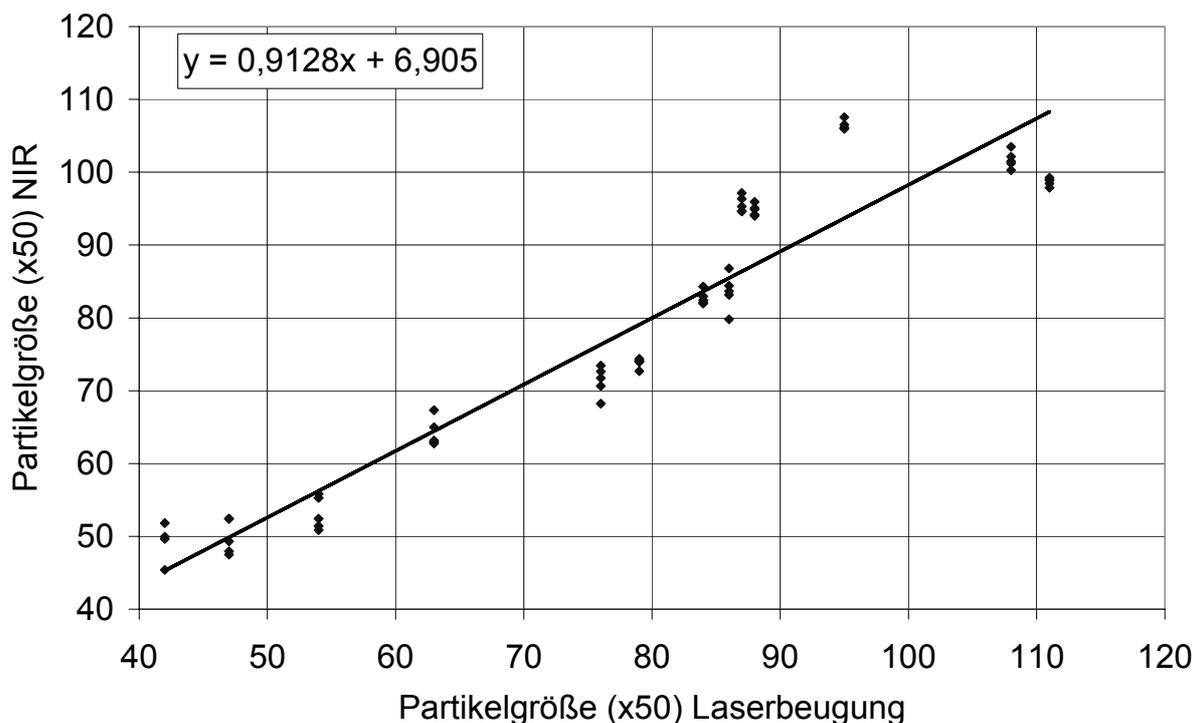


Abb. C.4.3-1 Modell G1 Vorhersage gegen Referenz

Die Parameter der Ausgleichsgerade werden als gut definiert (siehe B.9). Zur Beurteilung des Ausmaßes der einzelnen Abweichungen zwischen Vorhersage und Referenz dienen Abb. C.4.3-2 und Abb. C.4.3-3.

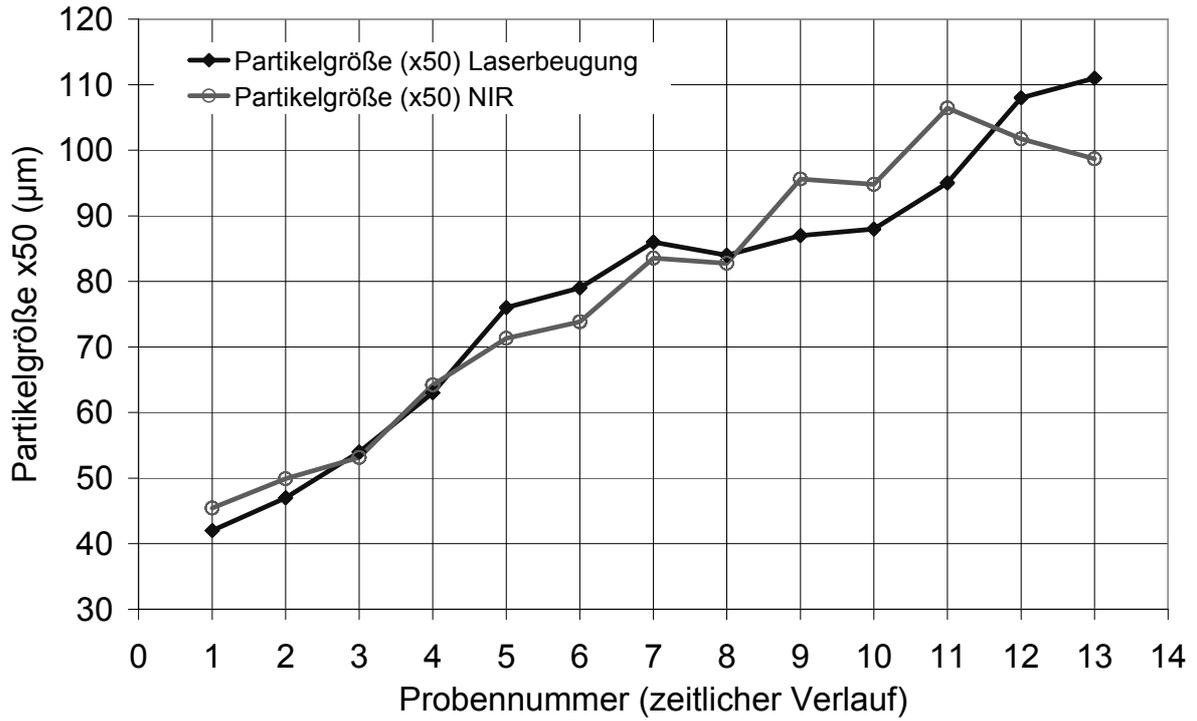


Abb. C.4.3-2 Modell G1: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz

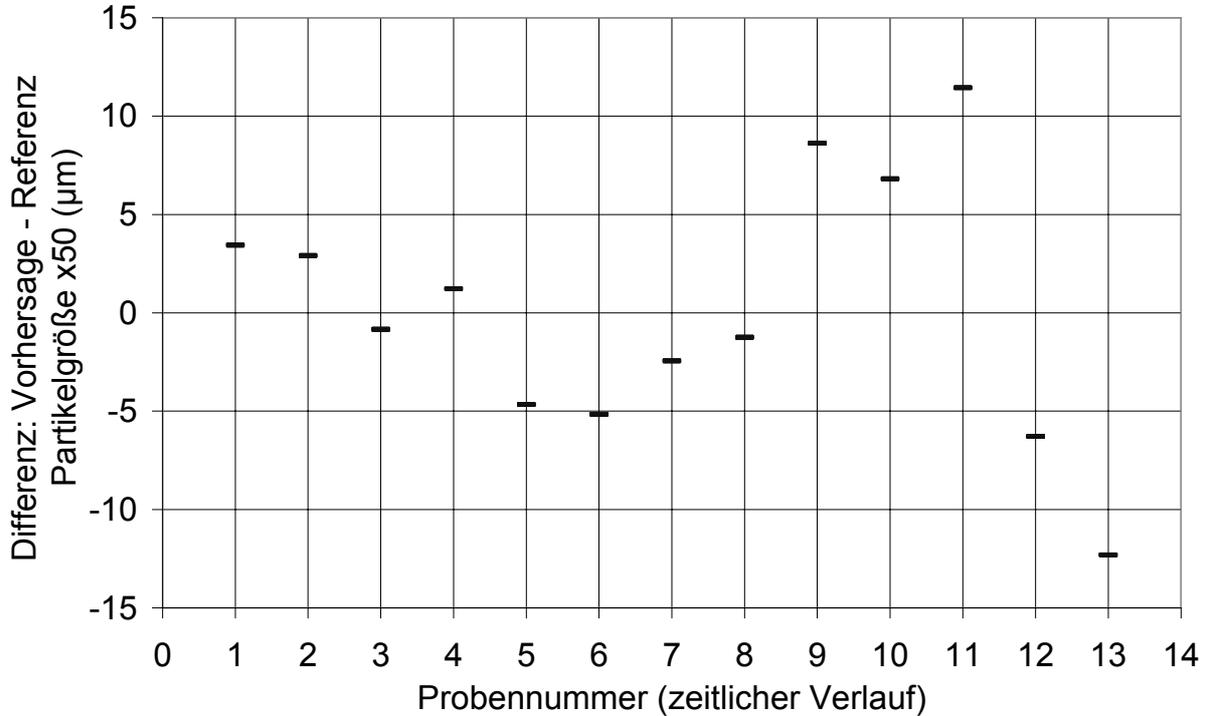


Abb. C.4.3-3 Modell G1: Residuenplot

Wie Abb. C.4.3-2 und Abb. C.4.3-3 entnommen werden kann, liegen die Differenzen zwischen Vorhersage und Referenz innerhalb von $\pm 14 \mu\text{m}$. Dieses Ergebnis ist auch so zu erwarten, da der SEP rund $7 \mu\text{m}$ beträgt. Statistisch betrachtet sollten demnach 95 % der Vorhersagen im Bereich von ± 2 SEP Werten liegen.

C.4.4. Zusammenfassung: Vorhersage der Partikelgröße

Für den Vergleich der Vorhersage der Partikelgröße ($\times 50$) mit den verschiedenen Messanordnungen dient Tabelle C.4.4-1. Der Fehler der Vorhersage ist als SEP angegeben (siehe Kapitel B.9.2.2).

Modell Nr.	Verwendete		Regression	SEP
	Wellenlängen	Messanordnung		
D1	1000-1100	EZ	PLS/ 4 PC	4,0 μm
E1	1000-1100	OMP	PLS/ 5 PC	5,4 μm
F1	600-850	OMP	PLS/ 3 PC	7,3 μm
G1	600-850	OOP	PLS/ 3 PC	6,9 μm

Tabelle C.4.4-1 Zusammenfassung der Vorhersage der Partikelgröße

Mit der Externen-Messanordnung (EZ) (Tabelle C.4.4-1) ist im Bereich von 1000-1100 nm mit einem SEP von $4 \mu\text{m}$ (Modell D1) die beste Vorhersage der mittleren Partikelgröße möglich. Bei den Online-Messanordnungen wird das beste Ergebnis im Wellenlängenbereich von 1000-1100 nm mit Messanordnung (OMP) mit einem SEP von $5,4 \mu\text{m}$ erhalten (Modell E1). Die Modelle F1 und G1, die im Bereich von 600-850 nm erstellt wurden ergeben mit einem SEP von jeweils rund $7 \mu\text{m}$ etwas schlechtere Vorhersagen als bei 1000-1100 nm. Allerdings werden im Bereich von 600-850 nm nur 3 Hauptkomponenten, von 1000-1100 nm 5 Hauptkomponenten für die Regression benötigt. Dies ist auf den geringen Einfluss des Wassers im Bereich von 600-850 nm zurückzuführen, der im Gegensatz zur Regression bei 1000-1100 nm nicht mehr ausgeglichen werden muss.

Die Ergebnisse decken sich mit den von Goebel [5] ermittelten Werten, der die Partikelgröße in der Wirbelschicht mit einem SEP von $5 \mu\text{m}$ vorhersagen konnte.

C.5. MESSUNG DER PARTIKULÄREN POROSITÄT VON GRANULATEN MIT DER QUECKSILBERPOROSIMETRIE

C.5.1. Vermessung von porenfreien Glasgranulaten bei verschiedenen Partikelgrößen

Bei pharmazeutischen Granulaten befinden sich Hohlräume in den Partikeln (Intraporen => Partikelporosität) und Hohlräume zwischen den einzelnen Partikeln (Interporen => Zwischenraumporosität) (siehe Kapitel: B.11). Da sich die Größe des Hohlraums zwischen den Partikeln durch Stampfungen verändern lässt (Stampfvolumen), ist die Zwischenraumporosität kein konstanter, aussagekräftiger Parameter zur Charakterisierung von Granulaten. Dagegen ist die Partikelporosität eine konstante Größe. Auf Grundlage der Quecksilberporosimetrie sollte daher eine Messmethode entwickelt werden, mit der man die Partikelporosität messen kann. Als Modell wurden porenfreie Glasgranulate unterschiedlicher Größe (siehe Kapitel: B.1) verwendet um festzustellen, in welchem Ausmaß Hohlräume zwischen den Partikeln von der Quecksilberporosimetrie erfasst werden.

C.5.1.1. Ergebnisse:

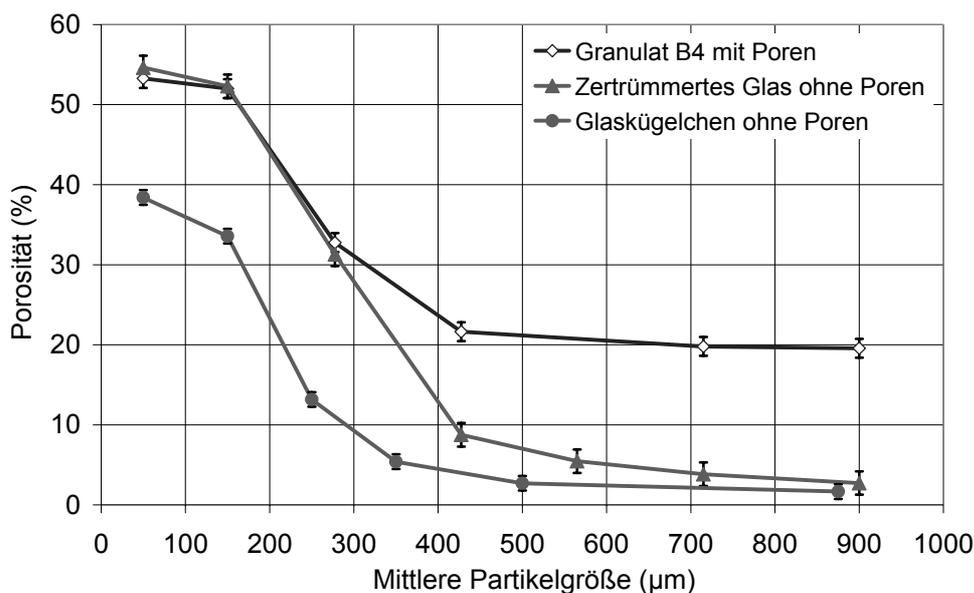


Abb. C.5.1-1 Quecksilberporosimetrie: Gemessene Porositätswerte von Granulaten unterschiedlicher Partikelgröße: Granulat B4, Glaskügelchen, zertrümmertes Glas

Das Granulat B4, zertrümmerte Glas und die Glaskügelchen (Abb. C.5.1-1) weisen bei Partikelgrößen $< 200 \mu\text{m}$ eine Porositäten $> 30 \%$ auf. Bei Partikelgrößen $> 600 \mu\text{m}$ besitzt das zertrümmerte Glas und die Glaskügelchen Porositäten $< 5\%$, wogegen beim Granulat B4 bei Partikelgrößen $> 600 \mu\text{m}$ Porositäten von ca. 20% gemessen werden (siehe: Abb. C.5.1-1, Tabelle C.5.1-1, Tabelle C.5.1-2, Tabelle C.5.1-3).

Korngröße n-klasse (μm)	Mittlere Korngröße (μm)	Porosität (%) Messung 1	Porosität (%) Messung 2	Porosität (%) Messung 3	Mittelwert Porosität (%)	Standard Abw. (%)
0-100	50	54,1	52,6	53,1	53,3	0,8
100-200	150	51,9	51,7	52,4	52,0	0,4
200-355	277,5	34,3	31,5	32,5	32,8	1,4
355-500	427,5	21,3	21,5	22,1	21,6	0,4
630-800	715	20,3	19,5	19,6	19,8	0,4
800-1000	900	19,4	19,6	19,7	19,6	0,2
					Mittelwert:	0,6

Tabelle C.5.1-1 Granulat B4: gemessene Quecksilberporositätswerte bei verschiedenen Partikelgrößen (Rohdaten)

Korngröße n-klasse (μm)	Mittlere Korngröße (μm)	Porosität % Messung 1	Porosität % Messung 2	Porosität % Messung 3	Mittelwert Porosität (%)	Standard Abw. (%)
0-50	50	38,6	37,8	38,8	38,4	0,5
100-200	150	32,9	34,2	33,6	33,6	0,7
200-300	250	12,8	12,9	13,8	13,2	0,6
300-400	350	5,6	4,8	5,8	5,4	0,5
400-600	500	3,1	2,4	2,6	2,7	0,4
750-1000	875	1,6	1,8	1,6	1,7	0,1
					Mittelwert:	0,5

Tabelle C.5.1-2 Glaskügelchen: gemessene Quecksilberporositätswerte bei verschiedenen Partikelgrößen (Rohdaten)

Korngröße n-klasse (μm)	Mittlere Korngröße (μm)	Porosität % Messung 1	Porosität % Messung 2	Porosität % Messung 3	Mittelwert Porosität (%)	Standard Abw. (%)
0-100	50	55,3	54,1	54,5	54,6	0,6
100-200	150	53,5	51,3	52,1	52,3	1,1
200-355	277,5	34,1	29,3	30,5	31,3	2,5
355-500	427,5	8,6	8,5	9,2	8,8	0,4
500-630	565	5,3	5,5	5,6	5,5	0,2
630-800	715	4,0	3,6	3,9	3,8	0,2
800-1000	900	2,7	2,7	2,8	2,7	0,1
					Mittelwert:	0,7

Tabelle C.5.1-3 Zertrümmertes Glas: gemessene Quecksilberporositätswerte bei verschiedenen Partikelgrößen (Rohdaten)

C.5.1.2. Diskussion: Vermessung von porenfreien Glasgranulaten bei verschiedenen Partikelgrößen

Nach Kepler beträgt die Zwischenraumporosität bei sphärischen Partikeln gleicher Größe in dichtester Kugelpackung 26 % [87]. Da bei porenfreien Glaskügelchen ab einer Partikelgröße von 600 μm Porositätswerte von lediglich 2,7 % gemessen werden (Abb. C.5.1-1), wird ab dieser Partikelgröße der Hohlraum zwischen den Partikeln durch das Quecksilberporosimeter nicht mehr wesentlich erfasst. Dies ist damit zu erklären, dass ab einer Partikelgröße $> 600 \mu\text{m}$ die Poren zwischen den Partikeln (Interporen) so groß sind, dass das Quecksilber schon vor Analysenstart in die Probe intrudiert und die Zwischenräume der Glaskügelchen füllt. Im Druckbereich von ca. 0,1 bis 4000 bar lassen sich zylindrische Poren mit Durchmessern von ca. 100 μm bis 2 nm erfassen [84]. Daraus kann gefolgert werden, dass sphärische Partikel mit einem Durchmesser von über 600 μm , Zwischenraumporen mit einem Durchmesser von mindestens 100 μm aufweisen. Dies soll mit der folgenden Abbildung veranschaulicht werden.

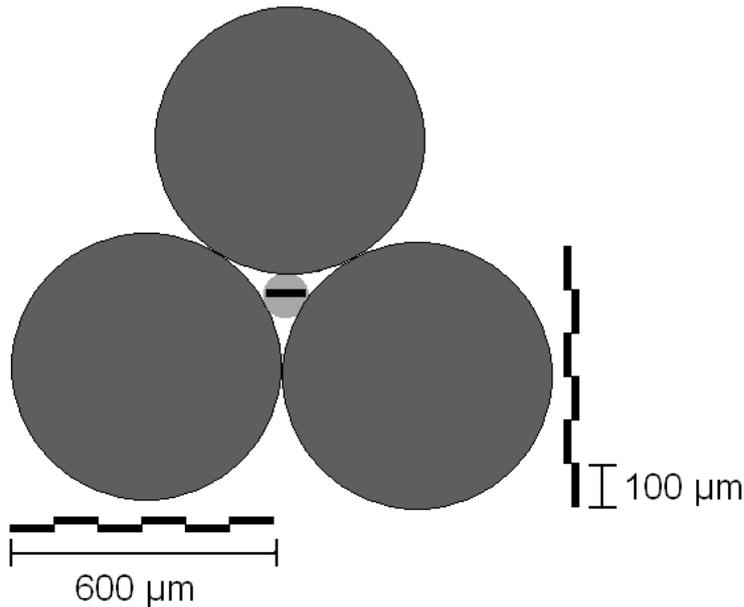


Abb. C.5.1-2 Modell zur Ermittlung der Porengröße der Zwischenraumporen

Folglich kann für Partikel mit 600 µm Durchmesser, die in dichtester Kugelpackung angeordnet sind, eine zylindrische Pore mit 100 µm Durchmesser in die Pore des Zwischenraumes gelegt werden (Abb. C.5.1-2). Da nach Washburn bei den verwendeten Intrusionsdrücken des Quecksilberporosimeters nur zylindrische Poren im Bereich von 2 nm bis 100 µm erfasst werden können [84], werden ab 600 µm Partikeldurchmesser die Poren zwischen den Partikeln nicht erfasst. Dies ist für die Bestimmung der partikulären Porosität von Bedeutung, da ab einer Partikelgröße von über 600 µm nur die Hohlräume in den Partikeln erfasst werden. Demnach wird bei der Vermessung runder Partikel größer als 600 µm automatisch die partikuläre Porosität gemessen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass alle Partikelporen kleiner als 100 µm sein müssen, um sie vollständig mit dem Quecksilberporosimeter erfassen zu können. Gegebenenfalls muss dies durch mikroskopische Aufnahmen überprüft werden.

Das als Modellsubstanz für nicht sphärische Granulate verwendete zertrümmerte Glas zeigt wie die Glaskügelchen ab Partikelgrößen $> 600 \mu\text{m}$ Porositäten $< 5,5 \%$ (Abb. C.5.1-1). Demnach wird ab Partikelgrößen $> 600 \mu\text{m}$ auch hier nahezu vollständig die partikuläre Porosität gemessen. Der Restbetrag der Zwischenraumporosität des zertrümmerten Glases kann bei Verwendung gleicher Korngrößen vom erhaltenen Porositätswert abgezogen werden. Da für Granulat B4

ab Partikelgrößen über 600 μm Porositätswerte von annähernd 20 % gemessen werden, stellt dieser Wert abzüglich der 5,5 % des zertrümmerten Glases die Partikelporosität dar.

Bei porenfreien Glasgranulaten kleiner als 600 μm werden Porositäten von 3 bis 55 % ermittelt (Abb. C.5.1-1). Die Erfassung der interpartikulären Hohlräume ist demnach von der Partikelgröße abhängig. Für Partikelgrößen im Bereich kleiner als 600 μm muss folglich eine andere Methode entwickelt werden, um die partikuläre Porosität zu bestimmen. Diese Methode wird in Kapitel C.5.2 näher vorgestellt.

C.5.2. Bestimmung der Größe der Zwischenraumporen

In Kapitel C.5.1 konnte gezeigt werden, dass die Hohlräume zwischen den Partikeln in Abhängigkeit der Partikelgröße im Bereich von 100-600 μm in unterschiedlichem Ausmaß von der Quecksilberporosimetrie erfasst werden. Folglich ist für diesen Größenbereich eine Methode zu finden, um die partikuläre Porosität auch hier bestimmen zu können.

Nach Schlosser und Westemarck ist bekannt [13, 22], daß sich die interpartikulären sowie die intrapartikulären Hohlräume in unterschiedlichen Bereichen des Porengrößenverteilungsdiagramms zeigen. Dadurch können diese beiden Porentypen voneinander getrennt werden. In Abb. C.5.2-1 und Abb. C.5.2-2 sind die Porengrößenverteilungen der porenfreien Glasgranulate aus Kapitel C.5.1 dargestellt. Mit diesen soll in Abhängigkeit der Partikelgröße der Porengrößenbereich ermittelt werden, bei dem eine Trennung der Interporen von den Intraporen möglich ist.

C.5.2.1. Ergebnisse

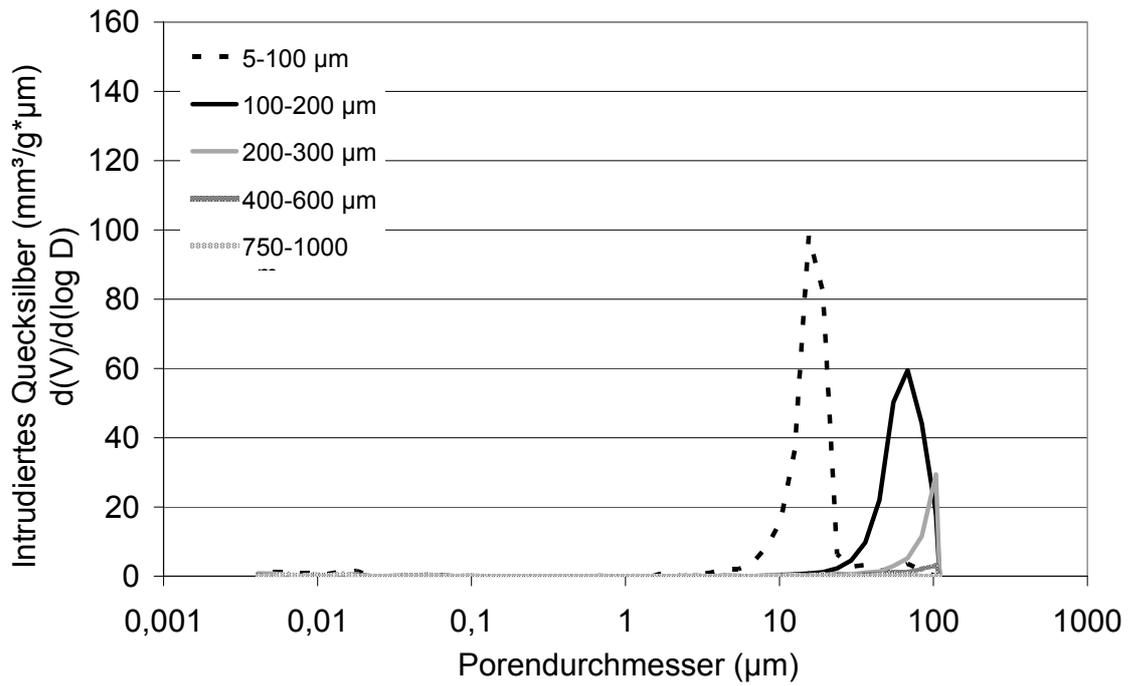


Abb. C.5.2-1 Glaskügelchen: Porengrößenverteilungsdiagramm bei verschiedenen Partikelgrößen

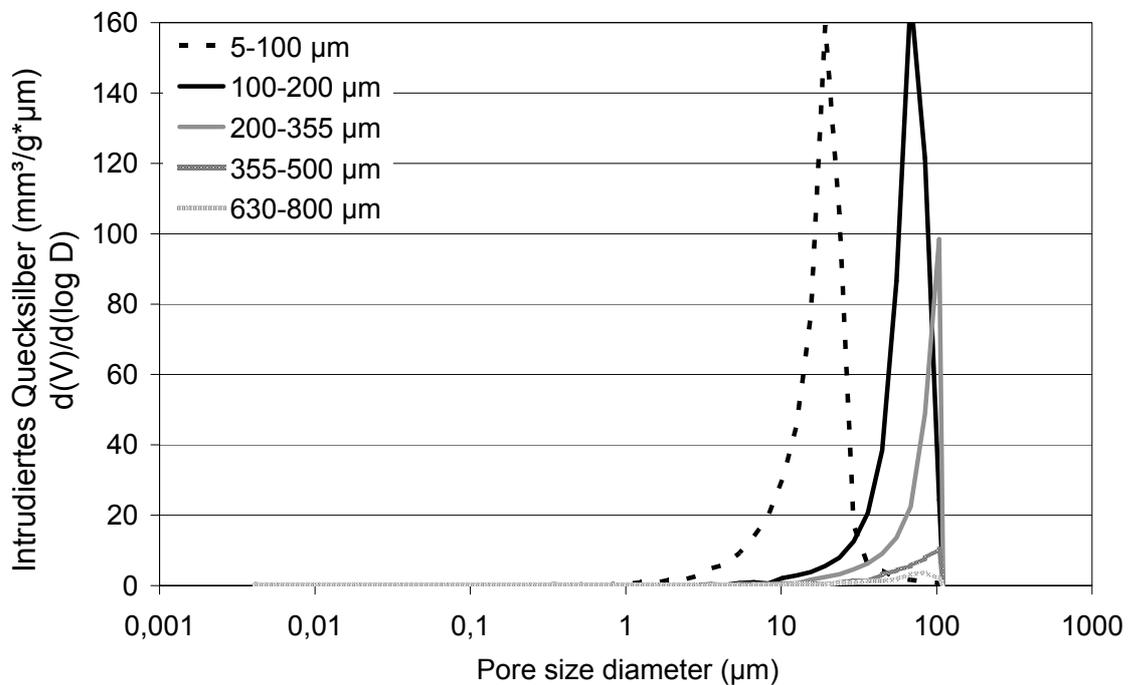


Abb. C.5.2-2 Zertrümmertes Glas: Porengrößenverteilungsdiagramm bei verschiedenen Partikelgrößen

In Abb. C.5.1-1 und Abb. C.5.2-2 ist die intrudierte Menge an Quecksilber pro g Probe pro μm Porengröße gegen die Porengröße der Glasgranulate bei 5 verschiedenen Korngrößenklassen dargestellt. Da die Glasgranulate keine partikuläre Porosität besitzen (siehe Kapitel: B.1), geben die Porendurchmesser die Größe der Zwischenraumporen wieder. Die Kornklassen wurden durch Siebung hergestellt. Die Fläche unter den einzelnen Kurven spiegelt die Größe des Porositätswertes wider. Demnach zeigt die Partikelfraktion von 5-100 μm die größte Porosität und einen mittleren Porendurchmesser von 15 μm . Mit zunehmender Partikelgröße sinkt der Porositätswert (siehe auch: Abb. C.5.1-1) und die mittleren Porendurchmesser verschieben sich in Richtung größerer Durchmesser.

C.5.2.2. Diskussion: Bestimmung der Größe der Poren zwischen den Partikeln bei verschiedenen Partikelgrößen von porenfreien Glasgranulaten mit den Porengrößenverteilungsdiagrammen

Aus den Porengrößenverteilungsdiagrammen (siehe: Abb. C.5.2-1 und Abb. C.5.2-2) kann für jede gemessene Partikelgrößenfraktion die Porengröße der Interporen abgelesen werden bis zu der Quecksilber intrudiert wird. So wird bei der Korngrößenklasse 5-100 μm bei den Glaskügelchen (Abb. C.5.2-1) bis zu einer Porengröße von 5 μm , bei zertrümmertem Glas (Abb. C.5.2-2) bis 3 μm Quecksilber intrudiert. Dagegen wird bei der Korngrößenklasse 100-200 μm bei den Glaskügelchen (Abb. C.5.2-1) Quecksilber bis zu einer Porengröße von 20 μm , bei zertrümmertem Glas (Abb. C.5.2-2) bis 10 μm intrudiert. Demnach besitzen kleinere Partikel kleinere Poren zwischen den Partikeln (Interporen). Die Porengrößenverteilungsdiagramme aus Abb. C.5.2-1 und Abb. C.5.2-2 können nun dafür verwendet werden, in Abhängigkeit der Partikelgröße die Interporen von den Intraporen zu trennen. Dies ist im folgenden Kapitel beschrieben.

C.5.3. Trennung der Zwischenraumporosität von der Partikelporosität

Um eine Trennung der Interporen von den Intraporen vornehmen zu können, wurde ein Granulat (B4) aus Laktose und 5 % PVP hergestellt. Die Porengrößenverteilung des mit 16 % Wasser granulierten und getrockneten Granulates wurde mittels Quecksilber-Porosimetrie ermittelt. Erst bei höheren Drücken werden die partikulären

Poren mit Quecksilber gefüllt. Folglich sollte das Porengrößenverteilungsdiagramm von Granulat (B4) zwei Peaks in unterschiedlichen Porengrößenbereichen aufweisen.

C.5.3.1. Ergebnisse

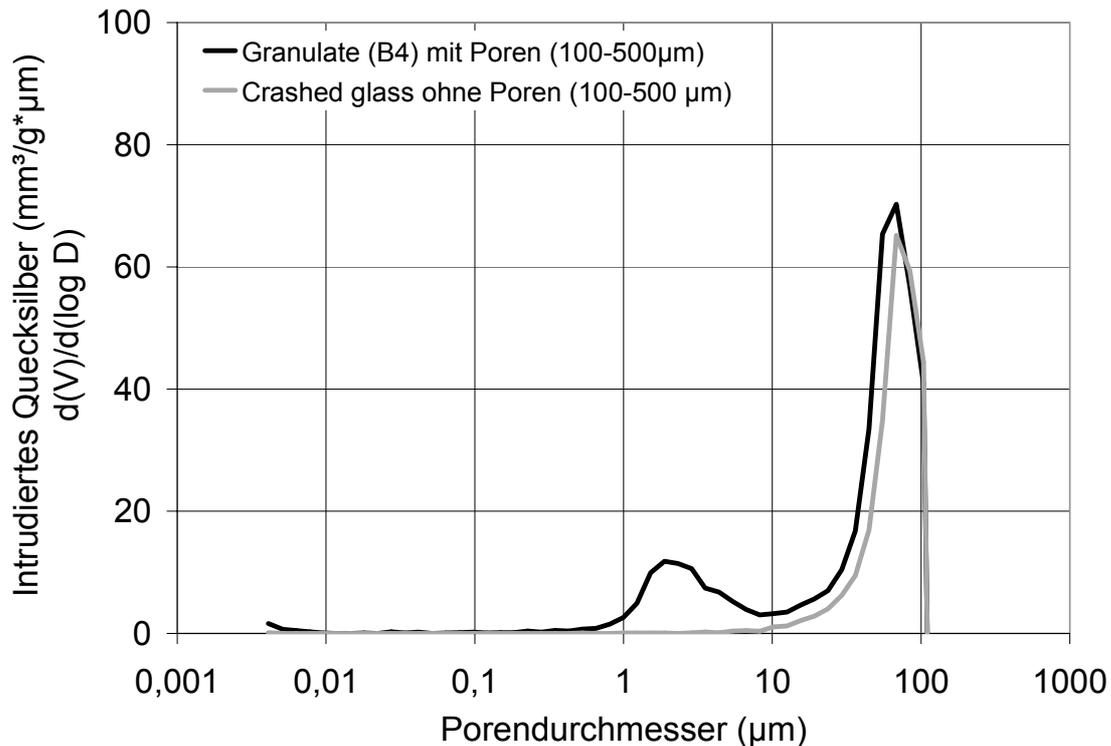


Abb. C.5.3-1 Trennung der Partikelporosität von der Zwischenraumporosität im Porengrößenverteilungsdiagramm

Abb. C.5.3-1 zeigt die bei der Messung erhaltenen Porengrößenverteilungsdiagramme des Laktose-Granulates (B4) und des porenfreien Granulats aus zertrümmertem Glas. Die zwei erhaltenen Peaks sind deutlich zu erkennen, getrennt von einem Minimum bei ca. 10 μm .

C.5.3.2. Diskussion: Trennung der Zwischenraumporosität von der Partikelporosität mittels der Porengrößenverteilungsdiagramme

Da sich im Porengrößenverteilungsdiagramm (Abb. C.5.3-1) sowohl bei Granulat (B4) als auch bei dem zertrümmerten Glas im Bereich von 10 bis 100 μm ein nahezu gleich großer Peak zeigt, kann davon ausgegangen werden, dass in

diesem Bereich der Hohlraum zwischen den Partikeln vom Quecksilber erfasst wird. Folglich handelt es sich beim Peak von Granulat (B4) von 1 µm bis 10 µm um die Partikelporen. Die Partikelporosität ergibt sich dann durch:

$$\text{Porosität}_{\text{Partikulär}} [\%] = \frac{V_{\text{HgIntrusion, D=10 µm bis 2nm}}}{V_{\text{Partikel ohne Zwischenraum}}} * 100$$

Gleichung C.5.3-1 Berechnung der partikulären Porosität

Beim porenfreien zertrümmerten Glas findet demnach bei Porengrößen kleiner als 10 µm keine Quecksilberintrusion mehr statt. Das Minimum der Porengrößenverteilung bei 10 µm trennt die Intraporen von den Interporen.

Das Volumen der Partikel ohne Zwischenraum lässt sich über die Quecksilberdifferenzmasse zwischen Blindwertmessung und Probenmessung (siehe Kapitel: B.11) berechnen.

Die Trennung der Interporen von den Intraporen setzt voraus, dass sich die beiden Porentypen in ihrer Größe unterscheiden. Sind die Partikelporen so groß wie die Interporen, so werden diese gleichzeitig vom Quecksilberporosimeter erfasst. Eine Trennung ist dann nicht mehr möglich.

C.5.4. Zusammenfassung: Messung der partikulären Porosität von Granulaten

Die partikuläre Porosität lässt sich in Abhängigkeit der zu vermessenden Partikelgröße der Probe wie folgt bestimmen.

Partikelgröße Granulat	Gemessene Porosität
Größer 600 μm	Partikuläre Porosität
100-600 μm	Partikuläre Porosität und Zwischenraum-Porosität (in unterschiedlichem Ausmaß); Trennung der Partikelporen von den Zwischenraumporen am Minimum der Porengrößenverteilung.

Tabelle C.5.4-1 Abhängigkeit der gemessenen Porosität von der Partikelgröße

Besteht die zu vermessende Probe aus Partikeln, die größer sind als 600 μm , misst man mit dem Quecksilberporosimeter automatisch die Partikelporosität (siehe Kapitel C.5.1.2).

Besteht die zu vermessende Probe aus Partikeln zwischen 100-600 μm , misst man sowohl die partikuläre Porosität als auch die Zwischenraumporosität in unterschiedlichem Ausmaß (siehe Kapitel C.5.1.2). Der erhaltene Messwert muss in diesem Fall um das aus dem Partikelgrößenverteilungsdiagramm zugängliche Zwischenraumvolumen korrigiert werden. Die für die Trennung benötigte Grenz-Porengröße ist von der Partikelgröße der zu vermessenden Probe abhängig und kann wie in Abb. C.5.2-1 und Abb. C.5.2-2 gezeigt, ermittelt werden. Das Porengrößenverteilungsdiagramm weist an dieser Stelle ein Minimum auf.

C.6. HERSTELLUNGSEINFLÜSSE AUF DIE PARTIKULÄRE POROSITÄT VON GRANULATEN

C.6.1. Einfluss der zugegebenen Granulierflüssigkeitsmenge

Da die Porosität von Granulaten Einfluss auf die Härte von Tabletten besitzt [9], sollten die Auswirkungen unterschiedlicher Granulierungsparametern auf die Partikelporosität untersucht werden. Dafür wurde mittels Mischgranulation im Mini-Granulierer in Abhängigkeit der zugegebenen Wassermenge reine Laktose (Granulac 200) granuliert. Zur Messung der partikulären Porosität diente wie in Kapitel C.5 beschrieben die Korngrößenfraktion von 630-800 μm , welche mittels Siebung gewonnen wurde.

Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Mixers betrug 300 U/min, die des Zerhackers 1500 U/min. Die Zugabe der Granulierflüssigkeit erfolgte bei allen Versuchen innerhalb von 5 Minuten tropfenweise über eine Schlauchpumpe mit Kanüle. Die Granulate wurden 1 Minute nachgranuliert. Hergestellt wurden jeweils drei Granulate mit einem maximalem Wassergehalt von 12, 14 und 16 %. Diese wurden getrocknet und deren Porosität ($n=3$) bestimmt (siehe Abb. C.6.1-1, Tabelle C.6.1-1).

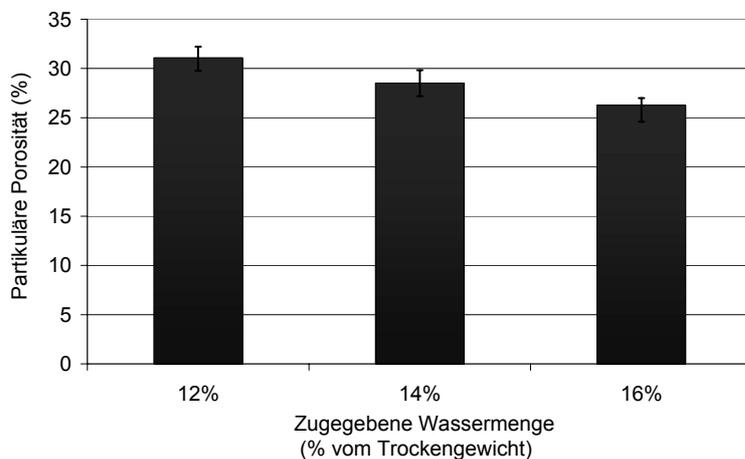


Abb. C.6.1-1 Einfluss der zugegebenen Granulierflüssigkeitsmenge auf die partikuläre Porosität von Granulaten

Zugefügte Menge Wasser (% des Trockengewichts)	Porosität % Messung 1	Porosität % Messung 2	Porosität % Messung 3	Mittelwert	St. Abw.
12%	32,4	32,1	33,2	32,6	0,6
12%	30,6	31,4	31,5	31,2	0,5
12%	29,8	30,3	31,6	30,6	0,9
Mittelwert	30,9	31,3	32,1	31,4	0,7
St.Abw.	1,3	0,9	1,0	1,0	0,2
14%	29,5	29,1	30,1	29,6	0,5
14%	29,0	29,5	28,3	28,9	0,6
14%	26,4	27,6	28,3	27,4	1,0
Mittelwert	28,3	28,7	28,9	28,6	0,7
St.Abw.	1,7	1,0	1,0	1,1	0,2
16%	26,6	27,1	25,5	26,4	0,8
16%	25,5	25,4	26,6	25,8	0,7
16%	26,8	26,2	25,9	26,3	0,5
Mittelwert	26,3	26,2	26,0	26,2	0,6
St.Abw.	0,7	0,9	0,6	0,3	0,2

Tabelle C.6.1-1 Einfluss der zugegebenen Granulierflüssigkeitsmenge auf die partikuläre Porosität von Granulaten

In Abb. C.6.1-1 und Tabelle C.6.1-1 zeigt sich mit Zunahme der Wassermenge von 12 % auf 16 % eine signifikante Abnahme der mittleren Porosität von 31,4 % auf 26,2 % (F-Test ($p = 95\%$)). Durch Variation der maximal zugefügten Menge an Granulierflüssigkeit um 4 % ändert sich die partikuläre Porosität der getrockneten Granulate um ca. 5 %.

C.6.2. Einfluss der Nachgranulationszeit

Um den Einfluss der Nachgranulationszeit auf die partikuläre Porosität zu untersuchen, wurde mittels Mischgranulation im Mini-Granulierer reine Laktose (Granulac 200) mit unterschiedlichen Nachgranulationszeiten mit Wasser granuliert und anschließend im Trockenschrank bei 70°C getrocknet. Zur Messung der

partikulären Porosität diente wie in Kapitel C.5 beschrieben die Korngrößenfraktion von 630-800 μm , welche mittels Siebung gewonnen wurde.

Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Mixers betrug 300 U/min, die des Zerkhackers 1500 U/min. Die Zugabe der Granulierflüssigkeit erfolgte innerhalb von 5 Minuten tropfenweise über eine Schlauchpumpe mit Kanüle. Es wurden jeweils 3 Granulate mit Nachgranulationszeiten von 1 min und 10 min hergestellt und deren Porosität ($n=3$) mit dem Quecksilberporosimeter vermessen (siehe Abb. C.6.2-1, Tabelle C.6.2-1).

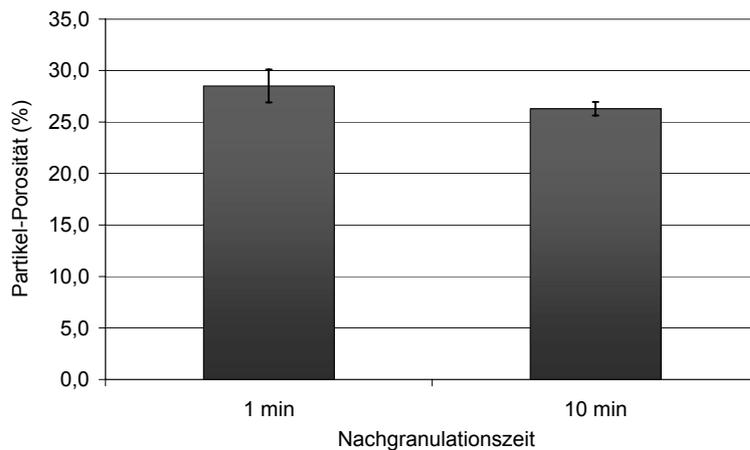


Abb. C.6.2-1 Einfluss der Nachgranulationszeit auf die partikuläre Porosität von Granulaten

Nachgranulationszeit	Porosität % Messung 1	Porosität % Messung 2	Porosität % Messung 3	Mittelwert	St. Abw.
1 min	29,5	29,1	30,5	29,7	0,7
1 min	29,0	29,5	28,9	29,1	0,3
1 min	26,4	27,6	26,1	26,7	0,8
Mittelwert	28,3	28,7	28,5	28,5	0,6
St. Abw.	1,7	1,0	2,2	1,6	0,3
10 min	25,3	25,8	26,3	25,8	0,5
10 min	27,7	27,3	26,1	27,0	0,8
10 min	25,8	26,2	26,1	26,0	0,2
Mittelwert	26,3	26,4	26,2	26,3	0,5
St. Abw.	1,3	0,8	0,1	0,7	0,3

Tabelle C.6.2-1 Einfluss der Nachgranulationszeit auf die partikuläre Porosität von Granulaten

In Abb. C.6.2-1 und Tabelle C.6.2-1 sinkt der mittlere Porositätswert der Granulate von 28,5 % auf 26,3 % bei Erhöhung der Nachgranulationszeit von einer auf zehn Minuten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (F-Test, $p = 95 \%$). Aus theoretischen Sicht scheint es jedoch einleuchtend, dass mit zunehmender Nachgranulationszeit die Granulate stärker verdichtet werden.

C.6.3. Einfluss der Zugabeart der Granulierflüssigkeit

Für die Untersuchung des Einflusses der Zugabeart auf die partikuläre Porosität, wurde durch Mischgranulation im Mini-Granulierer in Abhängigkeit der Zugabearten „Sprühen“ und „Tropfen“ reine Laktose (Granulac 200) mit Wasser granuliert und anschließend getrocknet. Die partikuläre Porosität wurde wie in Kapitel C.5 beschrieben mit der Korngrößenfraktion von 630-800 μm bestimmt.

Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Mischers betrug 300 U/min, die des Zerhackers 1500 U/min. Die Granulierflüssigkeit wurde innerhalb von 5 Minuten, zum einen tropfenweise über eine Schlauchpumpe mit Kanüle und zum anderen als fein dispergierter Sprühstoß mit einem Pflanzensprüher zugegeben. Die Granulate wurden 1 Minute nachgranuliert und anschließend im Trockenschrank bei 70°C getrocknet. Für die Sprüharten „Tropfen“ und „Sprühen“ wurden jeweils 3 Granulaten hergestellt und deren Porosität ($n=3$) bestimmt (siehe Abb. C.6.3-1, Tabelle C.6.3-1).

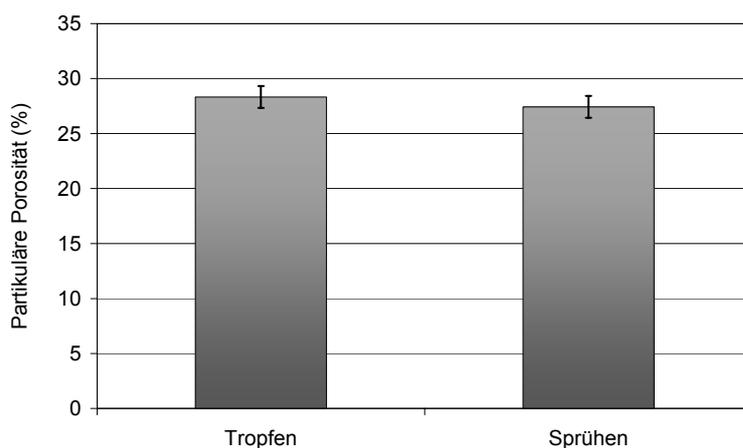


Abb. C.6.3-1 Einfluss der Zugabeart der Granulierflüssigkeit auf die partikuläre Porosität von Granulaten

Zugabeart	Porosität % Messung 1	Porosität % Messung 2	Porosität % Messung 3	Mittelwert	St. Abw.
Tropfen	29,5	29,1	29,9	29,5	0,4
Tropfen	29,0	29,5	28,7	29,1	0,4
Tropfen	26,4	26,8	26,1	26,4	0,4
Mittelwert	28,3	28,5	28,2	28,3	0,4
St. Abw.	1,7	1,5	1,9	1,7	0,0
Sprühen	27,0	26,7	27,7	27,1	0,5
Sprühen	27,7	27,6	26,8	27,4	0,5
Sprühen	28,3	27,5	27,6	27,8	0,4
Mittelwert	27,7	27,3	27,4	27,4	0,5
St. Abw.	0,7	0,5	0,5	0,3	0,0

Tabelle C.6.3-1 Einfluss der Zugabeart der Granulierflüssigkeit auf die partikuläre Porosität von Granulaten

In Abb. C.6.3-1 und Tabelle C.6.3-1 ergeben sich für die Zugabeart „Tropfen“ mit 28,3 % partikulärer Porosität im Vergleich zum „Sprühen“ 27,4 % partikuläre Porosität keine signifikanten Unterschiede (F-Test, $p = 95\%$).

Der Einfluss der Zugabeart ist folglich für das Laktose-Granulat von keiner Bedeutung.

C.6.4. Einfluss der Partikelgröße

Für die Untersuchung des Einflusses der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität, wurde mittels Mischgranulation im Mini-Granulierer (siehe Abb. C.6.4-1) reine Laktose (Granulac 200) mit Wasser granuliert und anschließend im Trockenschrank bei 70°C getrocknet. Es folgte die Fraktionierung des Granulates in die Partikelgrößenklassen 100-200 µm, 200-355 µm, 355-500 µm und 630-800µm mittels Siebung und die Messung der partikulären Porosität mit dem Quecksilberporosimeter.

Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Mischers betrug 300 U/min, die des Zerhackers 1500 U/min. Die Granulierflüssigkeit wurde tropfenweise innerhalb von 5 Minuten über eine Schlauchpumpe mit Kanüle zugegeben. Die Granulate wurden eine Minute

nachgranuliert und anschließend im Trockenschrank bei 70°C getrocknet. Für jede Korngrößenfraktion wurden 3 Granulate hergestellt, von denen die partikuläre Porosität wie in Kapitel C.5 beschrieben durch Trennung der Interporosität von der Intraporosität mit den Porengrößenverteilungsdiagrammen erfolgte.

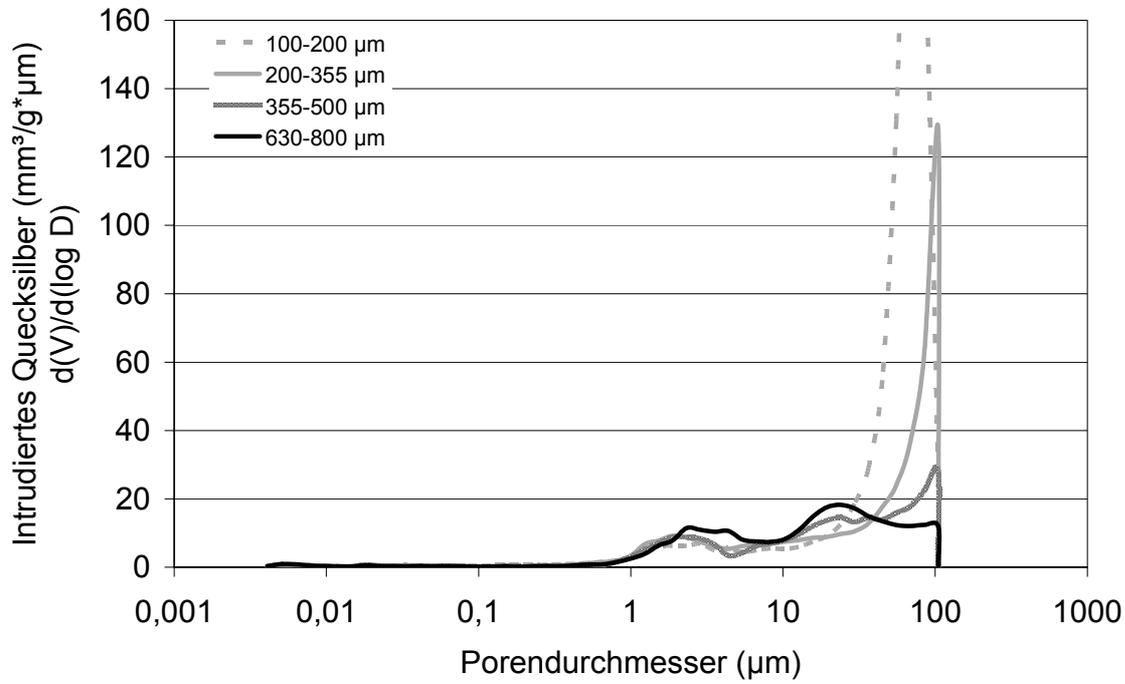


Abb. C.6.4-1 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Laktose Granulaten (Porengrößenverteilungsdiagramm)

In Abb. C.6.4-1 spiegeln die Flächen unter den Kurven von 2 nm bis 20 µm Porengröße die partikuläre Porosität wider. Demnach ist allein anhand der graphischen Darstellung zu erkennen, dass sich mit Zunahme der Korngröße größere partikuläre Porositäten ergeben. Die Peaks von 100 µm bis 20 µm Porengröße sind auf die Interporen zurückzuführen. Um die einzelnen Kornklassen gleichberechtigt miteinander vergleichen zu können, erfolgte die Trennung der Interporen von den Intraporen bei allen Partikelgrößen bei 20 µm. Die Ergebnisse werden in Abb. C.6.4-2 und Tabelle C.6.4-1 wiedergegeben.

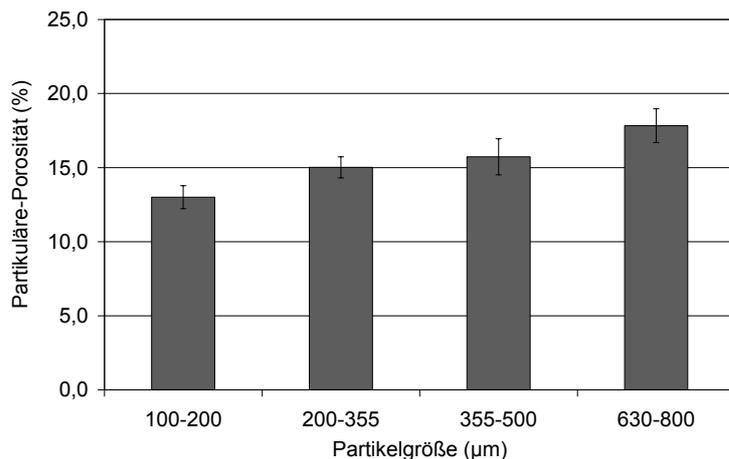


Abb. C.6.4-2 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Granulaten bei Laktose Granulat

Mittlere Partikelgröße (µm)	Granulat 1	Granulat 2	Granulat 3	Mittelwert	St. Abw.
100-200	13,7	13,1	12,2	13,0	0,8
200-355	15,8	14,4	14,8	15,0	0,7
355-500	15,9	16,9	14,4	15,7	1,2
630-800	16,7	18,9	17,9	17,8	1,1

Tabelle C.6.4-1 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Granulaten bei Laktose Granulat

Wie in Abb. C.6.4-2 und Tabelle C.6.4-1 ersichtlich, nimmt mit zunehmender Korngröße die partikuläre Porosität der Granulate zu. Für die Korngrößenklasse 630-800 µm wird eine um rund 5 % höhere Porosität als bei der 100-200 µm Fraktion ermittelt.

Für Granulat B4 welches aus Laktose und 5 % PVP besteht wurde der gleiche Versuch erneut durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abb. C.6.4-4 und Abb. C.6.5-1 dargestellt.

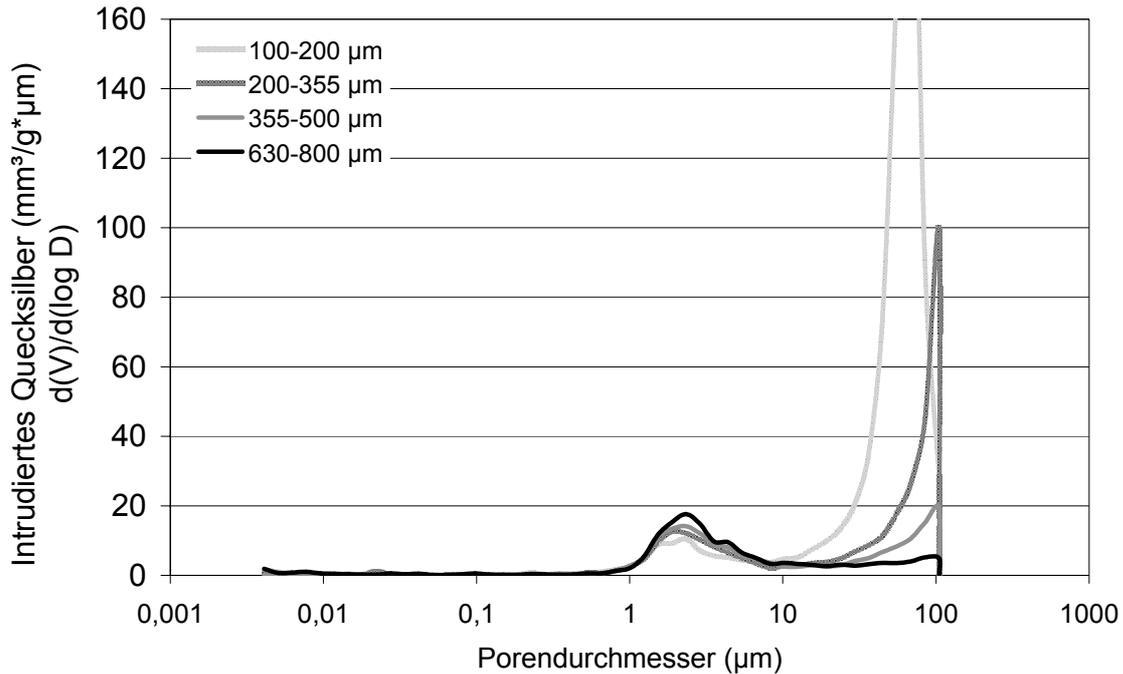


Abb. C.6.4-3 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Granulaten bei Laktose, PVP Granulat B4 (Porengrößenverteilungsdiagramm)

In Abb. C.6.4-3 spiegeln die Flächen unter den Kurven von 2 nm bis 20 µm Porengröße die partikuläre Porosität wider. Demnach ist auch bei Granulat B4 allein anhand der graphischen Darstellung zu erkennen, dass sich mit Zunahme der Korngröße größere partikuläre Porositäten ergeben. Die Peaks von 100 µm bis 10 µm Porengröße sind auf die Interporen zurückzuführen. Für den Vergleich der einzelnen Kornklassen wurden die Interporen von den Intraporen bei 10 µm getrennt. Die Ergebnisse der partikulären Porositäten werden in Abb. C.6.4-4 und Tabelle C.6.4-2 dargestellt.

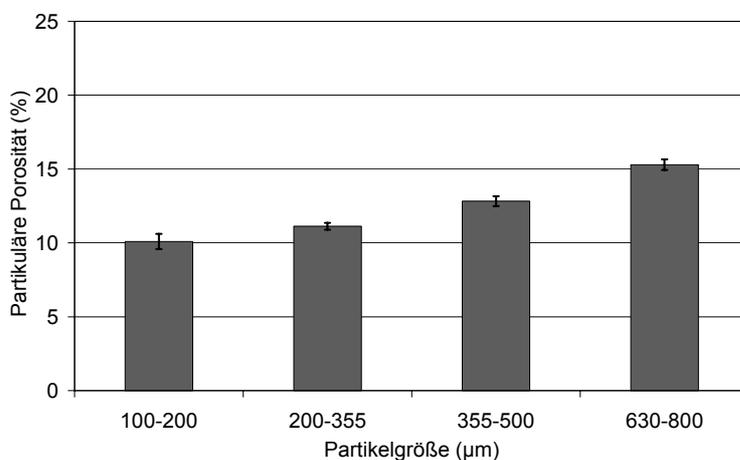


Abb. C.6.4-4 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Granulaten

Mittlere Partikelgröße (μm)	Granulat 1	Granulat 2	Granulat 3	Mittelwert	St. Abw.
100-200	10,8	9,9	9,6	10,1	0,5
200-355	11,2	10,8	11,3	11,1	0,2
355-500	12,6	13,3	12,6	12,8	0,3
630-800	15,1	15,8	15,0	15,3	0,4

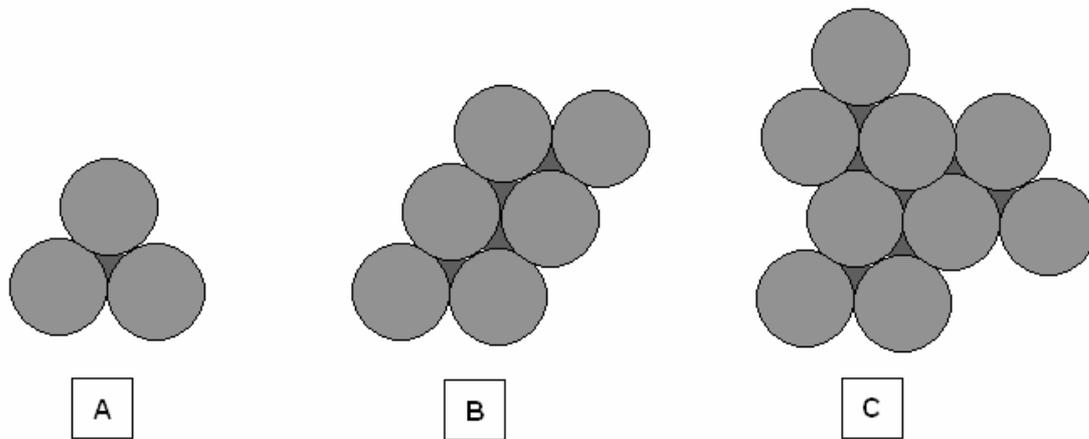
Tabelle C.6.4-2 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Granulaten bei Laktose, PVP Granulat

Nach Abb. C.6.5-1 und Tabelle C.6.4-1 wird mit Zunahme der Partikelgröße eine Zunahme der partikulären Porosität beobachtet. Dabei ermittelt man für die Korngrößenklasse 630-800 μm eine um rund 5 % höhere Porosität als bei der 100-200 μm Fraktion.

Im Vergleich zur reinen Laktose zeigt die mit PVP granulierte Laktose kleinere partikuläre Porendurchmesser. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Mattson und Nyström, die mit Zunahme des PVP Gehaltes kleinere Porendurchmesser erhielten [10].

C.6.5. Theoretische Überlegungen zum Einfluss der Partikelgröße auf die Partikelporosität

Ob sich die Zunahme der partikulären Porosität mit steigender Partikelgröße (Kapitel C.6.4) auch theoretisch bestätigen lässt, sollte mittels Abb. C.6.5-1 geklärt werden.



PARTIKEL -->	A	B (2 x A)	C (3 x A)
Hohlraumvolumen	1 mm ³	4 mm ³	7 mm ³
Gesamtvolumen	100 mm ³	200 mm ³	300 mm ³
Porosität	1%	2%	2,30%

Abb. C.6.5-1 Modell zur Abhängigkeit der Partikelgröße von der Porosität für ideales Partikelwachstum

In Abb. C.6.5-1 wird die partikuläre Porosität in Abhängigkeit der Partikelgröße bei idealem Partikelwachstum betrachtet. Für Partikel A wurde ein Gesamtvolumen von 100 mm³ und ein Hohlraum zwischen den Partikeln von 1 mm³ definiert. Demnach ergibt sich für Partikel A eine Porosität von 1 % (siehe Gleichung B.11.1-1). Bei Partikel B, welches aus 2 Partikeln A aufgebaut ist, werden dementsprechend 2 % Porosität ermittelt. Für Partikel C welcher aus 3 Partikeln A aufgebaut ist liegt die Porosität bei 2,3 %.

Anhand des Modells aus Abb. C.6.5-1 können die Messergebnisse aus Kapitel C.6.4 bestätigt werden. Demnach ist bei größeren Partikeln eine größere partikuläre Porosität zu erwarten.

C.6.6. Zusammenfassung: Herstellungseinflüsse auf die Partikelporosität von Granulaten

Durch Variation der maximal zugegebenen Granulationsflüssigkeit Wasser um bis zu 4 %, wurde für Laktose ein Unterschied in der partikulären Porosität von 5 % gemessen. Die Granulatporositäten lagen bei 26 bis 31 %.

Durch Variation der Nachgranulationszeit von 1 bis 10 Minuten, wurde für Laktose ein Unterschied in der Porosität von 26,3 auf 28,6 % gemessen, der jedoch nicht signifikant war.

Durch Veränderung der Zugabeart von „Tropfen“ auf „Sprühen“, konnte für Laktose ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Durch Verwendung unterschiedlicher Korngrößenklassen reiner Laktose ergaben sich signifikante Unterschiede in der partikulären Porosität von 5 %.

Bezüglich der reproduzierbaren Herstellung der Granulate muss der maximal zugegebene Wassergehalt und die Partikelgröße konstant gehalten werden. Unterschiede im Wassergehalt der Ausgangssubstanzen führen deshalb zu unterschiedlichen maximalen Wassergehalten bei der Granulation und somit zu unterschiedlichen Granulatporositäten. Folglich ist die Online-Überwachung des Wassergehaltes neben der Verfolgung des Trocknungsverlaufs auch für die Einstellung eines reproduzierbaren maximalen Wassergehaltes während der Granulation sinnvoll.

D. ZUSAMMENFASSUNG

D.1. ONLINE-ÜBERWACHUNG DER GRANULATEIGENSCHAFTEN WASSERGEHALT UND PARTIKELGRÖÖE MIT DER NIR-VIS-SPEKTROSKOPIE IN DER WIRBELSCHICHT

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden die Granulateigenschaften Feuchte und mittlere Partikelgröße online mit der NIR-VIS-Spektroskopie überwacht. Dabei wurden zwei Online-Messanordnungen (OMP, OOP) am Wirbelschichtgerät getestet und miteinander verglichen.

Der Wassergehalt ließ sich im Wellenlängenbereich von 1400-1500 nm bei der Online-Messanordnung (OMP) mit einem Vorhersagefehler (SEP) von 1,1 % Wassergehalt vorhersagen. Im Vergleich zur externen Messanordnung (EZ), mit der ein Vorhersagefehler (SEP) von 0,5 % Wassergehalt ermittelt wurde, zeigt die Online-Messanordnung (OMP) damit schlechtere Ergebnisse. Die Online-Messanordnung (OOP) zeigt mit einem Vorhersagefehler (SEP) von 0,9 % Wassergehalt ebenfalls bessere Ergebnisse als Messanordnung (OMP). Folglich werden durch Vermessung der Proben außerhalb des Prozessbehälters bessere Ergebnisse erzielt als bei den Online-Messungen innerhalb des Prozessbehälters. Da die Probe nach externer Messung wieder dem Prozess zugeführt werden muss, ist diese Art der Messung für den automatischen Betrieb schwieriger umzusetzen als es für Messanordnung (OMP und OOP) der Fall ist.

Für die Bestimmung der mittleren Partikelgröße (x_{50}) wurde neben dem Wellenlängenbereich des NIR auch der des VIS getestet. Die Partikelgröße ließ sich im Wellenlängenbereich von 1000-1100 nm bei der Online-Messanordnung (OMP) mit einem Vorhersagefehler (SEP) von 5 μm vorhersagen. Mit der externen Messanordnung (EZ) ergaben sich mit einem SEP von 4 μm etwas bessere Vorhersagen als bei Messanordnung (OMP). Im Wellenlängenbereich von 600-850 nm konnte mit einem SEP von 7 μm keine bessere Vorhersage erzielt werden als im Wellenlängenbereich von 1000-1100 nm.

D.2. UNTERSUCHUNGEN ZUR POROSITÄT VON GRANULATEN

Im zweiten Teil der Arbeit sollte die Möglichkeit der Messung der partikulären Porosität von Granulaten mit der Quecksilberporosimetrie untersucht werden. In weiteren Versuchen wurde der Einfluss von Herstellungsparametern auf die Partikelporosität von Laktose Granulaten untersucht.

Es wurde herausgefunden, dass die partikuläre Porosität von Granulaten in Abhängigkeit der Partikelgröße unterschiedlich bestimmt werden muss. Demnach wird bei Partikelgrößen größer als 600 μm die partikuläre Porosität automatisch mit dem Quecksilberporosimeter gemessen, da sich bei dieser Korngröße das Quecksilber schon vor der Messung um die Partikel lagert. Bei Partikelgrößen kleiner als 600 μm werden dagegen Interporen und Intraporen vom Quecksilberporosimeter erfasst. Für die Ermittlung der partikulären Porosität muss für diese Korngrößen eine Trennung der Interporen von den Intraporen erfolgen. Dies ist mit den Porengrößenverteilungsdiagrammen möglich. Voraussetzung dafür ist, dass die Partikelporen der Granulate kleiner sind als die Zwischenraumporen. In diesem Fall zeigen sich die beiden Porentypen in zwei getrennten Bereichen des Porengrößenverteilungsdiagramms. Die Trennung der Zwischenraumporen von den Partikelporen kann am Minimum der Porengrößenverteilungskurve erfolgen und dadurch die partikuläre Porosität bestimmt werden.

Bei der Untersuchung des Einflusses der Herstellungsparameter auf die partikuläre Porosität von Granulaten hat die maximal zugegebene Granulationsflüssigkeitsmenge sowie die Partikelgröße einen signifikanten Einfluss auf die partikuläre Porosität. In beiden Fällen wurde ein Unterschied von 5 % Partikelporosität gemessen.

Bezüglich der reproduzierbaren Herstellung der Granulate muss der maximal zugegebene Wassergehalt und die Partikelgröße konstant gehalten werden. Unterschiede im Wassergehalt der Ausgangssubstanzen führen zu unterschiedlichen maximalen Wassergehalten bei der Granulation und somit zu unterschiedlichen Granulatporositäten. Folglich ist die Online-Überwachung des Wassergehaltes neben der Verfolgung des Trocknungsverlaufs auch für die Einstellung eines reproduzierbaren maximalen Wassergehaltes während der Granulation sinnvoll.

E. ANHANG

E.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
µm	Mikrometer
Abb.	Abbildung
Bias	systematischer Fehler
et al.	et alii [lateinisch] und andere
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
min.	Minute
MN/m ²	Mega Newton pro Quadratmeter
NIRS	Nahinfrarot Spektroskopie
nm	Nanometer
	y- Achsenschnittpunkt der Regressionsgerade im Diagramm Vorhersage
Offset	gegen Referenz
PAT	Process Analytical Technology
PC´s	Principal Components, Hauptkomponentenanzahl
PLS	Partial Least Squares Regression = Kleinstquadratregression
PVP	Polyvinylpyrrolidon
r	Korrelationskoeffizient
Rel. St. Abw.	Relative Standard Abweichung
SEC	Standard Error of Calibration = Standardfehler der Kalibrierung
SEP	Standard Error of Prediction = Standardfehler der Vorhersage
	Steigung der Regressionsgerade im Diagramm Vorhersage gegen
Slope	Referenz
St. Abw.	Standardabweichung
U/min	Umdrehungen pro Minute
Vorbeh.	Vorbehandlung der Spektren
x50	Median der Partikelgrößenverteilung

E.2. VERWENDETE SUBSTANZEN

Granulac 200

α - Laktose Monohydrat, Lot: 0452

Meggle GmbH, Deutschland

DiCaFos

Dicalciumphosphat Dihydrat, Charge: A49333A

Chemische Werke Budenheim, Deutschland

Avicel PH 101

Mikrokristalline Cellulose, Lot: 6447C

FMC Biopolymer, USA

C-Pharm Gel

Maisstärke, Lot: 612353952

Cerestar GmbH, Deutschland

Kollidon 30

Polyvinylpyrolidon 30, Charge 6156250950

BASF AG, Deutschland

E.3. VERWENDETE GERÄTE

Wirbelschichtgranulierer:

Hersteller: L.B.Bohle GmbH, Enningerloh, Deutschland

Typ: BFS 15

Trocknungswaage:

Hersteller: Mettler Toledo, Deutschland

Typ: HB 43 Halogen Moisture Analyzer

Laserbeugungsspektrometer:

Hersteller: Sympathec GmbH, Deutschland

Typ: Helos 12 KA/LA

Datenerfassung: Helos-Software, Version: 4.7.2

NIR/VIS Spektrometer:

Hersteller: Bruker Optics GmbH, Deutschland

Typ: Vektor 22/N

Datenerfassung: OPUS Software, Version: NT 3.1

NIR/VIS Spektrometer:

Hersteller: Bühler (heute. Buechi), Deutschland

Typ: NIRVIS

Datenerfassung: Nircal Software, Version: 3.04

NIR/VIS Spektrometer:

Hersteller: Carl Zeiss AG, Deutschland

Typ: Corona

Datenerfassung: Aspect Plus Software, Version: 1.75

Quecksilberporosimeter:

Hersteller: Porotec GmbH, Deutschland

Typ: Pascal 140 und 440

Datenerfassung: Pascal Software, Version 1.03

Mischgranulierer:

Hersteller: L.B. Bohle GmbH, Deutschland

Typ: Bohle Mini Granulierer

Datenerfassung: BMG Software, Version 3.5

E.4. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. B.1.6-1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Glaskügelchen (links) und des zertrümmerten Glases (rechts)	13
Abb. B.3.4-1 Versuchsaufbau: Wirbelschicht.....	16
Abb. B.4.4-1 Versuchsaufbau: Thermogravimetrische Wassergehaltsbestimmung .	18
Abb. B.5.4-1 Versuchsaufbau: Laserbeugung	20
Abb. B.6.2-1 Messprinzip: NIR/VIS-Spektrometer	22
Abb. B.6.4-1 Messanordnung (EZ)	24
Abb. B.6.4-2 Messanordnung (EBr).....	25
Abb. B.6.4-3 Messanordnung (EBu).....	26
Abb. B.6.4-4 Messanordnung (OMP)	27
Abb. B.6.4-5 Messanordnung (OOP).....	28
Abb. B.11.1-1 Porositätstypen	39
Abb. B.11.1-2 Messprinzip der Quecksilberporosimetrie.....	40
Abb. C.1.1-1 Einfluss der Stampfdichte von Laktose (Granulac 200) auf die NIR-Spektren	43
Abb. C.1.1-2 Mehrfachreflexion von Licht in Kapillaren unterschiedlicher Größe	44
Abb. C.1.2-1 Einfluss des Abstandes des NIR-Messkopfes zum Produkt auf die NIR-Spektren	45
Abb. C.1.3-1 Reproduzierbarkeit von 10 Reflexionsspektren bei einmaliger Messkopfpositionierung, Messanordnung (EBr).....	46
Abb. C.1.3-2 Reproduzierbarkeit von 10 Reflexionsspektren bei mehrfacher Messkopfpositionierung, Messanordnung (EBr).....	47
Abb. C.1.4-1 Vergleich der Spektrenreproduzierbarkeit der Messanordnungen (EBr, EBu, EZ).....	48
Abb. C.1.5-1 Vergleich der Spektrenreproduzierbarkeit der Messanordnungen (OMP, OOP, EZ).....	49
Abb. C.2.1-1 Wasser Spektrum 1000-1600 nm	52
Abb. C.2.1-2 PVP Spektrum 1000-1600 nm	53
Abb. C.2.2-1 Reflexionsspektren, Rezeptur 3, Messanordnung (EZ)	54
Abb. C.2.2-2 Vorbehandelte Reflexionsspektren, MSC, Rezeptur 3, Messanordnung (EZ)	55

Abb. C.2.2-3 Vorbehandelte Reflexionsspektren, 2. Ableitung, Rezeptur 3, Messanordnung (EZ).....	55
Abb. C.2.2-4.Modell A8: Vorhersage gegen Referenz.....	62
Abb. C.2.2-5:Modell A-LR2: Vorhersage gegen Referenz.....	62
Abb. C.2.2-6 Modell A8: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 7, Charge 2 von Probennummer 8 bis 36.....	64
Abb. C.2.2-7 Modell A-LR2: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 7, Charge 2 von Probennummer 8 bis 36.....	64
Abb. C.2.2-8Modell A8: Residuenplot (Vorhersage – Referenz)	65
Abb. C.2.2-9Modell A-LR2: Residuenplot (Vorhersage – Referenz).....	65
Abb. C.2.3-1 Modell B1: Vorhersage gegen Referenz:.....	70
Abb. C.2.3-2 Modell B-LR: Vorhersage gegen Referenz:.....	70
Abb. C.2.3-3 Modell B1:Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 18, Charge 2 von Probennummer 19 bis 33.....	72
Abb. C.2.3-4: Modell B-LR: Verlauf von Vorhersage gegen Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 18, Charge 2 von Probennummer 19 bis 33.....	72
Abb. C.2.3-5 Modell B1: Residuenplot (Vorhersage – Referenz)	73
Abb. C.2.3-6 Modell B-LR: Residuenplot (Vorhersage – Referenz).....	73
Abb. C.2.4-1 Modell C1: Vorhersage gegen Referenz:	79
Abb. C.2.4-2 Modell C-LR: Vorhersage gegen Referenz:.....	79
Abb. C.2.4-3 Modell C1:Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 18, Charge 2 von Probennummer 19 bis 33.....	81
Abb. C.2.4-4 Modell C-LR: Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 18, Charge 2 von Probennummer 19 bis 33.....	81
Abb. C.2.4-5 Modell C1: Residuenplot (Vorhersage – Referenz)	82
Abb. C.2.4-6 Modell C-LR: Residuenplot (Vorhersage – Referenz)	82
Abb. C.3.1-1 Spektrum von PVP, 1000-1600 nm	87
Abb. C.3.1-2 Spektrum von Wasser, 1000-1600 nm	88
Abb. C.3.2-1 Spektren Rezeptur 1: Messanordnung (EZ) Vorhersage der Partikelgröße in der Wirbelschicht, 1000-1600 nm.....	90
Abb. C.3.2-2 Zeitlicher Verlauf der mittleren Partikelgröße (x50) von Rezeptur 1 bei Messanordnung (EZ).....	93
Abb. C.3.3-1 Spektren Rezeptur 1: Messanordnung (OMP) Vorhersage der Partikelgröße in der Wirbelschicht, 1000-1600 nm.....	94

Abb. C.3.3-2 Modell E1 Vorhersage gegen Referenz.....	96
Abb. C.3.3-3 Modell E1: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz: Charge 1 von Probennummer 1 bis 16, Charge 2 von Probennummer 17 bis 31	97
Abb. C.3.3-4 Modell E1: Residuenplot.....	97
Abb. C.4.1-1 Transmissionsspektrum einer 10 % igen PVP-Lösung, 400-1000 nm.	99
Abb. C.4.2-1 Spektren Rezeptur 1: Messanordnung (OMP), 400-1000 nm	100
Abb. C.4.2-2 Modell F1 Vorhersage gegen Referenz.....	102
Abb. C.4.2-3 Modell F1: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz	103
Abb. C.4.2-4 Modell F1: Residuenplot.....	103
Abb. C.4.3-1 Modell G1 Vorhersage gegen Referenz	106
Abb. C.4.3-2 Modell G1: Zeitlicher Verlauf von Vorhersage und Referenz.....	107
Abb. C.4.3-3 Modell G1: Residuenplot	107
Abb. C.5.1-1 Quecksilberporosimetrie: Gemessene Porositätswerte von Granulaten unterschiedlicher Partikelgröße: Granulat B4, Glaskügelchen, zertrümmertes Glas	109
Abb. C.5.1-2 Modell zur Ermittlung der Porengröße der Zwischenraumporen	112
Abb. C.5.2-1 Glaskügelchen: Porengrößenverteilungsdiagramm bei verschiedenen Partikelgrößen	114
Abb. C.5.2-2 Zertrümmertes Glas: Porengrößenverteilungsdiagramm bei verschiedenen Partikelgrößen.....	114
Abb. C.5.3-1 Trennung der Partikelporosität von der Zwischenraumporosität im Porengrößenverteilungsdiagramm	116
Abb. C.6.1-1 Einfluss der zugegebenen Granulierflüssigkeitsmenge auf die partikuläre Porosität von Granulaten	119
Abb. C.6.2-1 Einfluss der Nachgranulationszeit auf die partikuläre Porosität von Granulaten.....	121
Abb. C.6.3-1 Einfluss der Zugabeart der Granulierflüssigkeit auf die partikuläre Porosität von Granulaten.....	122
Abb. C.6.4-1 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Laktose Granulaten (Porengrößenverteilungsdiagramm)	124
Abb. C.6.4-2 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Granulaten bei Laktose Granulat	125
Abb. C.6.4-3 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Granulaten bei Laktose, PVP Granulat B4 (Porengrößenverteilungsdiagramm)	126

Abb. C.6.4-4 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Granulaten	126
Abb. C.6.5-1 Modell zur Abhängigkeit der Partikelgröße von der Porosität für ideales Partikelwachstum	128

E.5. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle C.2.2-1 Regressionsmodelle, Messanordnung (EZ)	58
Tabelle C.2.3-1 Regressionsmodelle, Messanordnung (OMP)	68
Tabelle C.2.3-2 Vorhersage des Wassergehaltes bei Messanordnung (OMP) mit Modell B1 mit der Test Set Validierung	75
Tabelle C.2.4-1 Regressionsmodelle, Messanordnung (OOP)	77
Tabelle C.2.4-2 Vorhersage des Wassergehaltes bei Messanordnung (OOP) mit Modell C1 mit der Test Set Validierung	84
Tabelle C.2.5-1 Zusammenfassung der Vorhersage des Wassergehaltes	85
Tabelle C.3.2-1 Regressionsberechnungen der Partikelgröße im NIR, Messanordnung (EZ)	91
Tabelle C.3.3-1 Regressionsberechnungen der Partikelgröße im NIR, Messanordnung (OMP)	95
Tabelle C.4.2-1 Regressionsberechnungen der Partikelgröße im VIS, Messanordnung (OMP)	101
Tabelle C.4.3-1 Regressionsberechnungen der Partikelgröße im VIS, Messanordnung (OOP)	105
Tabelle C.4.4-1 Zusammenfassung der Vorhersage der Partikelgröße	108
Tabelle C.5.1-1 Granulat B4: gemessene Quecksilberporositätswerte bei verschiedenen Partikelgrößen (Rohdaten)	110
Tabelle C.5.1-2 Glaskügelchen: gemessene Quecksilberporositätswerte bei verschiedenen Partikelgrößen (Rohdaten)	110
Tabelle C.5.1-3 Zertrümmertes Glas: gemessene Quecksilberporositätswerte bei verschiedenen Partikelgrößen (Rohdaten)	111
Tabelle C.5.4-1 Abhängigkeit der gemessenen Porosität von der Partikelgröße	118
Tabelle C.6.1-1 Einfluss der zugegebenen Granulierflüssigkeitsmenge auf die partikuläre Porosität von Granulaten	120
Tabelle C.6.2-1 Einfluss der Nachgranulationszeit auf die partikuläre Porosität von Granulaten	121
Tabelle C.6.3-1 Einfluss der Zugabeart der Granulierflüssigkeit auf die partikuläre Porosität von Granulaten	123

Tabelle C.6.4-1 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Granulaten bei Laktose Granulat	125
Tabelle C.6.4-2 Einfluss der Partikelgröße auf die partikuläre Porosität von Granulaten bei Laktose, PVP Granulat	127

F. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Food and Drug Administration and others: *Guidance for Industry, PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*. Internet PDF Dokument, 2004, URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf> [Stand 08 03 2007]
- [2] List K., Steffens K.-J.: *Überwachung und Steuerung von Granulationsprozessen mit Hilfe der Nah-Infrarot-Spektroskopie*. Pharm Ind 1996 58: 347-353
- [3] Frake P, Greenhalgh D, Grierson SM and others: *Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy*. International Journal of Pharmaceutics 1997 151: 75-80
- [4] Radtke G: *Herstellung von Retardmatrixpellets durch Direktpelletierung mit der wäßrigen Polymerdispersion Eudragit RS30D in der Wirbelschicht unter NIR In-Prozeß-Kontrolle*. Dissertation, Heinrich Heine Universität Düsseldorf 1997
- [5] Goebel SG, Steffens KJ: *Online-messung der Produktfeuchte und Korngröße in der Wirbelschicht mit der Nah-Infrarot-Spektroskopie*. Pharm Ind 1998 60: 889-895
- [6] Storz E: *Untersuchung funktioneller Parameter pharmazeutischer Hilfsstoffe mittels Nahinfrarotspektroskopie*. Dissertation, Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn 2003
- [7] Bauer, Frömming, Führer: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. 2003
- [8] Juppo AM: *Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets*. International Journal of Pharmaceutics 1996 127: 95-102
- [9] Berggren J, Alderborn G: *Effect of drying rate on porosity and tableting behaviour of cellulose pellets*. International Journal of Pharmaceutics 2001 227: 81-96
- [10] Mattsson S, Nystrom C: *The use of mercury porosimetry in assessing the effect of different binders on the pore structure and bonding properties of tablets*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2001 52: 237-247
- [11] Schiermeier S, Schmidt PC: *Fast disperisble ibuprofen tablets*. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2002 15: 295-305

-
- [12] Thomas MA, Coleman NJ: *Characterization of a gel-derived silica intended for use as a reference material*. Colloids and Surfaces A-Physicochemical and Engineering Aspects 2001 187: 123-130
- [13] Schlosser AT: *Herstellung und Prüfung silifizierter Hilfsstoffe für die Direkttablettierung*. Dissertation, Universität Leipzig 2004
- [14] Vertommen J, Rombaut P, Kinget R: *Internal and external structure of pellets made in a rotary processor*. International Journal of Pharmaceutics 1998 161: 225-236
- [15] Rigby SP, Fletcher RS, Raistrick JH and others: *Characterisation of porous solids using a synergistic combination of nitrogen sorption, mercury porosimetry, electron microscopy and micro-focus X-ray imaging techniques*. Physical Chemistry Chemical Physics 2002 4: 3467-3481
- [16] Rigby SP, Fletcher RS, Riley SN: *Characterisation of porous solids using integrated nitrogen sorption and mercury porosimetry*. Chemical Engineering Science 2004 59: 41-51
- [17] Szepes A, Kovacs J, Szabone RP: *Use of mercury porosimetry, assisted by nitrogen adsorption in the investigation of the pore structure of tablets*. Acta Pharm Hung 2006 76: 119-125
- [18] Westermarck S, Juppo AM, Koiranen K and others: *Mercury porosimetry of pharmaceutical powders and granules*. Journal of Porous Materials 1998 5: 77-86
- [19] Westermarck S, Juppo AM, Kervinen L and others: *Microcrystalline cellulose and its microstructure in pharmaceutical processing*. Eur J Pharm Biopharm 1999 48: 199-206
- [20] Westermarck S, Juppo AM, Yliruusi J: *Mercury porosimetry of mannitol tablets: effect of scanning speed and moisture*. Pharm Dev Technol 2000 5: 181-188
- [21] Westermarck S: *Mercury porosimetry of microcrystalline cellulose tablets: effect of scanning speed and moisture*. Eur J Pharm Biopharm 2000 50: 319-325
- [22] Westermarck S, Juppo AM, Kervinen L and others: *Pore structure and surface area of mannitol powder, granules and tablets determined with mercury porosimetry and nitrogen adsorption*. Eur J Pharm Biopharm 1998 46: 61-68
- [23] Johansson B, Wikberg M, Ek R and others: *Compression Behavior and Compactability of Microcrystalline Cellulose Pellets in Relationship to Their Pore Structure and Mechanical-Properties*. International Journal of Pharmaceutics 1995 117: 57-73

- [24] Wade A, Weller P: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London 1994 2. Auflage:
- [25] Sucker, Fuchs, Speiser: *Pharmazeutische Technologie*. Georg Thieme Verlag StuttgartNew York; 1991 2. Auflage:
- [26] Schmidt PC, Herzog R: *Calcium Phosphates in Pharmaceutical Tableting* .2. *Comparison of Tableting Properties*. Pharmacy World & Science 1993 15: 116-122
- [27] Srinivasakannan C, Balasubramaniam N: *Particle growth in fluidised bed granulation*. Chemical and Biochemical Engineering Quarterly 2003 17: 201-205
- [28] Seo A, Holm P, Schaefer T: *Effects of droplet size and type of binder on the agglomerate growth mechanisms by melt agglomeration in a fluidised bed*. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2002 16: 95-105
- [29] Zank J, Kind M, Schlunder EU: *Particle growth and droplet deposition in fluidised bed granulation*. Powder Technology 2001 120: 76-81
- [30] Banks M, Aulton ME: *Fluidized-Bed Granulation - A Chronology*. Drug Development and Industrial Pharmacy 1991 17: 1437-1463
- [31] Wang HG, Dyakowski T, Senior P and others: *Modelling of batch fluidised bed drying of pharmaceutical granules*. Chemical Engineering Science 2007 62: 1524-1535
- [32] Walker GM, Bell SEJ, Andrews G and others: *Co-melt fluidised bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in drug bioavailability*. Chemical Engineering Science 2007 62: 451-462
- [33] Boerefijn R, Hounslow MJ: *Studies of fluid bed granulation in an industrial R&D context*. Chemical Engineering Science 2005 60: 3879-3890
- [34] Nienow AW: *Fluidised bed granulation and coating: Applications to materials, agriculture and biotechnology*. Chemical Engineering Communications 1995 139: 233-253
- [35] Dejong JAH: *Tablet Properties As A Function of the Properties of Granules Made in A Fluidized-Bed Process*. Powder Technology 1991 65: 293-303
- [36] Wilson JD, Bechtel DB, Todd TC and others: *Measurement of wheat starch granule size distribution using image analysis and laser diffraction technology*. Cereal Chemistry 2006 83: 259-268
- [37] Hareland GA: *Evaluation of Flour Particle-Size Distribution by Laser Diffraction, Sieve Analysis and Near-Infrared Reflectance Spectroscopy*. Journal of Cereal Science 1994 20: 183-190

-
- [38] Mitchell JP, Nagel MW, Nichols S and others: *Laser diffractometry as a technique for the rapid assessment of aerosol particle size from inhalers*. Journal of Aerosol Medicine-Deposition Clearance and Effects in the Lung 2006 19: 409-433
- [39] Irene Ottilia Cora Rager: *Einsatz der NIR Spektroskopie in der pharmazeutischen Analytik: Charakterisierung von Johanniskraut-Trockenextrakten und Kopplungsmöglichkeiten mit der HPTLC*. 2001 - Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen
- [40] McClure WF: *204 years of near infrared technology: 1800-2003*. Journal of Near Infrared Spectroscopy 2003 11: 487-518
- [41] Blanco M, Villaescusa V: *Use of NIR spectroscopy in the production of modified industrial resins*. Talanta 2007 71: 1333-1338
- [42] Carl R, Gerlach S, Russel C: *The effect of composition on UV-vis-NIR spectra of iron doped glasses in the systems Na₂O/MgO/SiO₂ and Na₂O/MgO/Al₂O₃/SiO₂*. Journal of Non-Crystalline Solids 2007 353: 244-249
- [43] Cen HY, He Y: *Theory and application of near infrared reflectance spectroscopy in determination of food quality*. Trends in Food Science & Technology 2007 18: 72-83
- [44] Chang M, Chu PJ, Xu KX: *Study on noninvasive detection using NIR diffuse reflectance spectrum for monitoring protein content in milk powder*. Spectroscopy and Spectral Analysis 2007 27: 43-45
- [45] Chudnovsky A, Ben-Dor E, Paz E: *Using near infrared spectroscopy for rapid quantification of sediment dust in the indoor environment*. Journal of Near Infrared Spectroscopy 2007 15: 59-70
- [46] Ciurczak EW: *Uses of Near-Infrared Spectroscopy in Pharmaceutical Analysis*. Applied Spectroscopy Reviews 1987 23: 147-163
- [47] Esteban-Diez I, Gonzalez-Saiz JM, Saenz-Gonzalez C and others: *Coffee varietal differentiation based on near infrared spectroscopy*. Talanta 2007 71: 221-229
- [48] Khodabux K, Sophia M, L'Omelette S and others: *Chemical and near-infrared determination of moisture, fat and protein in tuna fishes*. Food Chemistry 2007 102: 669-675
- [49] Kondepati VR, Oszinda T, Heise HM and others: *CH-overtone regions as diagnostic markers for near-infrared spectroscopic diagnosis of primary cancers in human pancreas and colorectal tissue*. Analytical and Bioanalytical Chemistry 2007 387: 1633-1641
- [50] Miyamae Y, Yamakawa Y, Ozaki Y: *Evaluation of physical properties of human hair by diffuse reflectance near-infrared spectroscopy*. Applied Spectroscopy 2007 61: 212-217

- [51] Morisseau KM, Rhodes CT: *Pharmaceutical Uses of Near-Infrared Spectroscopy*. Drug Development and Industrial Pharmacy 1995 21: 1071-1090
- [52] Taylor A, Lloyd J: *Potential of near infrared spectroscopy to quantify boron concentration in treated wood*. Forest Products Journal 2007 57: 116-117
- [53] Wirth R, Dienz M: *NIR-technology - A new approach of thermal processes for packaging of pharmaceutical products*. Pharmazeutische Industrie 2007 69: 234-+
- [54] Yang Y, Soyemi OO, Landry MR and others: *Noninvasive in vivo measurement of venous blood pH during exercise using near-infrared reflectance spectroscopy*. Applied Spectroscopy 2007 61: 223-229
- [55] Andersson M, Folestad S, Gottfries J and others: *Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in line NIR spectrometry and multivariate batch calibration*. Analytical Chemistry 2000 72: 2099-2108
- [56] Blanco M, Alcalá M, González JM and others: *A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: Tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets*. Journal of Pharmaceutical Sciences 2006 95: 2137-2144
- [57] Brulls M, Folestad S, Sparen A and others: *In-situ near-infrared spectroscopy monitoring of the lyophilization process*. Pharmaceutical Research 2003 20: 494-499
- [58] Corti P, Dreassi E, Ceramelli G and others: *Near-Infrared Reflectance Spectroscopy - Applied to Pharmaceutical Quality-Control - Identification and Assay of Cephalosporins*. Analisis 1991 19: 198-204
- [59] Dreassi E, Ceramelli G, Savini L and others: *Application of Near-Infrared Reflectance Analysis to the Integrated Control of Antibiotic Tablet Production*. Analyst 1995 120: 319-323
- [60] Jorgensen AC, Luukkonen P, Rantanen J and others: *Comparison of torque measurements and near-infrared spectroscopy in characterization of a wet granulation process*. Journal of Pharmaceutical Sciences 2004 93: 2232-2243
- [61] Rantanen J, Antikainen O, Mannermaa JP and others: *Use of the near-infrared reflectance method for measurement of moisture content during granulation*. Pharmaceutical Development and Technology 2000 5: 209-217
- [62] White JG: *Online Moisture Detection for A Microwave Vacuum Dryer*. Pharmaceutical Research 1994 11: 728-732
- [63] Kramer K, Ebel S: *Application of NIR reflectance spectroscopy for the identification of pharmaceutical excipients*. Analytica Chimica Acta 2000 420: 155-161

-
- [64] Trafford AD, Jee RD, Moffat AC and others: *A rapid quantitative assay of intact paracetamol tablets by reflectance near-infrared spectroscopy*. Analyst 1999 124: 163-167
- [65] Merckle P, Kovar KA: *Assay of effervescent tablets by near-infrared spectroscopy in transmittance and reflectance mode: acetylsalicylic acid in mono and combination formulations*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 1998 17: 365-374
- [66] O'Neil AJ, Jee RD, Moffat AC: *Measurement of the cumulative particle size distribution of microcrystalline cellulose using near infrared reflectance spectroscopy*. Analyst 1999 124: 33-36
- [67] Otsuka M, Kato F, Matsuda Y: *Determination of indomethacin polymorphic contents by chemometric near-infrared spectroscopy and conventional powder X-ray diffractometry*. Analyst 2001 126: 1578-1582
- [68] Luner PE, Majuru S, Seyer JJ and others: *Quantifying crystalline form composition in binary powder mixtures using near-infrared reflectance spectroscopy*. Pharmaceutical Development and Technology 2000 5: 231-246
- [69] Herkert T.V.: *Evaluierung einer NIR-Methode zur On-line Qualitätssicherung von Pharmazeutika auf der Verpackungsstraße*. Dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen 2001
- [70] Rein H: *NIR-VIS-Spektroskopie*. DAZ 2000 50: 45-58
- [71] Liu YD, Ying Y, Yu HY and others: *Comparison of the HPLC method and FT-NIR analysis for quantification of glucose, fructose, and sucrose in intact apple fruits*. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2006 54: 2810-2815
- [72] Chen JY, Iyo C, Terada F and others: *Effect of multiplicative scatter correction on wavelength selection for near infrared calibration to determine fat content in raw milk*. Journal of Near Infrared Spectroscopy 2002 10: 301-307
- [73] Dahlberg DB, Lee SM, Wenger SJ and others: *Classification of vegetable oils by FT-IR*. Applied Spectroscopy 1997 51: 1118-1124
- [74] Blanco M, Coello J, Iturriaga H and others: *Effect of data preprocessing methods in near-infrared diffuse reflectance spectroscopy for the determination of the active compound in a pharmaceutical preparation*. Applied Spectroscopy 1997 51: 240-246
- [75] Isaksson T, Naes T: *The Effect of Multiplicative Scatter Correction (Msc) and Linearity Improvement in Nir Spectroscopy*. Applied Spectroscopy 1988 42: 1273-1284
- [76] Otto M: *Chemometrie: Statistik und Computereinsatz in der Analytik*. VCH Verlagsgesellschaft 1997

- [77] Martens H, NT: *Partial Least Squares Regression*. John Wiley and Sons Ltd 1989
- [78] Ferreira MMC, Antunes AM, Melgo MS and others: *Chemometrics I: Multivariate calibration, a tutorial*. Quimica Nova 1999 22: 724-731
- [79] Geladi P, Kowalski BR: *Partial Least-Squares Regression - A Tutorial*. Analytica Chimica Acta 1986 185: 1-17
- [80] Camo Company: *The Unscrambler User's guide*. Trondheim, Norwegen 1996
- [81] Schorra R., Gösslb R., Arnoldc K. and others: *Anwendung der Hauptkomponentenanalyse zur Optimierung von Tablettierprozessen*. Pharm Ind 2006 68, Nr.3: 357-362
- [82] Bühler: *NIRVIS Grundkurs*. Bühler AG, ANATEC, jetzt Büchi Labortechnik AG, Schweiz 1998
- [83] Conzen J.P.: *Methodenvalidierung in der quantitativen NIR Spektroskopie*. GIT Labor-Fachzeitschrift 1998 42: 97-102
- [84] Washburn EW: *Note on a Method of Determining the Distribution of Pore Sizes in a Porous Material*. Proc Natl Acad Sci U S A 1921 7: 115-116
- [85] Frake P, Gill I, Luscombe CN and others: *Near-infrared mass median particle size determination of lactose monohydrate, evaluating several chemometric approaches*. Analyst 1998 123: 2043-2046
- [86] Hale, Querry: *Optical constants of water in the 200 nm to 200 μ m wavelength region*. Appl Opt 1973 12: 555-563
- [87] Conway JH, Sloane NJA: *Sphere Packings, Lattices, and Groups* , . New York: Springer-Verlag 1993 2nd ed.: