

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Apothekerin Stefanie Schmitt
aus Heidelberg

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2005

Systematische Rezepturenentwicklung von Tabletten aus Lyophilisaten

-

Grundlage für ein wissenschaftsbasiertes System

Gutachter: Prof. Dr. Gert Fricker
Prof. Dr. Jürgen Reichling

Meiner Familie und Jochen

Das schönste Glück des
denkenden Menschen ist,
das Erforschliche erforscht zu
haben und das Unerforschliche
zu verehren.

Johann Wolfgang von Goethe

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie (Abteilung Pharmazeutische Technologie) der Universität Heidelberg angefertigt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Gert Fricker für das Überlassen des interessanten technologischen Themas. Außerdem für das gute Arbeitsklima am Institut und für das Bemühen (und Gelingen), einen netten und konstruktiven Arbeitskreis zusammenzustellen.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Reichling danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ein ganz besonderes Dankeschön an Dr. Martin Bultmann, weil er rund um die Uhr ansprechbar war und eine Lösung zu auftretenden Problemen wusste.

Danken möchte ich weiterhin:

Thomas Schauer (Firma Abbott, Ludwigshafen) sowie Herrn Prof. Dr. Wolfgang Frieß und Stefanie Schüle (Ludwig-Maximilians-Universität, München) für die röntgendiffraktometrischen Untersuchungen.

Herrn Karl Recht und Karin Lehn (Roche Diagnostics, Mannheim) für elektronenmikroskopische Aufnahmen.

Prof. Dr. Klaus-Jürgen Steffens und Kristina Piskorz (Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn) für die Bestimmung der wahren Dichten

Dr. Karl G. Wagner und Stefanie Christian (Eberhart-Karls-Universität, Tübingen) für die Betreuung bei der Durchführung von Kompressionsversuchen in Tübingen

Meinen Zimmernachbarn Dr. Tilo Schönbrodt und Anne Kunze. Es war schön mit Euch beiden: Konstruktive und lustige Gespräche, eine nette Atmosphäre und zahlreiche Unishopbesuche. Außerdem einen besonderen Dank an Tilo: Dein stetiger Einsatz in Computerangelegenheiten war einmalig.

Allen (ehemaligen) Kollegen für die Kaffeerunden und Tipps in allen Lebenslagen. Endlich weiß ich, welche Marmelade auf Linzertorte muss...

Einen herzlichen Dank auch an alle Freunde außerhalb der Uni. Manchmal war es gut, die Uni und die Arbeit hinter sich zu lassen...

Das größte Dankeschön geht an meine Familie, die mich all die Jahre unterstützt, bestärkt und mir oft den Rücken freigehalten hat. Besonders an meine Mutter, die "Stütze im Hintergrund", die immer ein offenes Ohr und einen vollen Kühlschrank hat. Ebenso an meinen Vater, der diese Arbeit unermüdlich korrigiert hat. Danke Euch beiden!

Last but not least noch ein Dank an Jochen für die schöne Zeit, die wir miteinander verbringen. Ich bin gespannt, was die Zukunft bringt...

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schmitt, S.; Bultmann, J. M.

Compression Properties of Mannitol and Lactose before and after Lyophilization
DPHG Graduate Student Meeting, Frankfurt (2001)

Bultmann, J. M.; Schmitt, S.; Lintz, F. C.

Use of the self learning expert system "AXS" in roller compaction troubleshooting
Proc 4th World Meeting APV/APGI, Florenz (2002), p81f

Schmitt, S.; Bultmann, J. M.

Tablet properties of two lyophilized and native materials
DPHG Graduate Student Meeting, Frankfurt (2002)

Schmitt, S.; Bultmann, J. M.

Tablet properties of native and lyophilized powders as well as binary mixtures
Proc. DPhG Jahrestagung, Würzburg (2003), p87

Zusammenfassung:

Stefanie Schmitt, Apothekerin, Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2005

Systematische Rezepturenentwicklung von Tabletten aus Lyophilisaten - Grundlage für ein wissenschaftliches System

Referent: Prof. Dr. Gert Fricker
Coreferent: Prof. Dr. Jürgen Reichling

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Rezepturenentwicklung von Tabletten aus Lyophilisaten.

Da zunehmend empfindliche Stoffe wie Proteine für die Therapie verschiedener Krankheiten eingesetzt werden, die zudem meistens gefriergetrocknet werden, sollte das Tablettierverhalten dieser Stoffe untersucht werden.

Nach der Lyophilisation ergaben sich Unterschiede bezüglich der Bruchfestigkeit der Tabletten: Die Substanzen zeigten vor allem bei niedrigem Pressdruck eine höhere Bruchfestigkeit als native Materialien. Insgesamt betrachtet ist die Kompressionscharakteristik im Vergleich zu den nativen Substanzen leicht verändert, was auf die größere Oberfläche der Lyophilisate verbunden mit einer kleineren Schüttdichte und einer Stoffumwandlung (kristallin \rightarrow amorph) bei einigen Substanzen durch den Lyophilisationsprozess zurückzuführen ist.

Die Friabilität der Tabletten aus Lyophilisaten ist schon bei niedrigen Pressdrücken deutlich geringer als bei Tabletten aus nativen Substanzen; der Zerfall aller Tabletten - egal bei welchem Pressdruck hergestellt - lag innerhalb der Grenzen, die das Arzneibuch vorgibt.

Somit lassen sich schon bei niedrigen Pressdrücken erfolgreich Lyophilisate zu Tabletten verpressen. Durch eine vorgeschaltete Lyophilisation könnte es somit gelingen, druckempfindliche Stoffe zu verpressen. Des Weiteren bedeuten niedrige Pressdrücke auch eine Schonung der Presswerkzeuge.

Physikalische Mischungen verhalten sich annähernd so wie man es anhand ihrer Mischungsanteile errechnen kann. Mischungen, die schon vor der Lyophilisation zusammengestellt wurden, zeigen einen überadditiven Effekt bei den Bruchfestigkeiten. Die Colyophilisate zeigen auch andere thermische Eigenschaften. Somit wird das Kompressionsverhalten einer Mischung nicht alleine von der quantitativen Zusammensetzung bestimmt.

Durch die Zumischung von konventionellen (nativen) Tablettierhilfsstoffen können einige Nachteile wie das große Schüttvolumen und die Hygroskopizität der reinen Lyophilisate kaschiert werden. Die ermittelten Daten wurden einem neuronalen Netz präsentiert, das einen rechnerischen Zusammenhang zwischen Pressdruck, Bruchfestigkeit, Porosität und Zerfall der Tabletten aufstellen konnte. So lässt sich für bislang unbekannte Mischungsverhältnisse der untersuchten Stoffe z. B. der nötige Pressdruck ermitteln, wenn man eine Sollbruchfestigkeit vorgibt.

Das Modellprotein Lysozym konnte erfolgreich verpresst werden. Es resultieren Tabletten mit einer ausreichenden Bruchfestigkeit, ohne dass Lysozym seine Aktivität verliert.

Letztendlich wurden die ermittelten Daten und Zusammenhänge in einem Expertensystem zusammengefasst, das einen in diesem Gebiet unerfahrenen Anwender bei der Rezepturfindung für Tabletten aus Lyophilisaten unterstützt.

Summary:

Stefanie Schmitt, pharmacist, oral examination: 03.02.2005

Systematic development of tablet formulations from lyophilized material - foundation of a knowledge-based system

Supervisor: Prof. Dr. Gert Fricker
Co-Supervisor: Prof. Dr. Jürgen Reichling

The present work deals with the production of tablets from lyophilized material. The number of sensitive drugs that are used in pharmacotherapy grows daily. In most cases these drugs are lyophilized. Therefore the tableting behaviour of these substances should be studied.

After lyophilization there were differences in crushing strength: At low compression pressure substances had increased crushing strength compared with native ones. The compression behaviour is slightly different because of the great surface and little bulk density of the lyophilized material. Also some substances transformed from crystalline into amorphous state after freeze-drying.

The friability of tablets from freeze-dried substances is lower than this of native ones. Disintegration of all tablets - produced at every studied compression pressure - met Ph. Eur. requirements.

Even at low compression pressures it's possible to produce tablets from lyophilized substances. Freeze-drying before tableting could be successful in producing tablets from material that is sensitive to pressure.

Physical mixtures prepared after lyophilization showed same properties as calculated from the single substances. Mixtures that were composed before freeze-drying exhibited significantly increased crushing strength compared with mixtures that were blended after lyophilization. Even these colyophilized substances had different thermal properties. So compression properties didn't depend only on quantitative composition, but also on the time when blending occurs.

After adding excipients commonly used for tableting some disadvantages of lyophilized materials like great bulk density and hygroscopicity were suppressed. The data was presented to a neuronal network, which was able to find a correlation between compression pressure, crushing strength, porosity and dissolution of the tablets. So one can obtain information for unknown mixtures of the studied substances about necessary compression pressure to produce a tablet of defined crushing strength.

It was successful to produce tablets from the model protein lysozyme. After tableting the substance showed sufficient crushing strength and no loss of activity.

All data was collected in a knowledge-based system that helps an inexperienced user in the development of a formulation of tablets from freeze-dried material.

Inhaltsübersicht

1	Einleitung	1
1.1	Lyophilisation	1
1.1.1	Einführung.....	1
1.1.2	Ziel.....	2
1.1.3	Theoretische Grundlagen	3
1.1.4	Ablauf der Lyophilisation.....	5
1.1.5	Hilfsstoffe	7
1.1.6	Probleme.....	9
1.2	Verpressen / Verdichten	10
1.2.1	Allgemeines über Tabletten	10
1.2.2	Verdichtungs Vorgänge.....	10
1.2.3	Beschreibung des Verdichtungsverhaltens von Pulvern	12
1.2.4	Zusammenhang zwischen Bruchfestigkeit und Verdichtung	16
1.2.5	Anforderungen an Tabletten	16
1.2.6	Verpressen von Pulvermischungen.....	17
1.3	Neuronale Netze.....	23
1.3.1	Was ist ein Neuronales Netz?.....	23
1.3.2	Funktionsweise des Gehirns.....	24
1.3.3	Aufbau und Funktionsweise eines künstlichen Neuronalen Netzes	24
1.4	Expertensysteme	27
1.4.1	Grundidee eines Expertensystems	27
1.4.2	Aufbau eines Expertensystems.....	28
1.4.3	Wissensbasierte Systeme in der Pharmazie	29
1.4.4	Das Galenische Entwicklungs-System Heidelberg (GSH)	30
1.4.5	Das wissensbasierte System AXS	30
1.4.6	Das wissensbasierte System InSilico MAX	31
2	Ziel der Arbeit.....	33
3	Material und Methoden.....	37
3.1	Verwendete Substanzen.....	37
3.2	Verwendete Geräte.....	38
3.3	Herstellen der Lösungen	39
3.4	Prüfung der hergestellten Lösungen	39
3.4.1	DSC-Untersuchungen	39
3.4.2	pH.....	41
3.5	Herstellung der Lyophilisate.....	41
3.6	Prüfung der erhaltenen Lyophilisate.....	43
3.7	Herstellung der Pulver	44
3.8	Prüfung der erhaltenen Pulver	44
3.8.1	Wahre Dichte	44
3.8.2	Differential Scanning Calorimetry.....	46
3.8.3	Feuchtegehalt	49
3.8.4	Einfluss der Lagerung.....	51
3.9	Herstellung der Tabletten.....	55
3.10	Prüfung der Tabletten	57
3.10.1	Relative Dichte.....	57
3.10.2	Bruchfestigkeit	58
3.10.3	Zerfall.....	59
3.10.4	Friabilität	59
3.10.5	Elektronenmikroskopische Aufnahmen	59
3.10.6	Röntgendiffraktometrische Untersuchung	59
3.11	Arbeiten mit dem Neuronalen Netz	60
3.11.1	Zumischung von konventionellen Tablettierhilfsstoffen zu Lyophilisaten.....	60
3.11.2	Durchführung der Versuche mit Mischungen aus Lyophilisat und Tablettierhilfsstoff	61
3.11.3	Auswertung der Versuche mit Mischungen aus Lyophilisat und Tablettierhilfsstoff ...	61
3.12	Aktivitätsbestimmung von Lysozym	62

3.12.1	Bioassay	62
3.12.2	Stabilität der Micrococcus-Suspension	64
3.13	Arbeiten mit dem Expertensystem	64
4	Ergebnisse	67
4.1	Verpressen der nativen und lyophilisierten Pulver.....	67
4.1.1	Veränderung der Bruchfestigkeiten mit steigendem Pressdruck verschiedener nativer Substanzen	67
4.1.2	Veränderung der relativen Dichte verschiedener nativer Substanzen mit steigendem Pressdruck	71
4.1.3	Bezug zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit.....	74
4.1.4	Zusammenfassung des Kompressionsverhaltens von nativen Pulvern.....	76
4.1.5	Veränderung der Bruchfestigkeiten mit steigendem Pressdruck verschiedener lyophilisierter Substanzen	78
4.1.6	Veränderung der relativen Dichte mit steigendem Pressdruck verschiedener lyophilisierter Substanzen	83
4.1.7	Bezug zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit.....	85
4.1.8	Zusammenfassung des Kompressionsverhaltens von lyophilisierten Substanzen	86
4.2	Einfluss eines Schmiermittels auf das Kompressionsverhalten	88
4.2.1	Einfluss von Magnesium-Stearat auf die Bruchfestigkeit der Tabletten aus nativen und lyophilisierten Substanzen	89
4.2.2	Einfluss von Magnesium-Stearat auf die Verdichtung von nativen und lyophilisierten Substanzen	91
4.2.3	Beziehung zwischen Bruchfestigkeit und relativer Dichte mit einem Zusatz an Magnesium-Stearat	93
4.2.4	Zusammenfassung des Kompressionsverhalten von nativen und lyophilisierten Pulvern mit Magnesium-Stearat-Zusatz	93
4.3	Kompressionsverhalten von binären Pulvermischungen	95
4.3.1	Kompressionsverhalten binärer Mischungen nativer Substanzen	95
4.3.2	Kompressionsverhalten binärer physikalischer Mischungen lyophilisierter Substanzen.....	102
4.3.3	Kompressionsverhalten binärer Mischungen lyophilisierter Substanzen, die schon vor der Gefriertrocknung gemischt wurden	108
4.4	Abrieb der Tabletten	120
4.4.1	Abrieb von Tabletten aus nativen bzw. lyophilisierten Substanzen (jeweils mit und ohne Magnesium-Stearat)	120
4.5	Zerfall der Tabletten.....	122
4.5.1	Zerfall von Tabletten aus nativen Substanzen (mit und ohne Magnesium-Stearat)	122
4.5.2	Zerfall von Tabletten aus lyophilisierten Substanzen (mit und ohne Magnesium-Stearat).....	123
4.6	Mischungen aus Lyophilisat und Tablettierhilfsstoff	125
4.6.1	Zumischung von Tablettierhilfsstoff zu Lyophilisat.....	125
4.6.2	Eigenschaften von Tabletten aus Tablettierhilfsstoff und Lyophilisat	126
4.6.3	Bestimmung der Tabletteneigenschaften mit Hilfe eines Neuronalen Netzes.....	126
4.6.4	Zusammenfassung des Kompressionsverhaltens von binären Mischungen aus nativer und lyophilisierter Substanz.....	128
4.7	Verpressen von Lysozym als Modellprotein.....	130
4.7.1	Kompressionsverhalten von Lysozym und Lyo-Lysozym.....	130
4.7.2	Aktivität von Lysozym und Lyo-Lysozym.....	134
4.7.3	Zusammenfassung des Kompressionsverhaltens von Lysozym	136
5	Expertensystem	139
5.1	Aufbau des Expertensystems und Dateneingabe.....	139
5.2	Rezepturentwicklung.....	139
5.3	Anleitung zum System	140
5.4	Zusammenfassung	140
6	Zusammenfassung und Diskussion.....	141
7	Ausblick.....	145
8	Abkürzungsverzeichnis.....	147
9	Anhang	149

9.1	Stabilität Micrococcus-Suspension.....	149
9.2	Zusammenhang zwischen den Bruchkonstanten a und b	149
9.3	Bruchfestigkeiten von Tabletten (Exzenterpresse)	150
9.4	Röntgendiffraktometrische Untersuchungen	150
9.5	Bruchfestigkeit und Verdichtung Tabletten aus Lyo-Maltose und Lyo-Trehalose.....	151
9.6	Pulver mit Magnesium-Stearat-Zusatz	152
9.7	Pulvermischungen	159
9.8	Neuronales Netz	160
9.8.1	Einzelergebnisse	160
9.8.2	Numerische Struktur des Neuronalen Netzes:.....	161
9.9	Expertensystem	163
9.9.1	Vollständiges Expertensystem	163
9.9.2	Anleitungen zum System	171
9.9.3	Eingeben neuer Substanzdaten.....	173
9.9.4	Erstellen neuer Eigenschaftsprognosen.....	175
9.9.5	Beispieldurchläufe	175
10	Literaturverzeichnis	181
11	Stichwortverzeichnis	198

1 Einleitung

Da in Zukunft sogenannte empfindliche Arzneistoffe öfter ihren Weg in die Therapie finden, sollten Informationen über eine orale Darreichungsform, wie sie die Tablette darstellt, gesammelt werden. In der nachfolgenden Arbeit wurde deswegen das Kompressionsverhalten von nativen Substanzen sowie ihren lyophilisierten Pendants charakterisiert. Des Weiteren wurden verschiedene Mischungen untersucht und das gesammelte Wissen in ein Expertensystem einspeist.

1.1 Lyophilisation

1.1.1 Einführung

Die Anfänge der Lyophilisation oder Gefriertrocknung gehen weit zurück. Schon die Inkas in Peru trockneten im Andenklima Kartoffeln und machten sie so länger haltbar (Jennings, 2001b).

Als industrieller Prozess wurde die Gefriertrocknung während des Zweiten Weltkrieges wichtig. Damals bestand eine erhebliche Nachfrage sowohl nach menschlichem Blutplasma als auch nach Penicillin (Kappler, 2003). Durch die Lyophilisation konnte diesem Bedarf Rechnung getragen werden. Bis dahin galt sie als experimentelle Kuriosität (Franks, 1998). Sie wurde mehr als Kunst verstanden denn als Wissenschaft (Jennings, 1999).

Mittlerweile ist die Gefriertrocknung in vielen Industriezweigen etabliert. In der pharmazeutischen Industrie werden z. B. sogenannte Problemwirkstoffe, die hitzeempfindlich oder in Wasser schwer löslich bzw. instabil sind (Woog, 1993), verarbeitet. Beispiele hierfür sind die rekombinanten Wirkstoffe, die das Therapiespektrum zahlreicher Krankheiten ergänzen und in steigender Zahl verordnet werden. So werden bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis Stoffe wie Kineret (Anakinra[®]), Etanercept (Enbrel[®]), Infliximab (Remicade[®]) oder Adalimumab (HUMIRA[®]) eingesetzt und mit Hilfe der Lyophilisation verarbeitet (Zimmer, 2003).

In der Nahrungsmittelindustrie kommt die Gefriertrocknung z. B. bei der Produktion von schnell löslichem Kaffee zum Einsatz. Hier kommt ihr vor allem die Aufgabe der Aroma- und Geschmackserhaltung zu (Hartung, 1993).

Auch im Bereich der Restauration spielt die Gefriertrocknung eine markante Rolle. Wichtige Dokumente und Bücher, die dem Elbehochwasser im Sommer 2002 zum Opfer fielen, wurden zunächst eingefroren, um ihnen die Feuchtigkeit zu entziehen; erst danach konnten weitere aufwändige Restaurierungsschritte folgen (Heinz, 2002).

1.1.2 Ziel

Der Gefriertrocknungsprozess stellt ein besonders schonendes Verfahren dar, um thermolabile Stoffe von Wasser zu befreien. Typische Stoffe dafür sind z.B. Proteine. Wässrige Zubereitungen sind generell instabiler als trockene. Sie sind anfälliger für einen Befall mit Mikroorganismen, was Vorkehrungen in Form von Sterilisation oder Konservierungsmitteln nötig macht, weiterhin besitzen Moleküle in Flüssigkeiten eine höhere Mobilität. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit, dass Moleküle aufeinandertreffen, statistisch gesehen, erhöht. Dieses Aufeinandertreffen wiederum ist die Voraussetzung dafür, dass Moleküle miteinander reagieren. So kommt es zu chemischen oder physikalischen Veränderungen, die einen möglichen Wirkverlust zur Folge haben. Bei der Gefriertrocknung wird ein *Feststoff* produziert, in dem die molekulare Mobilität nahezu gänzlich eingeschränkt ist. Dadurch werden chemische und physikalische Veränderungen verhindert (Pikal, 1999; Lai et al., 1999), kinetische Umbauprozesse durch den Entzug von Wasser verlangsamt. Die Gefriertrocknung hat diesbezüglich stabilisierende Wirkung (Katre, 1993; Shalaev und Zografis, 1996; Jennings, 1998b).

Ein weiterer Vorteil von Lyophilisaten ist deren hohe Rekonstitutionsgeschwindigkeit. Durch die Gefriertrocknung entstehen hochporöse, oftmals amorphe Kuchen mit einer großen Oberfläche, die sich sehr schnell wieder auflösen. So wird dieses Verfahren auch bei schwer löslichen Stoffen verwendet, um den Lösevorgang zu beschleunigen.

1.1.3 Theoretische Grundlagen

Bei der Gefriertrocknung wird der Tatsache Rechnung getragen, dass Wasser im gefrorenen Zustand über einen Dampfdruck verfügt, der es vom festen direkt in den gasförmigen Zustand übergehen lässt.

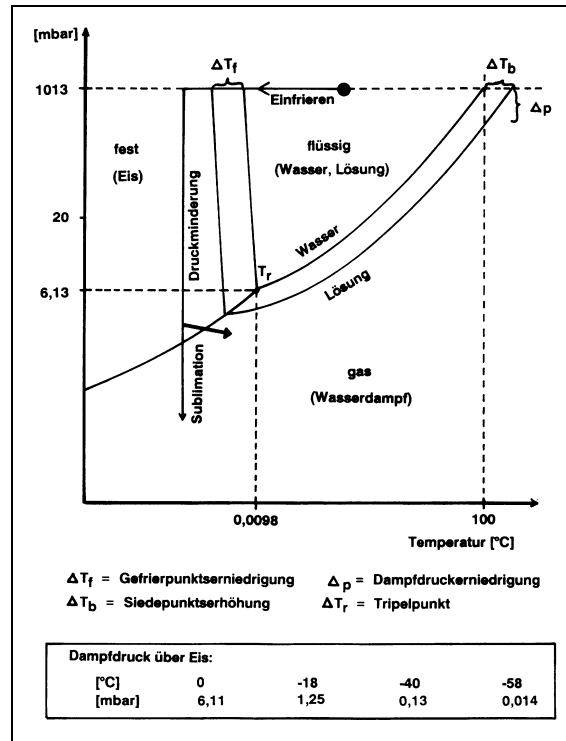


Abbildung 1.1: Phasendiagramm von Wasser (aus Rupprecht, 1993)

Im Phasendiagramm von Wasser liegen im Tripelpunkt (0,0099°C; 6,13 mbar) alle drei Aggregatzustände des Wassers nebeneinander vor. Senkt man die Temperatur unter 0,0099°C und den Druck unter 6,13 mbar, so findet ein direkter Übergang vom festen Zustand (Eis) - ohne Durchlaufen der flüssigen Phase - in den gasförmigen Zustand statt.

Die verwendeten pharmazeutische Lösungen besitzen eine eutektische Temperatur ($T_{Eut.}$) bzw. eine Glasübergangstemperatur (T_G), je nachdem, ob eine kristallisierende Substanz oder eine amorph erstarrende Substanz vorliegt.

Reine Salzlösungen zeigen ein Eutektikum. Friert man z. B. eine isotonische Natriumchlorid-Lösung ein, so kristallisiert ab einer gewissen Temperatur Eis aus. Dadurch steht dieses (feste) Wasser nicht mehr als Lösungsmittel zur Verfügung. Die Lösung konzentriert auf. Schließlich ist das Löslichkeitsprodukt von Natriumchlorid

überschritten, so dass zusätzlich Natriumchlorid-Kristalle ausfallen. Am eutektischen Punkt liegen alle möglichen Phasen (festes Eis, festes Natriumchlorid, Wasser und gelöstes Natriumchlorid) nebeneinander vor (Jennings, 1998c). Wird die Temperatur noch weiter gesenkt, kristallisiert auch die verbliebene flüssige Phase und wird fest. Dieses Ereignis findet an einem definierten Temperaturpunkt statt und liegt im Falle der isotonischen Natriumchlorid-Lösung bei $-21,2^{\circ}\text{C}$.

Die meisten Stoffe, die lyophilisiert werden, erstarren als amorphes Glas und besitzen eine Glasübergangstemperatur. Ein Glas zeichnet sich dadurch aus, dass es die mechanischen Eigenschaften eines Feststoffes und gleichzeitig die molekulare Struktur einer Flüssigkeit besitzt. Beim Abkühlen einer Lösung kristallisiert ab einer bestimmten Temperatur das Lösungsmittel Wasser als festes Eis aus. Die Lösung konzentriert auf und wird viskoser. An der Glasübergangstemperatur steigt die Viskosität bis auf etwa 10^{12} Pa*s an (Rupprecht, 1993), die Diffusion der Lösungsbestandteile kommt zum Erliegen. Die hohe Viskosität verhindert eine Kristallbildung und schränkt die molekulare Bewegungsfreiheit ein. Man kann sich Gläser hochkonzentrierter Lösungen wie ein erstarrtes Gel vorstellen, in dem z. B. Zuckermoleküle¹ ein Netzwerk bilden. Darin ist Wasser eingeschlossen, das noch rotatorische Fähigkeiten besitzt, aber nicht mehr diffundieren kann. Das Wasser liegt innerhalb eines solchen Glases zum Teil nur schwach gebunden vor (Rupprecht, 1993). Dieser noch "ungefrorene" Wasseranteil kann bis zu 50% betragen (Franks, 1998). Der Glasübergang findet nicht bei einer definierten Temperatur, sondern in einem gestrecktem Temperaturbereich statt (T_G). So können einige Autoren davon sprechen, dass eine Vielzahl glasartiger Stoffe auch noch unterhalb der "Glasübergangstemperatur" eine gewisse molekulare Mobilität besitzen (Hancock et al., 1995). Das Produkt befindet sich dort in einem gummiartigen Zustand ("Rubber"). Ein längeres Verweilen der Lösung in diesem Bereich hätte stabilitätsmindernde Auswirkungen: Es würde kollabieren. Deshalb wird die Temperatur, unterhalb der jegliche Mobilität eingeschränkt ist, Kollapstemperatur (T_{Kollaps}) genannt. Oft wird in der Literatur jedoch nur von der Glasübergangstemperatur als der entscheidenden Temperatur gesprochen. Bei der Lyophilisation muss während des gesamten Prozesses darauf geachtet werden,

¹ Zucker wie Trehalose, Saccharose und Maltose sowie Zuckeralkohole wie Mannit werden oftmals als Hilfsstoffe bei der Lyophilisation eingesetzt (s. 1.1.5)

dass die Temperatur des Produktes stets unterhalb der eutektischen bzw. Glasübergangstemperatur gehalten wird (Johnson et al., 2002), da sonst der Kuchen kollabieren würde. Dies zöge sehr lange Trocknungszeiten mit sich, die unwirtschaftlich wären. In Einzelfällen war jedoch auch in diesem "Kollapsbereich" in gummiartigem Zustand eine Trocknung möglich, ohne dass der Kuchen kollabierte (Johnson et al., 2002). Dazu wurden geeignete Hilfsstoffe eingesetzt, die dem Kuchen eine nötige physikalische Stabilität verliehen.

Wie Glycerin besitzt Wasser einen weichmachenden Effekt (Shalaev und Zografi, 1996; Corveleyn und Remon, 1999), der bewirkt, dass thermische Ereignisse wie Glasübergangs- oder Kristallisationstemperatur zu tieferen Temperaturen verschoben werden. Das geht zu Lasten der Stabilität, weil so Glasübergangs- bzw. Kristallisationstemperaturen schon bei den üblichen Lagertemperaturen erreicht werden können. Man ist daher bestrebt, hohe Glasübergangs- und Kristallisationstemperaturen des Produktes zu erreichen, um eine lange Lagerstabilität zu gewährleisten (Duddu und Dal Monte, 1997).

1.1.4 Ablauf der Lyophilisation

Der Ablauf der Lyophilisation gliedert sich in drei Teilabschnitte: Einfrieren, Primärtrocknung und Sekundärtrocknung.

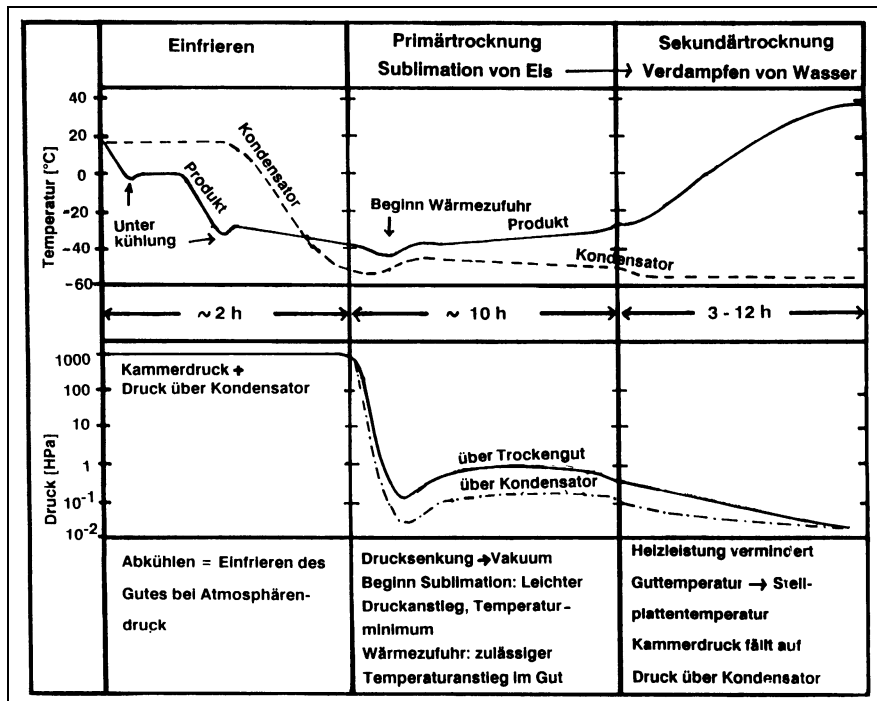


Abbildung 1.2: Ablauf eines Lyophilisationszyklusses (aus Rupprecht, 1993)

Beim **Einfrieren** soll die Lösung in den festen Zustand überführt werden. Die Temperatur wird abgesenkt. Unterhalb des Gefrierpunktes kristallisiert Wasser als Eis aus. Die Lösung konzentriert auf (Eckhardt, 1993). Dieser Schritt hat oftmals die oben schon beschriebenen stabilitätsmindernde Auswirkungen, da sich durch die Gefrierkonzentration die Moleküle näher kommen und so Reaktionen untereinander begünstigt werden. Nicht selten kann man ein Unterkühlen der Lösung beobachten (Kruss, 1993). So muss beim Einfrieren darauf geachtet werden, dass die Produkttemperatur deutlich (10-20 K) unter der Glasübergangstemperatur gehalten wird. Nur dann ist gewährleistet, dass das gesamte Wasser einen Phasenübergang durchmacht und durch die anschließenden Trocknungsschritte entfernt werden kann. Mit der Einfriergeschwindigkeit kann man spätere Produkteigenschaften wie die Lösegeschwindigkeit; die unter anderem von der Porengröße abhängt, festlegen. Die spätere Porosität des Kuchens wird durch die Kristallgröße und die Kristallform des Eises bestimmt (Kramer et al., 2002). Bei rascher Abkühlung (und damit zum Teil ungleichmäßiger Unterkühlung) erfolgt die Kristallisation sehr schnell. Es entsteht eine heterogene Eisstruktur mit kleinen Kristallen. Bei mittleren bis langsamen Abkühlgeschwindigkeiten haben die ersten sich bildenden Eiskristalle Zeit zu wachsen, so dass im Durchschnitt größere Kristalle resultieren. Auch die Aggregatbildung in Proteinlösungen, die zu einer verminderten Aktivität führen kann, lässt sich durch die Einfriergeschwindigkeit steuern (SarCIAUX et al., 1999).

Bei der **Primärtrocknung** wird ein Vakuum angelegt, um die Sublimation des Eises zu erzielen. Die Sublimation ist die treibende Kraft der Primärtrocknung. Erst in zweiter Linie kommt die Druckdifferenz zwischen Trocknungskammer und Kondensator zum Tragen (Jennings, 2002). Die Temperatur der Stellfläche wird dabei angehoben, um den Sublimationsprozess in Gang zu halten. Oftmals liegt die Produkttemperatur 20-30 K tiefer als die Stellflächentemperatur, da die Sublimation Energie verbraucht (Overcashier et al., 1999). Auch in dieser Phase muss gewährleistet sein, dass die Produkttemperatur unterhalb der Glasübergangstemperatur gehalten wird. Mit längerer Trocknungsdauer und sinkendem Wassergehalt steigt diese jedoch (Kett et al., 1998), da mit schwindendem Wasser auch dessen weichmachender Effekt geringer wird. Am Ende der Primärtrocknung hat das Produkt noch einen Wassergehalt von ca. 5-30%.

Dieses wird bei der **Sekundärtrocknung** entfernt. Das noch vorhandene "Restwasser" ist physikalisch oder chemisch in Form von Hydrat-, Quellungs- oder Konstitutionswasser adsorbiert. Um dieses zu entfernen, muss die Stellflächentemperatur weiter angehoben und das Vakuum verstärkt werden. In der Praxis lässt sich der Restwassergehalt auf bis zu 0,1% absenken. Bei komplexerem Material wie Proteinen oder Geweben muss jedoch eine bestimmte Restfeuchte im Bereich von ca. 2-5% Wasser (Eckhardt, 1993) zur Stabilisierung der Strukturen erhalten werden, da diese gegebenenfalls Assoziate bilden können (Kruss, 1993). So wird der Trocknungsprozess für eine Formulierung mit rekombinantem Faktor VIII so gewählt, dass eine Restfeuchte von 1% resultiert (Österberg et al., 1997). Mit dieser Feuchte zeigte das Produkt eine zufriedenstellende Stabilität. Dafür ist auch oftmals ein Zusatz an Hilfsstoffen vonnöten.

1.1.5 Hilfsstoffe

Viele Stoffe sind in sehr geringen Konzentrationen in den zu lyophilisierenden Lösungen enthalten oder verlieren (teilweise) ihre Aktivität, wenn sie alleine getrocknet werden. Diesen Rezepturen müssen Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Eine wichtige Hilfsstoffgruppe stellen die "**Bulking Agents**" dar. Sie werden als Füllstoffe eingesetzt, wenn die Konzentration des Wirkstoffes alleine zu gering ist. In diesem Fall besteht die Gefahr, dass der resultierende Kuchen mechanisch nicht stabil ist und während des Prozesses (teilweise) aus dem Gefäß geblasen wird. (Jennings, 1997). Daher brauchen die Zusatzstoffe keinerlei Schutzfunktion zu erfüllen, sollen vielmehr einen mechanisch stabilen Kuchen ergeben. Typische Vertreter dieser Stoffgruppe sind kristallin erstarrende Stoffe wie Mannit oder Glycerin.

Bei den stabilisierenden Zusätzen gibt es zwei Gruppen, die das Molekül schützen sollen, entsprechend der zwei einwirkenden "Stressphasen": *Einfrieren* und *Trocknen*. Bei den Hilfsstoffen unterscheidet man daher, ob sie einen Schutz während des Einfrierens (=Kryoprotektoren) oder der Trocknung (=Lyoprotektoren) gewährleisten. Als Mechanismus der Kryoprotektion wird die sogenannte "Preferential Exclusion" genannt (Izutsu et al., 1995). Dabei werden die

Zusatzstoffe von der Hydrathülle z. B. eines Proteins ausgeschlossen und bilden Wasserstoffbrücken zu dieser (Eckhardt, 1993). Die Proteine werden voneinander abgeschirmt und können nicht miteinander reagieren. Typische Vertreter dieser Hilfsstoffklasse sind die amorph erstarrenden Disaccharide und Polymere (Chang et al., 1996; Miller et al., 1997; Taylor und Zografi, 1998). Die Lyoprotektoren bilden dagegen direkt zu funktionellen polaren Gruppen der Wirkstoffmoleküle eine Matrix mit Hilfe von Wasserstoffbrücken und fungieren als Wasserersatz ("H-Replacement"). Deshalb kommen hierfür nur Moleküle in Frage, die über hydrophile Gruppen verfügen und aufgrund ihrer Struktur ausreichend flexibel sind, um Wasserstoffbrücken zur Proteinoberfläche ausbilden zu können. Hier sind wieder die Disaccharide und Mannit zu nennen (Jones et al., 2001). Auch niedermolekulares Dextran oder Maltodextrin haben einen protektiven Effekt (Gloger et al., 2003). Bei diesen Stoffen spielt zusätzlich das Molekulargewicht eine große Rolle (Yoshioka et al., 1997). Steigt das Molekulargewicht, bleibt z.B. Dextran zwar amorph (Derbyshire et al., 2002), kann aber wegen sterischer Hinderung das Protein nicht schützen (Kreilgaard et al., 1999).

Grundsätzlich schützen nur amorph erstarrende Substanzen andere amorphe Stoffe wie Proteine. Während der Lyophilisation bilden sich nämlich proteinreiche Konzentrate zwischen den Eiskristallen, in die sich andere amorphe Stoffe zwischenlagern können (Hora et al., 1992). Dadurch sind die zu schützenden Stoffe in andere amorphe Substanzen quasi "eingebettet" (Imamura et al., 2003).

Kristallin erstarrende Stoffe wie Mannit tendieren dazu, sich von der amorphen (Protein-)Phase durch den Kristallisationsprozess abzutrennen (Randolph, 1997). Dadurch stehen sie zum Schutz des Proteins nicht mehr zur Verfügung (Carpenter et al., 1997).

1.1.6 Probleme

Die Gefriertrocknung ist ein sehr komplexer Vorgang, in dessen Verlauf zahlreiche Probleme auftreten können.

Wie schon erwähnt ist das Aufkonzentrieren der Lösung während des Einfrierens oftmals stabilitätsmindernd. Dieses Phänomen kann jedoch nicht umgangen, sondern nur durch die Wahl geeigneter Hilfsstoffe gemildert werden.

Ein weiteres Problem stellen Puffersubstanzen dar, wenn der Wirkstoff nur in gepufferter Lösung stabil ist. Bei der Gefrierkonzentration wird das Löslichkeitsprodukt der Puffersalze überschritten, und sie fallen vorzeitig aus. Dadurch kann es zu einer beachtlichen pH-Verschiebung ("pH-Shift") kommen, der sich wiederum negativ auf die Stabilität des Wirkstoffes auswirkt (Franks, 1998; Rock, 1999). Bekannt für dieses Phänomen sind besonders die gemeinhin gerne verwendeten Phosphatpuffer (Jiang und Nail, 1998; Pyne et al., 2003; Hora et al., 1992).

Des Weiteren sollte die Wahl der Hilfsstoffe wohlüberlegt sein, da reduzierende Zucker wie Maltose mit den Aminogruppen von Proteinen reagieren können, angezeigt durch eine Braunfärbung des Produktes ("nichtenzymatische Bräunung", "Maillard-Reaktion", Costantino et al., 1998).

Auch kann die Bestimmung des Glasübergangs problematisch sein. Da die Zusammensetzung am Glasübergang nicht stöchiometrisch ist, können bei der Bestimmung divergierende Ergebnisse erzielt werden (Jennings, 2001a).

1.2 Verpressen / Verdichten

Nachfolgend soll auf die physikalischen Vorgänge beim Tablettieren eingegangen werden. Bei diesem Vorgang wird durch das Ausüben von Druck eine Pulververdichtung herbeigeführt und ein zusammenhaltendes Kompaktat erzeugt.

1.2.1 Allgemeines über Tabletten

Unter den Arzneiformen besitzen die Tabletten die größte Bedeutung. Man darf annehmen, dass heute 40% aller Arzneistoffe in Form von Tabletten in den Handel gebracht werden (Voigt, 1993a).

Die Tablettierung hat große Vorteile. Sie ist ein kostengünstiges Verfahren, bei dem sich Tabletten maschinell in großen Stückzahlen herstellen lassen. Darüber hinaus sind Tabletten genau dosierbar, gut zu verpacken, zu lagern und lassen sich leicht einnehmen (Levina et al., 2000). Die Akzeptanz dieser Arzneiform ist in der Bevölkerung sehr groß.

1.2.2 Verdichtungs Vorgänge

Die Herstellung von Tabletten bedeutet definitionsgemäß immer eine Pulververdichtung (EuAB, 2002c): Das Ausgangspulver bzw. -granulat wird auf die Tablettenpresse aufgebracht und durch die Stempel zusammengedrückt. Wird die Stempelkraft wieder vom Tablettiergut genommen, resultiert im Idealfall ein Kompaktat, das einen ausreichenden Zusammenhalt hat. Andernfalls müssen die Rezeptur und/oder der Prozess verändert werden.

Die Verdichtung ist ein mehrstufiger Prozess. Wenn auf das Pulver, das in der Matrize vorliegt, eine Kraft z.B. durch den Oberstempel wirkt, weichen die Partikel dem Druck aus, indem sie sich zunächst neu arrangieren. Sie rutschen in Hohlräume und bilden so eine dichtere Packung, in der eine Bewegung der Partikel fast unmöglich ist. Wird der Druck auf die Teilchen weiter erhöht, beginnen sie, sich zu verformen, zu brechen oder beides geschieht auf einmal (Rubinstein, 2000). Das

hängt von den Besonderheiten des zu verpressenden Stoffes ab. In jedem Fall wird die Porosität des Pulverbettes erniedrigt, und die Kontaktfläche zwischen den Partikeln erhöht sich. Dieser Partikelkontakt ist wichtig, denn nur so können die Partikel untereinander Bindungen eingehen, die das Pulver zusammenhalten. Der Zusammenhalt innerhalb der Tablette wird im wesentlichen durch zwei Mechanismen bestimmt: Zum einen müssen sich Partikel berühren, um Bindungen eingehen zu können; je größer die Kontaktfläche ist, desto größer ist auch die Anzahl der Bindungspunkte; je mehr Bindungspunkte sich ergeben, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass sich dort Bindungen ausbilden. Zum anderen bestimmt die Art der Bindung und deren Bindungsstärke den Zusammenhalt der Tablette.

Generell werden Pulver beim Pressen durch Partikeldeformierung oder durch Partikelbruch zusammengehalten (Rubinstein, 2000). Die Deformierung kann entweder elastisch oder plastisch sein. Bei niederen Presskräften überwiegt die reversible elastische Verformung, während sich bei höheren Presskräften viele Substanzen irreversibel plastisch verformen.

Kristalline Stoffe weisen eine geordnete innere Struktur in Form eines Kristallgitters auf. Doch diese Strukturen sind nicht ganz einheitlich. So können Gitterfehlstellen oder Fremdatome auftreten, die eine Schwächung der Struktur bedeuten und eine bevorzugte Gleitebene darstellen. Hier sind entsprechend den Bindungsenergien, die zwischen den Gleitebenen herrschen, unterschiedliche Presskräfte nötig. Amorphe Substanzen hingegen besitzen keinen starren inneren Aufbau. Sie weisen keine bevorzugten Gleitebenen auf. Deshalb kann hier die Verformung wesentlich homogener verlaufen.

Die Porosität der Tablette hat einen erheblichen Einfluss auf Tabletteneigenschaften wie Festigkeit und Zerfall. Kommerzielle Tabletten besitzen in der Regel eine Porosität von 5-15% (DeCrosta et al., 2000). Dabei kann die Verdichtung des Pulvers bzw. die Porosität einer Tablette unterschiedlich angegeben werden. Bestimmt man die Dichte in demjenigen Moment, in dem der Oberstempel der Presse die größte Auslenkung erfährt ("in die") ergeben sich oft andere Werte im Vergleich zu der Messung, wenn die Tablette aus der Matrize herausgenommen wurde ("out of die"). Das liegt an der elastischen Rückdehnung. Nach Rücknahme des Druckes dehnen

sich die verpressten Substanzen wieder leicht zurück, die Steghöhe der Tablette und das Volumen nehmen zu. Unterschiedliche Substanzen zeigen dabei ein unterschiedliches Rückdehnungsmaß.

1.2.3 Beschreibung des Verdichtungsverhaltens von Pulvern

In der Literatur gibt es zahlreiche Versuche, die grundlegenden physikalischen Vorgänge bei der Kompression anhand von Modellgleichungen zu beschreiben. Celik liefert dazu eine gute Übersicht (Celik, 1992). Eine der bedeutendsten Gleichungen ist die nachfolgend aufgeführte Heckel-Gleichung (Heckel, 1961):

$$\ln\left(\frac{V_P}{V_P - V_w}\right) = \ln\left(\frac{1}{1 - r_r}\right) = k_H \cdot P + A_H$$

V_P	Volumen bei Pressdruck P [mm ³]
V_w	wahres Volumen [mm ³]
ρ_r	relative Komprimatdichte [-]
k_H	Heckel-Konstante [MPa ⁻¹]
P	Pressdruck [MPa]
A_H	Heckel-Konstante

Nach Heckel ist die Porosität einer Tablette vom angelegten Pressdruck abhängig. Die Heckel-Konstanten k_H bzw. A_H lassen sich aus der Steigung bzw. dem y-Achsenabschnitt des extrapolierten linearen Abschnitts des Heckelplots bestimmen, bei dem auf der x-Achse der Pressdruck und auf der y-Achse das Verhältnis $\ln(1/1 - \rho_r)$ aufgetragen wird. Die Konstante k_H bzw. ihr reziproker Gegenwert K_P entsprechen dem Gegendruck, den die Substanz dem Druck entgegensetzt, der die Verformung erzwingen will (Podczeck und Wenzel, 1989). Das heißt: je größer k_H , desto weniger verformt sich die Substanz plastisch. Die Konstante A_H liefert eine Aussage über das Anfangsvolumen des Pulverbettes in der Matrize, bevor jeglicher Pressdruck angelegt wurde. Jedoch fand hier schon eine gewisse Verdichtung bei der Matrizenfüllung und durch Partikelausrichtung statt.

Aus dem Heckelplot lässt sich ferner ablesen, ob Substanzen überwiegend plastisch fließen oder Partikelbruch zeigen. Plastisches Fließen unter Druck äußert sich in einem streng linearen Heckelplot mit einem geringen Gegendruck. Beispiele hierfür sind Natriumchlorid und Stärke (Hinsch, 1983 nach Podczeczek und Wenzel, 1989; Sheik-Salem und Fell, 1981). Ein Brechen der Partikel wie beispielsweise bei Dicalciumphosphat ist in einem nichtlinearen Heckelplot erkennbar (Duberg und Nyström, 1982). Die resultierende Konstante k_H lässt gleichzeitig hohe Gegendrücke vermuten. Lactose zeigt dagegen eine Mischform aus plastischem Fließen, aber überwiegendem Partikelbruch (DeCrosta et al., 2000; Podczeczek und Wenzel, 1989). Dies äußert sich in einem nichtlinearen Heckelplot und einem niedrigen Gegendruck. Jedoch darf man die Heckel-Gleichung nicht unkritisch anwenden (Krumme et al., 2000). So gilt diese nur bedingt bei sehr niedrigen und sehr hohen Pressdrücken (Ilkka und Paronen, 1993). Des Weiteren ist die Verwendung der Gleichung bei Tablettenporositäten von weniger als 5% grenzwertig (Sun und Grant, 2001a). Oft diente die Heckel-Gleichung als Prämisse, um modifiziert zu werden. So wurde versucht, deren Schwachstellen besser zu beschreiben (z.B. Kuentz und Leuenberger, 1999). Carstensen et al. vertraten die Meinung, dass die Heckel-Gleichung in denjenigen Pressdruckbereichen, die bei der Verdichtung von pharmazeutischen Pulvern benötigt werden, ihre Gültigkeit verliert (Carstensen et al., 1990). Sie veränderten sie dahingehend, dass sie auf den gesamten zu interessierenden Bereich anwendbar ist. Während bei Heckel die exponentielle Abnahme der Porosität mit ansteigendem Pressdruck beschrieben ist, postulieren die Autoren, dass bei der Kompression das Luftvolumen in der Tablette abnimmt:

$$\ln\left(\frac{1}{1-\varepsilon} - J\right) = -a \cdot P + \ln(V_A \cdot \rho_w)$$

ε	Porosität
J	Carstensen-Konstante
a	Bruchkonstante
P	Pressdruck [MPa]
V_A	Luftvolumen [mm ³]
ρ_w	wahre Dichte [mg/mm ³]

Hierbei handelt es sich um eine dreiparametrische Gleichung, deren Parameter J aus dem Produkt von minimalem Komprimatvolumen und wahrer Dichte des Pulvers resultiert. Annahme hierbei ist, dass eine Tablette immer noch eine gewisse Restporosität besitzt (Kuentz und Leuenberger, 1999).

In Anlehnung an Carstensen fand Wiegel bei direkt verpressten Substanzen heraus, dass die Kurvenverläufe aus der relativen Dichte des Komprimats gegen die Zeit exponentielle Wachstumsverläufe darstellen, die eine Obergrenze besitzen (Wiegel, 1996). So kann mit folgender Gleichung die Verdichtungsfähigkeit der Substanzen beschrieben werden:

$$r_r = (r_{r(\max)} - r_{r(0)}) \cdot (1 - e^{(-k_D \cdot P)}) + r_{r(0)}$$

ρ_r	relative Komprimatdichte [-]
$\rho_{r(\max)}$	relative Komprimatdichte bei Pressdruck ∞ MPa [-]
$\rho_{r(0)}$	relative Komprimatdichte bei Pressdruck 0 MPa [-]
k_D	Verdichtungskonstante [MPa ⁻¹]
P	Pressdruck [MPa]

Aus dieser Gleichung lässt sich erkennen, dass die Plastizität von Pulvern, d.h. die Änderungsrate der Verdichtungsfähigkeit, von den Parametern $\rho_{r(0)}$, $\rho_{r(\max)}$ und k_D abhängt. Sie postuliert wie die Heckel-Gleichung, dass sich die Porosität durch den Pressdruck exponentiell ändert, berücksichtigt jedoch, dass sich pharmazeutische Pulver nicht bis zur wahren Dichte verdichten lassen.

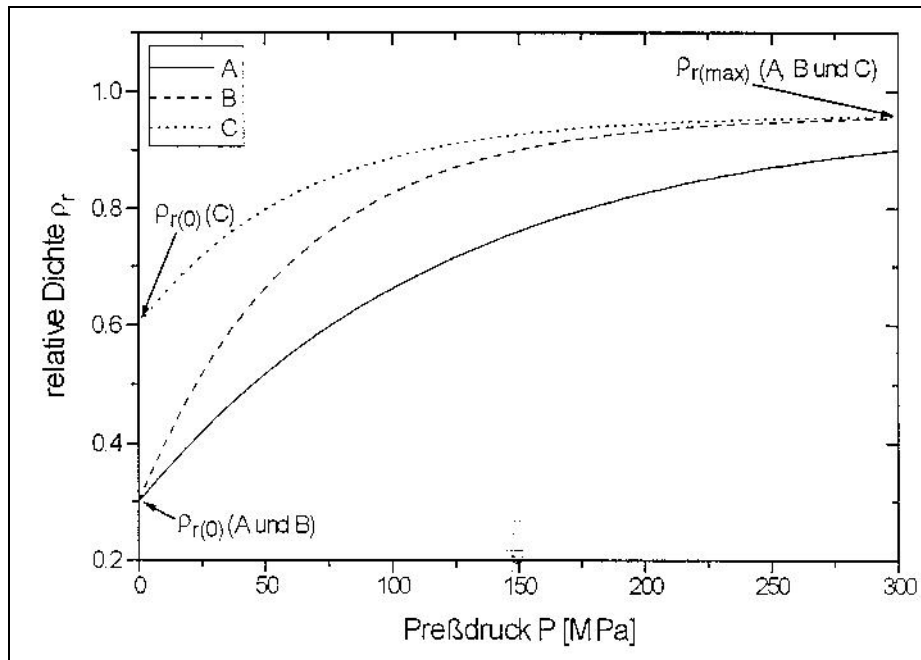


Abbildung 1.3: Beispielhafte Kurvenverläufe von drei unterschiedlichen Substanzen (aus Wiegel, 1996)

In obiger Abbildung sind beispielhaft die Kurvenverläufe von drei unterschiedlichen Substanzen gezeigt.

Alle besitzen dieselbe maximale Komprimatdichte $\rho_{r(\max)}$. Substanz A und B weisen die gleiche relative Komprimatdichte $\rho_{r(0)}$, jedoch unterschiedliche Verdichtungskonstanten k_D auf. Dadurch nähert sich Substanz B schon bei niedrigeren Pressdrücken derjenigen maximalen Verdichtung, die bei unendlichem Pressdruck erreicht werden würde.

Substanzen A und C zeigen unterschiedliche Werte für $\rho_{r(0)}$, aber gleiche Werte für k_D . Beide Kurven sind gleich stark gekrümmt und nur parallel verschoben. Dadurch nähert sich Substanz C der theoretisch erreichbaren maximalen Verdichtung wiederum bei niedrigeren Pressdrücken an als Substanz A.

1.2.4 Zusammenhang zwischen Bruchfestigkeit und Verdichtung

In der Literatur werden (semilogarithmische) lineare Beziehungen zwischen der Porosität bzw. relativen Dichte und der Bruchfestigkeit einer Tablette beschrieben (Whiteman und Yarwood, 1988; Wong und Pilpel, 1990; Olsson und Nyström, 2001). Auch Wiegel fand bei seinen untersuchten Substanzen eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Bruchfestigkeit und der relativen Dichte (Wiegel, 1996).

$$\log \text{Bruchfestigkeit} = a + b \cdot r_r$$

a	Bruchkonstante
b	Bruchkonstante
ρ_r	relative Komprimatdichte [-]

Diese Theorie wurde jedoch auch eingeschränkt (Holman und Leuenberger, 1988). Die Autoren zeigten über den gesamten Verdichtungsbereich mehrere lineare Abschnitte unterschiedlicher Steigung auf.

Ein linearer Zusammenhang zwischen beiden Größen wäre wünschenswert, weil man so die Verdichtung, die interessant aber aufwendig zu messen ist, anhand der einfach zu messenden Bruchfestigkeit überprüfen und verfolgen könnte.

Denn kennt und überwacht man die Dichte des Pulvers in allen Herstellungs- und Prozessschritten, vereinfacht sich das Scale-up. Tabletten mit der gleichen Porosität zeigen einen ähnlichen Zerfall obwohl sie auf zwei verschiedenen Pressen mit völlig unterschiedlichen Pressdrücken gepresst wurden (Hancock et al., 2003). Dadurch erweist sich die Dichte als robusterer Parameter als der Pressdruck.

1.2.5 Anforderungen an Tabletten

Das Arzneibuch stellt zahlreiche Anforderungen an Tabletten. So müssen sie eine "genügende Härte" und einen Zerfall aufweisen, der ihrer Anwendung entspricht. Des Weiteren sind die Abweichungen von Masse der Tablette und Gehalt des Arzneistoffes streng geregelt (EuAB, 2002c).

Die verschiedenen Tabletteneigenschaften gehen oft Hand in Hand einher. So zerfallen Tabletten mit einer geringen Bruchfestigkeit meist schneller als Tabletten mit einer größeren Bruchfestigkeit. Diese wird wiederum von verschiedenen Eigenschaften wie der Partikelgröße oder dem Kristallaufbau beeinflusst. So zeigen z. B. Pulver, die in unterschiedlichen polymorphen Formen auftreten, unterschiedliche Tablettenhärten (Sun und Grant, 2001b).

1.2.6 Verpressen von Pulvermischungen

Tabletten bestehen im Regelfall aus mehreren Stoffen. Meistens ist die Wirkstoffmenge sehr klein, so dass mit Hilfsstoffen aufgefüllt werden muss. Hilfsstoffe müssen auch zugegeben werden, wenn sich der Wirkstoff alleine nicht oder nur unzureichend verpressen lässt. Da die Hilfsstoffe in der Regel Vor- und Nachteile mit sich bringen, kombiniert man gerne mehrere Hilfsstoffe miteinander, um ein optimales Ergebnis zu erzielen. So werden meistens *Pulvermischungen* verpresst. Es liegt auf der Hand, dass mit verschiedenen Pulvermischungen unterschiedliche Tabletteneigenschaften produziert werden können.

Wenn man zum Beispiel ein Gemisch, das aus 50% Stoff A und 50% Stoff B besteht, tablettiert und eine Tabletteneigenschaft wie die Bruchfestigkeit untersucht, so könnte man ein Ergebnis erwarten, das arithmetisch genau zwischen demjenigen liegt, welches die Tabletten aus reinem Stoff A bzw. reinem Stoff B aufweisen. Die Zusammenhang lässt sich folgendermaßen ausdrücken:

$$BF_{AB} = BF_A \cdot X_A + BF_B \cdot X_B$$

BF_{AB}	Bruchfestigkeit der Tablette aus Stoff A und B [N/mm ²]
BF_A	Bruchfestigkeit der Tablette aus Stoff A [N/mm ²]
X_A	Massenanteil des Stoffes A in der Mischung
BF_B	Bruchfestigkeit der Tablette aus Stoff B [N/mm ²]
X_B	Massenanteil des Stoffes B in der Mischung

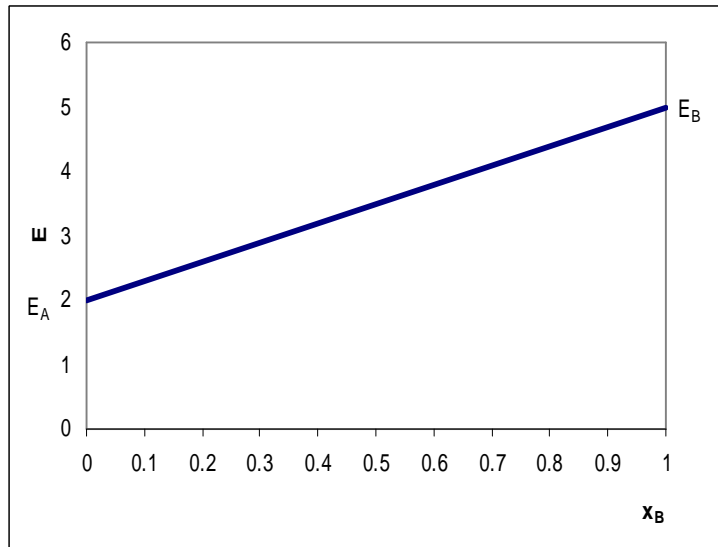


Abbildung 1.4: Linearer Zusammenhang zwischen Mischungsanteil und Eigenschaft

Hier lässt sich die entsprechende Eigenschaft wie in diesem Beispiel die Bruchfestigkeit entsprechend dem Mischungsverhältnis der beiden Stoffe A und B berechnen. Jedoch entsprechen die Eigenschaften von binären Mischungen nur dann dem arithmetischen Mittel aus den Einzeleigenschaften, wenn sich die Substanzen gegenseitig nicht beeinflussen. Diese gegenseitige Nichtbeeinflussung trifft oftmals bei Gasen oder Lösungen zu.

Zur Prognose der meisten Feststoffeigenschaften ist dieser Ansatz oftmals ungeeignet. In der Literatur gibt es unterschiedliche Hinweise darauf, welche Eigenschaften Tabletten aus binären Pulvermischungen besitzen. Einerseits zeigten Tabletten aus einer Zwei-Komponenten-Mischung bei einer Forschungsgruppe eine höhere Bruchfestigkeit als arithmetisch ermittelt (Newton et al., 1977). Hier gingen die beiden Stoffe miteinander stärkere Bindungen ein, als es die Einzelkomponenten vermochten. Eine andere Quelle beschreibt dagegen, dass Tabletten aus einer binären Pulvermischung eine geringere Bruchfestigkeit besaßen, als sich aus den Bruchfestigkeiten der Einzelsubstanzen errechnen ließ (van Veen et al., 2000).

Wenn unterschiedliche Substanzen verpresst werden, kann es zu zahlreichen Wechselwirkungen der Partikel untereinander kommen (Leuenberger, 1982). So können die Interaktionen beider Partner einen überadditiven oder sich auslöschenden Effekt haben. Vor allem bei zwei Komponenten, die unterschiedliche

Kompaktiermechanismen besitzen, können Interaktionen auftreten (Jetzer, 1986). Zur mathematischen Beschreibung solcher Wechselwirkungen können unterschiedliche Funktionen herangezogen werden. Die Eigenschaften von direkttablettierbaren Mischungen wurden von Wiegel folgendermaßen berechnet (Wiegel, 1996). Als Beispiel dient wieder die Bruchfestigkeit.

$$BF_{AB} = BF_A \cdot X_A + BF_B \cdot X_B + f \cdot X_A \cdot X_B \cdot |BF_A - BF_B|$$

BF_{AB}	Bruchfestigkeit der Tablette aus Stoff A und B [N/mm ²]
BF_A	Bruchfestigkeit der Tablette aus Stoff A [N/mm ²]
X_A	Massenanteil des Stoffes A in der Mischung
BF_B	Bruchfestigkeit der Tablette aus Stoff B [N/mm ²]
X_B	Massenanteil des Stoffes B in der Mischung
f	Faktor
$ BF_A - BF_B $	Differenz der Bruchfestigkeiten der Tabletten aus Stoff A und B

Der lineare Zusammenhang wird dabei durch den Korrekturterminus

$$T = f \cdot X_A \cdot X_B \cdot |BF_A - BF_B|$$

hergestellt. Der Faktor f ist ein Maß für das Durchhängen bzw. Ausbeulen des Bauches. Ein negatives f bedeutet dabei ein Durchhängen des Bauches nach unten, wobei sich bei positivem f der Bauch nach oben wölbt.

In nachfolgender Abbildung zeigt sich ein überadditiver Effekt in den Tabletten-eigenschaften, wenn man eine Mischung verarbeitet. Um den Effekt besser herauszustellen, wurden zusätzlich die Residuen aufgetragen.

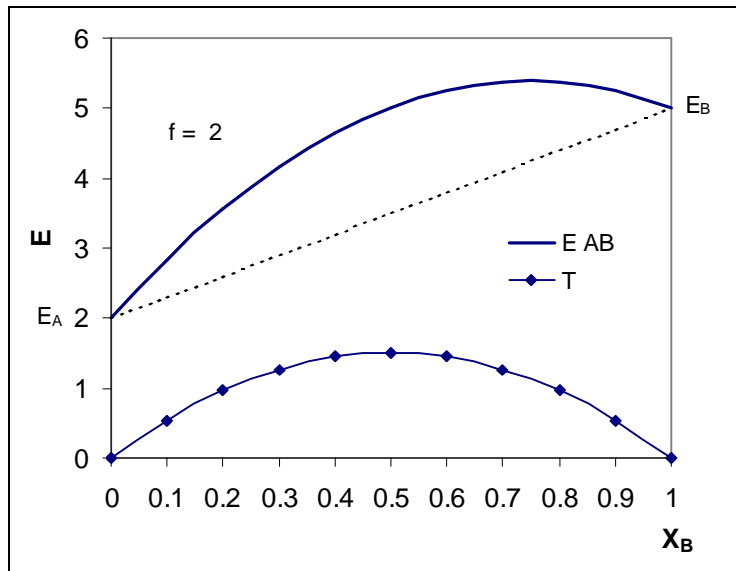


Abbildung 1.5: Abweichung der realen Mischungseigenschaften (E_{AB}) von der arithmetischen Gerade durch Einführen des (symmetrischen) Korrekturterms T (nach Wiegel, 1996)

Die obige Gleichung hat jedoch den Nachteil, dass f sehr groß sein muss, wenn bei fast gleichen Eigenschaftswerten der Einzelkomponenten ein Bauch beschrieben werden soll, da der Betrag der Eigenschaftsdifferenzen gegen Null geht. So ist in untenstehender Abbildung 1.6 mit einem Faktor von 20 nur ein schwacher Bauch zu erkennen, während die Ausbeulung in Abbildung 1.5 mit einem Faktor 2 deutlicher hervortritt. Bei gleichen Eigenschaftswerten von Stoff A und B kann schließlich gar kein Bauch mehr realisiert werden, da der Korrekturterm den Wert Null annimmt.

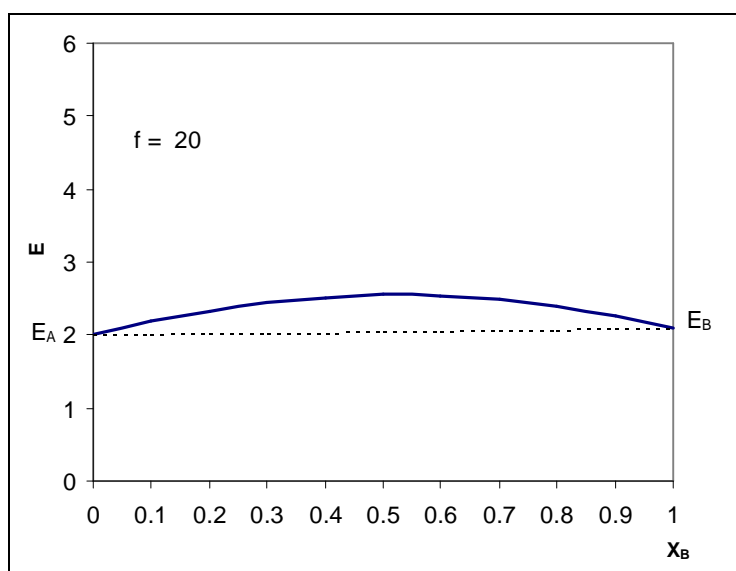


Abbildung 1.6: Bei ähnlichen Eigenschaftswerten ($E_A=2$; $E_B=2,1$) ist ein großer Wert für f nötig, um einen kleinen Bauch zu beschreiben

Dieses Problem behebt die modifizierte Gleichung:

$$BF_{AB} = BF_A \cdot X_A + BF_B \cdot X_B + f \cdot X_A \cdot X_B$$

BF_{AB}	Bruchfestigkeit der Tablette aus Stoff A und B [N/mm ²]
BF_A	Bruchfestigkeit der Tablette aus Stoff A [N/mm ²]
X_A	Massenanteil des Stoffes A in der Mischung
BF_B	Bruchfestigkeit der Tablette aus Stoff B [N/mm ²]
X_B	Massenanteil des Stoffes B in der Mischung
f	Faktor

Diese Gleichung soll in der vorliegenden Arbeit herangezogen werden, um die resultierenden Tabletteneigenschaften von Pulvermischungen zu beschreiben, auch wenn es Kurvenverläufe gibt, die sich mit dieser Gleichung nicht beschreiben lassen:

Das Verhalten von Mischungen beim Tablettieren wurde von Leuenberger mit Hilfe der Perkolationstheorie erklärt (Leuenberger et al., 1987; Blattner et al., 1990; Kuny und Leuenberger, 2003). Dabei ist in einer Mischung Stoff A bei ausreichender Konzentration immer in direkter Nachbarschaft von weiteren Partikeln A zu finden. Er bildet zusammenhängende Strukturen, sogenannte Cluster, aus. Solange das der Fall ist, bestimmt Stoff A das Kompressionsverhalten. Wird jedoch Stoff B zugemischt bzw. dessen Konzentration erhöht, werden diese Cluster ab einem bestimmten Mischungsverhältnis durchdrungen und zerstört. Jetzt bilden beide Stoffe ein sich durchdringendes Netz. Dadurch ändern sich auch die Kompressionseigenschaften. Ist der Anteil an Stoff B in der Mischung so hoch, dass er selbst Cluster ausbilden kann, dominiert dieser Stoff die Kompressionseigenschaften.

Dieses Verhalten zeigt sich in sigmoiden Kurvenverläufen, die sich nicht durch oben ausgeführte Gleichungen darstellen lassen. Auch asymmetrische Kurven, wie in folgenden Diagrammen dargestellt, können nicht abgebildet werden.

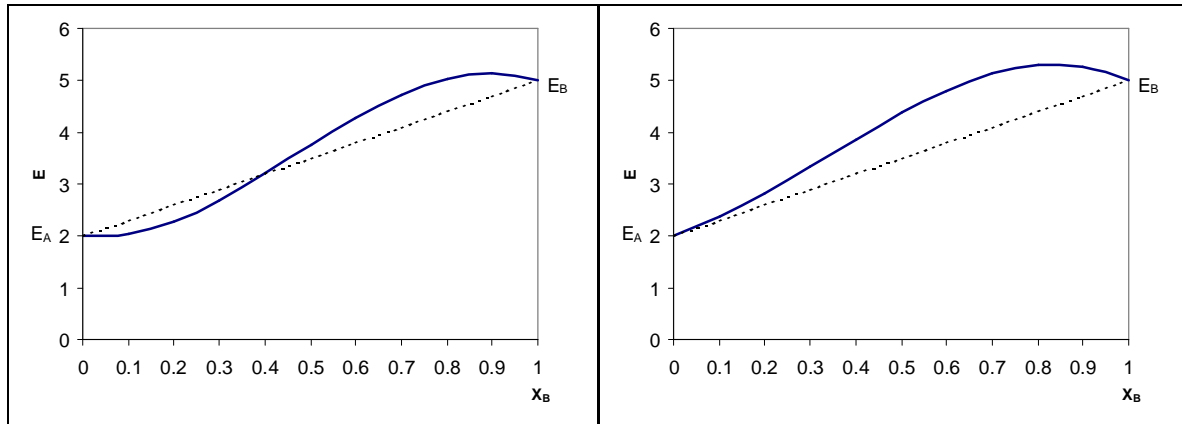


Abbildung 1.7: Mögliche Kurvenverläufe für binäre Mischungen, die mit Gleichung 2 und 3 nicht abgebildet werden können

Hierfür würde eine Gleichung benötigt, die

- sigmoide Kurvenverläufe und
- Unsymmetrien zulässt
- alle Phänomene abdeckt, die durch obige Gleichungen und Abbildungen beschrieben werden
- nahezu beliebige Tangentensteigungen in den Eigenschaftswerten der Einzelsubstanzen (0% und 100% Komponente B) zulässt und
- mit wenigen Koeffizienten auskommt

1.3 Neuronale Netze

Um Eigenschaftswerte auch bei heterogener Datenstruktur zu prognostizieren, kann man sich eventuell eines Neuronalen Netzes bedienen. Dieses kann einen rechnerischen Zusammenhang aus eingegeben Parametern und resultierenden Eigenschaften erstellen. Somit können fehlende Daten berechnet werden und Lücken im Datensatz geschlossen werden.

1.3.1 Was ist ein Neuronales Netz?

Ende der fünfziger Jahre entdeckte man die Fähigkeit von Rechnern, Symbole zu verarbeiten und zu verwalten. Daraufhin glaubte man, dass der Rechner bald Leistungen des Gehirns nachahmen könne. Es hieß euphorisch, dass "in den nächsten zehn Jahren Rechner die Schach-Weltmeisterschaft gewinnen und wichtige mathematische Sätze entdecken würden". Jedoch kehrte in Fachkreisen rasch Ernüchterung ein, was die Imitation von Fähigkeiten des menschlichen Gehirns betrifft.

Die Verarbeitung von Informationen erfolgt in einem Computer grundsätzlich anders als in einem Gehirn. Während der Rechner die verschiedenen Rechen- und Bearbeitungsschritte nacheinander ausführt, ist das Gehirn ein riesiges Parallelverarbeitungssystem. Obwohl es 1994 schon leistungsstarke Rechner gab, konnte man damit bestimmte Leistungen des menschlichen Gehirns wie das Wiedererkennen von Personen immer noch nicht befriedigend simulieren. Man konnte dem Rechner zwar die Physiognomie eines Gesichtes einspeichern, aber bei einer leichten Veränderung oder auf einer Fotografie erkannte er es nicht. Die Arbeitsweise des Gehirns kann man jedoch mit Hilfe Neuronaler Netze künstlich nachzuahmen versuchen (Kinnebrock, 1994).

Hierbei soll das Neuronale Netz durch eine Lernphase so konditioniert werden, dass es in der Lage ist, eine Beziehung zwischen eingegebenen Ausgangswerten und erzielten Ergebnissen herzustellen. Gelingt dies, so kann man dem Netz unbekannte Daten einspeisen und sich die Ergebnisse berechnen lassen (Rocksloh et al., 1999).

Das macht ein Neuronales Netz zu einem wichtigen Instrument in der Entwicklung von Formulierungen (Hussain et al., 1991; Türkoglu et al., 1995; Türkoglu et al., 1999), da sich eine Vielzahl von Experimenten und somit Zeit und Kosten einsparen lassen.

1.3.2 Funktionsweise des Gehirns

Die Aufgabe des Gehirns besteht darin, Reize aufzunehmen, zu verarbeiten und eine Reaktion daraufhin zu veranlassen. Die Reize werden von Rezeptoren aufgenommen und als Signale auf elektrochemischem Wege über Nervenbahnen an das Gehirn geschickt. Dort verarbeiten Neuronen die eintreffenden Informationen. Diese Neuronen sind Zellen, die ebenfalls untereinander Signale austauschen können. Dabei bilden sie mit ihren Verbindungen ein neuronales Netz.

Nach der Geburt sind die Neuronen praktisch nicht vernetzt. Dies beginnt erst mit dem Lernen. Jeder Umweltreiz zwingt das Neugeborene zu einer Reaktion. Im Laufe der Zeit lernt es, die *optimale* Reaktion hervorzurufen. Das erlernte Reaktionsverhalten wird als Verbindungsmuster zwischen den Neuronen gespeichert. Dabei treten zwischen den Neuronen stärkere oder schwächere Verbindungen auf. Werden Verhaltensmuster lange Zeit nicht mehr trainiert, werden auch die Verbindungen zwischen den Neuronen schwächer. Man "vergisst". Diese Verbindungen können jedoch durch Üben auch gestärkt werden.

1.3.3 Aufbau und Funktionsweise eines künstlichen Neuronalen Netzes

Auch ein künstliches Neuronales Netz ist aus "Neuronen" aufgebaut. Verschiedene "Reize" (=Inputs) von anderen Neuronen werden aufgenommen und über Verbindungen (= "Synapsen") zum einem weiteren Neuron geleitet. Dabei können die eintreffenden Signale durch die Stärke der "Synapsen" unterschiedlich gewichtet werden. Die Signale werden mit ihrer Gewichtung (=reelle Zahlen) multipliziert. Ist diese negativ, wird das eintreffende Signal beim Weiterleiten gehemmt, ist sie positiv, wird das Signal verstärkt. Übersteigt die Eingabe eine bestimmte "Reizschwelle",

feuert das Neuron und gibt einen Wert aus (=Output). Schaltet man mehrere Neuronen auf diese Art hintereinander, erhält man ein Neuronales Netz.

Die einzelnen Neuronen sind in Schichten angeordnet. Ein typisches Neuronales Netz muss eine Eingabeschicht (=input layer) und eine Ausgabeschicht (=output layer) besitzen. Dazwischen können sich eine oder mehrere versteckte Schichten befinden (=hidden layers). Meistens werden mindestens dreischichtige Netze verwendet, weil sich mit diesen alle möglichen mathematischen Funktionen darstellen lassen (Inghelbrecht et al., 1997). Bei diesen sogenannten vielschichtigen Netzen muss der Anwender nur wenig über den Zusammenhang zwischen den Input- und den Output-Daten wissen (Sarle, 1994).

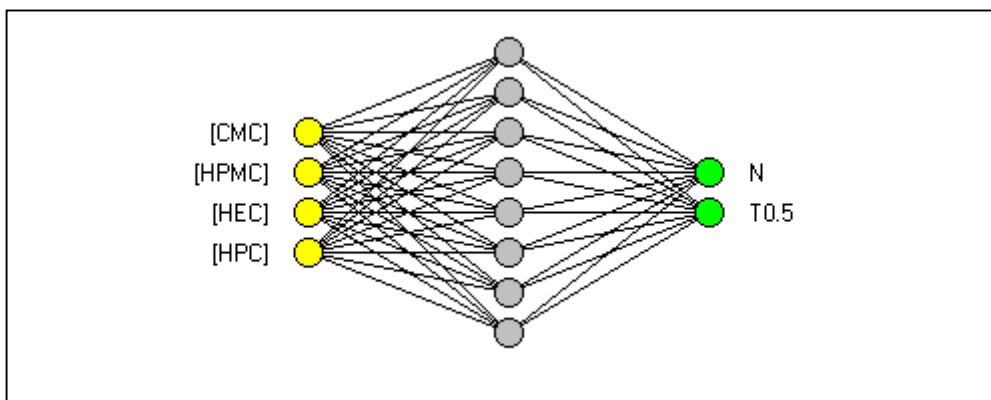


Abbildung 1.8: Darstellung eines dreischichtigen Neuronales Netzes mit vier Inputs, einer versteckten Schicht und zwei Outputs (nach: Hussain et al., 1991)

Das Training des Netzes ist der schwierigste Teil des Prozesses. Man benötigt dafür Datensätze von Ein- und Ausgabewerten, die man experimentell bestimmt hat. Meistens wird die Fehlerrückführungsmethode (= "back-propagation angewandt (Cobalt A. I. Software, 2001). Dabei werden zunächst für die Gewichtungen zwischen den einzelnen Neuronen Zufallszahlen eingesetzt. Man füttert das Netz mit Eingabedaten. Hier wählt man beim Verpressen von Mischungen z. B. die Angabe über verwendeten Pressdruck und das Mischungsverhältnis bei einer ausgewählten Mischung. Daraus lässt man sich die Ausgabedaten - in diesem Falle bestehend aus Bruchfestigkeit, Porosität sowie die Zerfallszeit der Tablette - mit den zufällig gewählten Gewichtungen berechnen. Das Ergebnis der Ausgabedaten wird mit den experimentell ermittelten Ausgabedaten verglichen. Hier werden sich in der Regel größere Diskrepanzen zeigen. Jetzt gibt man dem Netz vor, dass es eine erneute

Berechnung anstellen soll, bei der es (selbständig) die Werte für die Gewichtungen zwischen den Neuronen verändern kann. Einzige Bedingung ist, dass das neue Ergebnis eine *kleinere* Abweichung zum experimentellen Ergebnis zeigt als der letzte Durchlauf. Durch das Verändern der Gewichte verstärken oder schwächen sich die Verbindungen zwischen den Neuronen. Das Netz "lernt".

Diesen Vorgang lässt man das Netz einmal oder mehrere Male durchlaufen. Der Lernprozess endet spätestens dann, wenn der errechnete Ausgabewert dem experimentell ermittelten Ausgabewert gleicht. Dann wird mit diesen Gewichtungen der Datensatz einer zweiten Mischung behandelt. Das heißt, auch hier wird dem Netz der verwendete Pressdruck sowie das Mischungsverhältnis vorgegeben und die resultierenden Tabletteneigenschaften werden berechnet. Auch hier soll das Netz einen Abgleich zwischen errechneten Daten und experimentell bestimmten Daten nach oben genannter Fehlerrückführungsmethode einmal oder mehrere Male tätigen. Jetzt wird dem Netz ein weiterer Datensatz präsentiert und so weiter... Sind alle Datensätze behandelt worden, beginnt die Einspeisung von vorne. Auf diese Weise werden die Gewichtungen von der Gesamtheit der Datensätze ermittelt und immer "genauer". Je nach Vorgabe lassen sich 1000 bis 50000 Durchgänge durchführen. Das entspricht in etwa einer Rechenzeit von einer Minute.

1.4 Expertensysteme

Die gewonnenen Erkenntnisse lassen sich in ein Expertensystem einspeichern und von diesem verwalten.

1.4.1 Grundidee eines Expertensystems

Expertensysteme oder wissensbasierte Systeme sind Computersysteme, die das Wissen eines fachlichen Experten speichern, verwalten und nutzen können. Gleichzeitig können sie "unwissenden" Anwendern gezielt Auskünfte aus ihrem Wissensschatz mitteilen. So wird ein Expertenwissen über ein bestimmtes Gebiet einer großen Zahl von Anwendern zugänglich gemacht (Schliep und Womann, 1989).

Wissensbasierte Systeme gehören zu einem Zweig der Informatik, der sich mit künstlicher Intelligenz befasst. Diese hat das Ziel mit Hilfe von Hard- und Software Aufgaben zu lösen, die eigentlich menschliche Fähigkeiten wie Intelligenz und Urteilsvermögen erfordern.

Im Gegensatz zu einer Datenbank enthält ein wissensbasiertes System nicht nur Wissen, sondern kann mit Hilfe bestimmter Strukturen Entscheidungen treffen, um auftretende Probleme und konkrete Fälle zu lösen. Dazu gehört die Diagnose einer Maschine, eines Patienten oder eines Rechtsfalles (Schulmeister, 1996).

Die Qualität der Problemlösungen hängt dabei stark von der Qualität der eingegebenen Daten ab.

1.4.2 Aufbau eines Expertensystems

Die nachfolgende Grafik zeigt schematisch den Aufbau eines Expertensystems:

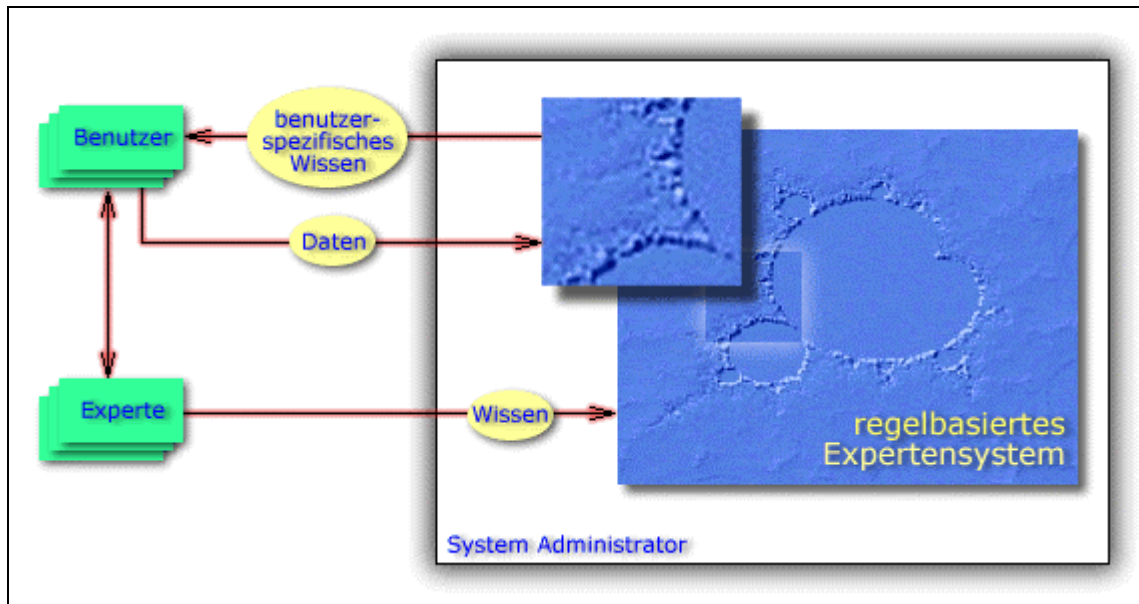


Abbildung 1.9: Schematischer Aufbau eines Expertensystems (aus Schulmeister, 1996)

Die Abbildung zeigt, dass ein Experte sein (Fach)Wissen einem Expertensystem füttert. Dabei besteht das Wissen aus einzelnen Fakten ebenso wie aus Regeln und Zusammenhängen. Ein (unwissender) Benutzer speist wiederum seine Daten in das Expertensystem ein und diese werden auf der Wissensgrundlage des Experten verarbeitet. Daraufhin werden die modifizierten und jetzt benutzerspezifischen Daten dem Benutzer mitgeteilt.

Ein wissensbasiertes System wie das GSH, AXS oder das InSilico MAX ist aus mehreren Komponenten aufgebaut (Fuchs, 1995): Die *Wissensverwaltungskomponente* dient der Aufnahme von Fakten und Regeln. Dieses fachspezifische Wissen wird dann in einer *Wissensbank* gespeichert. Das entspricht beispielsweise Stoffmonographien und/oder Regeln nach dem "Wenn-Dann-Prinzip". Eine solche Regel würde z.B. heißen:

WENN man unter Stoff A noch Stoff B mischt, DANN resultieren daraus schneller zerfallende Tabletten.

Die Problemlösungskomponente (*Inferenzkomponente*) bedient sich dieser Wissensbank und leitet daraus neue Fakten ab. Somit ist diese Komponente die "Denkzentrale" und stellt den informatischen Kern des Programms dar. Die *Dialogkomponente* ist schließlich die Schnittstelle zum Benutzer. Sie ist der einzige Teil des Systems, der für ihn sichtbar ist (Schmelmer, 1995) und stellt eine Benutzeroberfläche eines Computerprogramms dar.

1.4.3 Wissensbasierte Systeme in der Pharmazie

Wissensbasierte Systeme werden in der Pharmazie vor allem in den Bereichen Entwicklung und Produktion eingesetzt. Der Prototyp eines Expertensystems half bei der Auswahl eines geeigneten Pulvermischers anhand entsprechender Pulvereigenschaften (Lai, 1988). Im gleichen Jahr wurden verschiedene wissensbasierte Systeme zur Qualitätskontrolle beschrieben (Tsuji et al., 1988). Murray bekundete seine Absicht, Problemlösungen und Fehlerdiagnosen an einer schnell laufenden Tablettenpresse mit Hilfe eines Expertensystems zu bewerkstelligen (Murray, 1990).

Eine Art "Blancoprogramm" speziell für die Produktentwicklung ("Produkt Formulation Expert System" = PFES) wurde von der Firma Logica (Cambridge, UK) entwickelt (Turner, 1991). Diese sogenannte Shell kann für verschiedene Produkte eingesetzt werden. Zum Beispiel berichtet Rowe über den Einsatz von PFES bei der Erstellung eines Expertensystems für die Tablettenformulierung (Rowe, 1993).

Für die Entwicklung von Tablettenrezepturen brachten mehrere Systeme Hilfe und Zeitersparnis (Podczeck, 1992; Ramani et al., 1992). Des Weiteren stellte die Firma Capsugel ein Expertensystem zur Unterstützung der Entwicklung von Formulierungen in Hartgelatine kapseln auf der Basis von Pulvermischungen und Granulaten vor (Lai et al., 1996; Fa. Capsugel, 1995).

Die Idee der Hilfestellung bei der Entwicklung verschiedener Arzneiformen greift auch das Galenische Entwicklungs-System Heidelberg auf.

1.4.4 Das Galenische Entwicklungs-System Heidelberg (GSH)

Das **Galenische Entwicklungs-System Heidelberg (GSH)** ist ein Expertensystem, das speziell für die Rezepturenentwicklung verschiedener Arzneiformen entworfen wurde (Stricker et al., 1991; Stricker et al., 1994). Bis dahin gab es kein System, das sich auf mehrere Arzneiformen anwenden ließ. Des Weiteren lassen sich einige Eigenschaften der resultierenden Arzneiform prognostizieren. Das GSH ist eine Kooperation zwischen dem (damaligen) Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie und dem Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg. Dabei wurden am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie einige Wissensbanken im Rahmen von Dissertationen erarbeitet. Das GSH speichert sein Wissen in Form von Fakten und Regeln, ist streng logisch und systematisch aufgebaut. Bei der Entwicklung der Arzneiform können verschiedene Entwicklungsschritte berücksichtigt werden.

Ein bedeutender Nachteil ist jedoch, dass das System sehr starr und zergliedert ist. Dadurch lässt sich ein schnelles Verändern, Ausprobieren oder "Nachschlagen" nicht verwirklichen. Jeder Schritt muss genau bedacht und in die vorgegebene Struktur eingepasst werden. Es müssen Einheiten, Hilfsstoffe, Verfahren, Entwicklungsschritte sowie Regeln und Fakten für die Eigenschaftsprognose genau definiert werden. Lücken werden vom System nicht akzeptiert. Teilweise gehen diese genauen Überlegungen jedoch an den Bedürfnissen des Anwenders vorbei, der zunächst nur recht grobe Kenntnisse seiner Stoffe und Vorstellungen seiner Zielparameter hat. Zudem ist dieses System recht aufwendig, da sich um die Pflege der Datenbank intensiv gekümmert werden muss. Weiterhin werden dem Anwender die ermittelten Fakten nur in Form eines Textes übermittelt. Bilder oder Diagramme, die viele Zusammenhänge deutlicher veranschaulichen, können nicht erstellt werden.

1.4.5 Das wissensbasierte System AXS

Ferner gibt es ein Expertensystem, das als "Autolearning eXpert System" (AXS) zur Fehlerfindung ("Troubleshooting") konzipiert wurde. Dieses "Blancoprogramm" ("Shell") wurde z. B. mit einer Wissensbank über Walzenkompaktierung kombiniert.

Mit diesem Programm wurde unerfahrenen Benutzern eines Walzenkompaktors bei der Bedienung des Gerätes geholfen. Es wurden verschiedene Problematiken mit der Maschine, dem Prozess oder der Bedienung des Gerätes abgehandelt (Bultmann et al., 2002). Das System durchläuft dabei einen Entscheidungsbaum. Hierzu muss der Anwender einige Fragen beantworten, üblicherweise sechs bis sieben. Die Anzahl der möglichen Antworten auf jeweils eine Frage ist auf acht limitiert. Typischerweise liegt sie zwischen zwei und vier. Die Dauer von der Fragestellung bis zur Lösungsfindung hängt dabei von der Lesegeschwindigkeit des Anwenders ab, also von dem Durchlesen der Fragen und Eingeben der Antworten. Das AXS dient als Grundlage des InSilico MAX Systems und wurde in diesem noch weiterentwickelt.

1.4.6 Das wissensbasierte System InSilico MAX

Das wissensbasierte System InSilico MAX kann sowohl zur Fehlerfindung als auch zur Formulierungsentwicklung sowie zum dynamischen Erstellen von Herstellungsvorschriften herangezogen werden (Bultmann, 2004a).

Für die Entwicklung von Arzneiformulierungen durchläuft das System ebenfalls einen Entscheidungsbaum.

Das System ist im Vergleich zum GSH sehr flexibel und den Fragestellungen des Anwenders angepasst. So werden die Reihenfolge und der Umfang des Wissens von dem Entwickler der Wissensbank vollkommen frei festgelegt. Das System akzeptiert in dieser Wissensbank Lücken oder einzelne Ergänzungen. Zudem lässt sich der Inhalt der Wissensbank leicht verständlich und nachvollziehbar am Rechner darstellen oder in eine Textverarbeitung exportieren.

Der Benutzer selektiert einen Wirkstoff und definiert Anforderungen an das Endprodukt. Dabei kann er aus einer Liste von vorgeschlagenen Hilfsstoffen wählen. Auf dieser Basis lädt das Programm die entsprechenden Datensätze und stellt die nötigen Berechnungen an.

Als Resultat erhält man ein Textdokument, welches die vorgeschlagene Rezeptur, Prozessparameter, Hinweise und prognostizierte Eigenschaften enthält. Dieser Text kann durch Diagramme veranschaulicht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde dieses InSilico MAX System verwendet. Es greift dabei auf Daten und Regeln zurück, die sich als Charakteristika bei den Einzelstoffen oder Mischungen ergaben. Bei den Mischungen von Lyophilisat und nativem Tablettenhilfsstoff ermittelt das System die Eigenschaftsprognosen mit Hilfe eines Neuronalen Netzes.

2 Ziel der Arbeit

In den meisten Fällen wird die Lyophilisation zur Herstellung von parenteral verabreichten Arzneiformen angewandt. In der Literatur mehren sich jedoch die Hinweise, diesen Prozess auch in der Entwicklung einer oralen Arzneiform einzubeziehen:

Zum Beispiel wurde die Tatsache genutzt, dass sich Substanzen nach der Lyophilisation schneller lösen. Daraus ergab sich die Entwicklung von so genannten "fast-melting tablets"², die durch Lyophilisation hergestellt wurden (Dobetti, 2000). Dabei wurde die Arzneistoff-Lösung in Blisterstreifen eingefüllt und gefriergetrocknet. Ein Nachteil dieser Tabletten bestand in der mangelnden Festigkeit und der dadurch bedingten schlechten Entnehmbarkeit.

Auch bei einem Sättigungskomprimat (Matricur[®]), das zur unterstützenden Behandlung Übergewichtiger eingesetzt wird, handelt es sich um einen gefriergetrockneten Kollagenschwamm, der zu einer Tablette gepresst wurde (Berger und Hahn, 2003). Die Tablette soll im Magen schnell "zerfallen" bzw. wie ein Schwamm aufgehen und den Magen füllen. Dadurch verspürt der Patient weniger Hunger und nimmt als Konsequenz weniger Nahrung auf.

Gleichzeitig wurde an Substanzen, die typischerweise gefriergetrocknet und parenteral appliziert werden, geforscht, ob sie sich alternativ für eine *orale* Applikation eignen. Ein Paradebeispiel ist Insulin. Es wäre bei der Behandlung der Zuckerkrankheit eine große Erleichterung, wenn das blutzuckersenkende Insulin oral als Tablette verabreicht werden könnte, weil diese Applikation von den Patienten besser akzeptiert würde als die parenterale mittels Spritze. Zudem hätte es auch ökonomische Vorteile, weil Tabletten sehr viel kostengünstiger herzustellen sind.

Mesiha et al. beschreiben, dass die Blutglucosespiegel von Kaninchen nach oraler Gabe von Insulin zusammen mit Palmitinsäure und einem Gallensalz sinken (Mesiha et al., 2002). Cournarie et al. weisen messbare Insulinspiegel nach oraler Gabe von

² wobei der Ausdruck "melting" sowie der Begriff "tablets" im Sinne von Komprimat falsch ist.

Insulin nach. Diese Ergebnisse zeigen, dass Proteine durchaus in der Lage sind, systemisch zu wirken, wenn sie oral verabreicht werden (Cournarie et al., 2002).

Will man diese Stoffe noch tablettieren, stellt sich die Frage nach der Druckempfindlichkeit. Druck beeinflusst Wechselwirkungen (elektrostatische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken und hydrophobe Wechselwirkungen), die in der Proteinstruktur vorkommen (Eicher, 2000). Dadurch kann es zu Strukturveränderungen bzw. zur Denaturierung von Proteinen kommen. Diese Effekte können je nach Höhe des Druckes reversibel oder irreversibel sein. Während es bei Drücken von 100-200 MPa meist zu reversiblen Effekten kommt, führen Drücke ab 300-400 MPa meist zur irreversiblen Denaturierung. Dieses ist jedoch im Einzelfall zu prüfen.

Nürnberg und Scheler verpressten verschiedene Pankreasenzyme (Protease, Amylase, Lipase), die lokal im Dünndarm wirken sollen, und untersuchten deren Aktivität nach der Tablettierung. Es zeigte sich, dass bis zu einem Pressdruck von 100 MPa kein nennenswerter Aktivitätsverlust zu beklagen war. Bei höheren Pressdrücken nahm dann die Aktivität der Enzyme mit steigendem Pressdruck linear ab. Die untersuchten Substanzen zeigten zudem eine plastische Verformung (Nürnberg und Scheler, 2000).

Eriksson et al. untersuchten ebenfalls ein Protein, das lokal im Darm wirken soll. Es wurde zusammen mit Inulin als Stabilisator gefriergetrocknet und mit 110 MPa verpresst. Das Protein zeigte keinen Aktivitätsverlust (Eriksson et al., 2002; Eriksson et al., 2003).

Auch das Modellprotein Desmopressin, das als Dispersion zusammen mit Polycarbophil gefriergetrocknet und anschließend tablettiert wurde, zeigte keinen Aktivitätsverlust (Wratschko und Müller-Bohn, 2000). Jedoch wird hier keine Angabe über den verwendeten Pressdruck gemacht.

Die orale Gabe von Tabletten aus Insulin war ebenfalls erfolgreich. Dorkoosh et al. betteten Insulin in ein Polymer ein, das unter Feuchtigkeitsaufnahme quillt und ein Hydrogel ausbildet. Dabei wurde Insulin sowohl als Mikropartikel als auch als

Minitablette verarbeitet. Das Einbetten sollte Insulin vor dem hydrolytischen Abbau im Magen-Darm-Trakt schützen. Diese Versuche wurden nur an gesunden Hunden durchgeführt und zeigten große Schwankungen in den Bioverfügbarkeiten (Dorkoosh et al., 2002). Ziv et al. verabreichten auch diabetischen Hunden Mikrotabletten aus Insulin und maßen sinkende Blutglucosespiegel (Ziv et al., 1994). Allerdings betrug die Bioverfügbarkeit nur 5% im Vergleich zur parenteralen Gabe.

Es gibt aber auch Gegenbeispiele, bei denen das Verpressen von Proteinen zu Aktivitätsverlusten führte. Picker beschreibt den Aktivitätsverlust verschiedener Amylasen ab einem Pressdruck von 50 MPa. Bei niedrigeren Pressdrücken ließen sich keine Tabletten formen. Erst durch das Einbetten in Hilfsstoffe wie κ -Carrageenan behielt das Protein seine Aktivität (Picker, 2002).

Ziel dieser Arbeit war es, den Ansatz weiterzuerfolgen, den Lyophilisationsprozess in die Tablettenherstellung einzubeziehen. Es sollten Tabletten aus nativen wie aus gefriergetrockneten Substanzen hergestellt und untersucht werden. Dabei waren folgende Fragestellungen ausschlaggebend: Wie verhalten sich Lyophilisate im Vergleich zu ihren nativen Ausgangsstoffen beim Tablettieren? Welche Eigenschaften zeigen die Tabletten, die aus nativen bzw. aus lyophilisierten Substanzen hergestellt wurden? Kann man dieses Verhalten katalogisieren, d. h. zeigen verschiedene Stoffgruppen immer das gleiche Verhalten? Ist es möglich, aus diesem Verhalten eine Systematik abzuleiten? Eine Systematik wäre insofern wünschenswert, als dass die Parameter, die das plastische, elastische bzw. sprödebrüchige Verformungsverhalten der Hilfsstoffe beschreiben, quasi als Fingerabdruck dieser Substanzen gelten (Picker, 2000). Diese Charakteristik ist für die pharmazeutische Industrie von Interesse.

Des Weiteren sollten verschiedene Mischungen aus Lyophilisaten alleine und in Kombination mit typischen Tablettenhilfsstoffen untersucht werden. Da davon auszugehen ist, dass in der Regel hochpotente Arzneistoffe lyophilisiert werden und deren Masse für ein Verpressen zu gering ist, erschien die Kombination mit Tablettenhilfsstoffen sinnvoll. Gegebenenfalls wäre hier der Einsatz eines Neuronalen Netzes angebracht, um die Zahl der Versuche in Grenzen zu halten.

Letztendlich sollten die Ergebnisse in einem Computerprogramm gipfeln, das unerfahrenen Anwendern bei der Rezepturfindung zur Hand geht. Für sie wäre es eine große Erleichterung, wenn sie "nur" ermittelte Stoffdaten und Wunschparameter der zu entwickelnden Tablette in den Rechner eingeben müssen und dann von ihm einen Rezepturvorschlag unterbreitet bekämen. Dazu sollte ein Programm auf Basis des InSilico MAX Expertensystems entwickelt werden.

Für die Ermittlung der benötigten Daten standen verschiedene Stoffe zur Auswahl. Bei den Hilfsstoffen wurden diejenigen gewählt, die sowohl bei der Lyophilisation als auch beim Tablettieren oft herangezogen werden. Diese stammten zudem aus verschiedenen Gruppen wie den Zuckern, den Zuckeralkoholen und den Polymeren. Ein zusätzliches Kriterium war die polymorphe Form, die nach der Gefriertrocknung vorliegt. So wurden viele Untersuchungen mit den zwei Modellstoffen Lactose und Mannit bzw. Lyo-Lactose und Lyo-Mannit durchgeführt, weil diese Stoffe nach der Lyophilisation unterschiedlich polymorphe Formen zeigen: Lyo-Lactose ist amorph, Lyo-Mannit dagegen kristallin.

Zudem sollte das Tablettierverhalten eines Modellproteins - Lysozym - untersucht und die Auswirkung auf die Aktivität beschrieben werden. Das gibt Aufschluss über die Druckempfindlichkeit dieser Substanz.

Beim Beschreiben der Kompressionseigenschaften wurde auf die Vorarbeit von Wiegel zurückgegriffen (Wiegel, 1996). Er untersuchte sowohl die Bruchfestigkeiten der Tabletten als auch die Verdichtung der Pulver bei verschiedenen Pressdrücken. Gleichzeitig fand er einen logarithmischen Zusammenhang zwischen der leicht zu ermittelnden Größe "Bruchfestigkeit" und der Verdichtung. Diese Beziehung sollte auch für die Lyophilisate überprüft werden.

3 Material und Methoden

3.1 Verwendete Substanzen

Verwendete Substanzen	Hersteller
α -Lactose-Monohydrat (Granulac® 140)	Meggle, D-Wasserburg
Bidestilliertes Wasser	Hauseigene Bidestillationsanlage Bi-Dest 2108, GFL, D-Burgwedel
D(-)-Mannit	Merck KGaA, D-Darmstadt
Mannit, sprühgetrocknet (Pearlitol® 200 SD)	Roquette, F-Lestrem
D(+)-Maltose-Monohydrat	AppliChem GmbH, D-Darmstadt
D(+)-Trehalose-Dihydrat	Fluka Chemie GmbH, CH-Buchs
Dextran 40 von <i>Leuconostoc. ssp.</i>	Fluka Chemie GmbH, CH-Buchs
Mikrokristalline Cellulose (Vivapur® Typ 101)	J. Rettenmaier und Söhne GmbH und Co., D-Rosenberg
Einkomponentenreagenz für die volumetrische Karl-Fischer-Titration (Hydranal-Composite 2®)	Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH, D- Seelze
Formamid p.a.	Merck KGaA, D-Darmstadt
Kaliumdihydrogenphosphat	Grüssing GmbH, D-Filsum
Lysozym	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim; Charge: 051K7028
Magnesium-Stearat	Bärlocher GmbH, D-Unterschleißheim
Methanol, getrocknet p.a.	Sigma-Aldrich Laborchemikalien GmbH, D- Seelze
<i>Micrococcus lysodeicticus</i>	Sigma- Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim; Charge: 51K8613
Polyvinylpyrrolidon, quervernetzt (Polyplasdone® XL)	ISP Technologies Inc., USA-Wayne, NJ
Silicagel Gel Orange mit Indikator	Carl Roth GmbH und Co., D-Karlsruhe
Trehalose-Dihydrat	Georg Breuer GmbH, D-Kronberg/Taunus

Tabelle 3.1: Verwendete Substanzen und deren Hersteller

3.2 Verwendete Geräte

Arbeitsschritt	Verwendete Geräte	Hersteller
Herstellen Lösungen	Bidestillationsanlage Bi-Dest 2108	GFL, D-Burgwedel
	Oberschalige Waage 1264 MP3	Sartorius, D-Göttingen
	Magnetrührer mit Heizplatte IKA-Combimag RCT Nr. 32170	Janke und Kunkel GmbH und Co. KG, D-Staufen/Breisgau
	Glasgeräte, Trichter und Rührfische	Diverse
	pH-Meter Typ E512	Metrohm GmbH und Co., CH-Herisau
Gefriertrocknen	Plane Petrischalen, Messzylinder	Diverse
	Gefriertrocknungsanlage Delta 1-20 KD	Christ, D-Osterode/Harz
	Schreiber Christ Rec-6,	Christ, D-Osterode/Harz
Zerkleinern der Kuchen und Prüfen der Pulver	Siebnetz 800µm passend für Gerät mit oszillierendem Einsatz ("Frewitt-Sieb")	
	Karl-Fischer-Titration 787 KF Titrimo	Metrohm Ionenanalytik GmbH und Co., CH-Herisau
	Analysenwaage HR-120-EC	A&D Instruments Ltd., USA-Charlotte, NC
	Differential Scanning Calorimetry DSC 30/TC 10A-Ta-Processor	Mettler, CH-Greifensee
	Probeniegel (DSC) Me 27331 für DSC, Aluminium 40µl	Mettler, CH-Greifensee
	Tiegelschließapparat	Mettler, CH-Greifensee
	Analysenwaage Sartorius research	Sartorius, D-Göttingen
Verpressen	Oberschalige Waage 1264 MP3	Sartorius, D-Göttingen
	Turbula-Mischer, Type T2A	Willy A. Bachofen, CH-Basel
	Druckluftbetriebene Tablettenpresse	Feinmechanikwerkstatt Universität D-Heidelberg
	Analysenwaage Mettler AE 240-S	Mettler Instrumente AG, CH-Greifensee
Untersuchung der Tabletten	Messbügelschraube Etalon Microrapid 226	Étalon, Pierre Roch S.a r.l., CH-Renens
	Bruchfestigkeitstester Modell TBH 30	Erweka, D-Heusenstamm
	Analysenwaage Mettler AE 240-S	Mettler Instrumente AG, CH-Greifensee
	Friabilitätstester ("Roche-Trommel") und Zerfallstester gemäß EuAB	Engelsmann, D-Ludwigshafen
	Einmalküvetten 10x10x45 mm	Sarstedt AG und Co., D-Nümbrecht
	Spectrophotometer DU 640	Beckmann Instruments, Inc., USA-Fullerton, California

Tabelle 3.2: Arbeitsschritte und dabei verwendete Geräte

3.3 Herstellen der Lösungen

Um stabile Kuchen zu erhalten, wurden 10%ige (m/m) Lösungen lyophilisiert - bei dieser Konzentration ein Vorgang mit meist gutem Erfolg (Franks, 1998). Da während eines Lyophilisationszyklusses nur acht Petrischalen³ auf den zwei Stellböden der Gefriertrocknungsanlage positioniert werden können, wurden 500 ml Lösung hergestellt. Bei diesem Volumen wurden etwaige Verluste durch nachfolgende Schritte berücksichtigt. Besaßen die Substanzen Kristallwasser, wurde auf den wasserfreien Stoff umgerechnet.

Die Dextranlösung wurde nur 4%ig angesetzt. Bei dieser Konzentration bilden sich stabile Kuchen. Eine weitere Erhöhung würde zu sehr viskosen Lösungen führen.

Nur ein Prozent betrug die Konzentration der Lysozym-Lösungen. Proteinlösungen werden oft nicht konzentrierter angesetzt (Kreilgaard et al., 1998), da es sich um hochwirksame Substanzen handelt, deren Einsatz zudem sehr kostspielig ist. Die Kuchenbildung verläuft dennoch erfolgreich. Diese kleinen eingesetzten Mengen wurden auf einer Analysenwaage abgewogen.

Nach der Herstellung wurden die Lösungen schwebstofffrei filtriert.

3.4 Prüfung der hergestellten Lösungen

3.4.1 DSC-Untersuchungen

Mit Hilfe der Differential Scanning Calorimetry (DSC) wurden die Glasübergangstemperaturen der Lösungen überprüft. Da es nur zu einer ausreichenden Trocknung kommen kann, wenn die Temperatur zu jeder Zeit des Prozesses unterhalb der Glasübergangstemperatur gehalten wird, muss diese bestimmt werden.

³ Die verwendeten Petrischalen hatten einen Durchmesser von neun Zentimetern. Für die Proteinlösungen bzw. die Mischung MVIII wurden Petrischalen mit einem Durchmesser von sechs Zentimetern benutzt, da in den größeren Schalen kein mechanisch stabiler bzw. vollständig getrockneter Kuchen produziert werden konnte.

Zur Prüfung wurden 40 µl der Lösung in tarierte Aluminiumtiegel gewogen und der Tiegel verschweißt. Anschließend wurde der Tiegel von Raumtemperatur mit 5 K/min auf -65°C abgekühlt, zum Equilibrieren 10 Minuten auf dieser Temperatur gehalten und mit 5 K/min auf -3°C aufgeheizt. Nur die Aufwärmkurve wurde ausgewertet. In diesem Bereich kann man den Glasübergang beobachten, ohne Beeinträchtigung durch das im Vergleich dazu große Schmelzsignal des Wassers. Gemessen wurde gegen einen leeren gelochten Referenztiegel. Das Ergebnis ist der Mittelwert aus drei Messungen.

Lösung	Glasübergangstemperatur [°C]
Mannit (10%ig)	$-27,43 \pm 0,1$
Lactose (10%ig)	$-24,87 \pm 0,1$
Maltose (10%ig)	$-28,16 \pm 0,1$
Trehalose (10%ig)	$-27,06 \pm 0,1$
Dextran (4%ig)	$-10,44 \pm 0,4$
Lactose+Mannit = 75+25 (10%ig)	$-31,81 \pm 0,1$
Lactose+Mannit = 50+50 (10%ig)	$-33,94 \pm 0,3$
Lactose+Mannit = 25+75 (10%ig)	$-37,08 \pm 1,5$ $-27,97 \pm 0,1$
Lysozym (Wasser) (1%ig)	kein T_G erkennbar
Lysozym (Puffer) (1%ig)	kein T_G erkennbar

Tabelle 3.3: Glasübergangstemperaturen der verwendeten Lösungen (\pm Standardabweichung)

Bei (fast) allen Lösungen wurde ein Glasübergang beobachtet. Mischung **MIX** lässt sogar zwei Glasübergänge erkennen, was darauf hindeutet, dass dort zwei getrennte amorphe Phasen vorliegen.

Auch Mannit zeigte einen Glasübergang, den man zunächst nicht erwartet. Nach Kim et al. ist durch die Gefriertrocknung kein amorphes Mannit zu erhalten (Kim et al., 1998). Mannit liegt kristallin vor und sollte daher eine eutektische Temperatur besitzen, die zudem bei höheren Temperaturen liegt ($-1,24^{\circ}\text{C}$ bei Rock, 1999; $-1,5^{\circ}\text{C}$ bei Kim et al., 1998). Jedoch war die Einfriereschwindigkeit mit 5 K/min so gering, dass Mannit zunächst amorph erstarrte. Ein Glasübergang war zu beobachten. Während des Messvorgangs kristallisierte die Substanz, erkennbar an einem Kristallisationspeak bei ca. -18°C . Auch in der Gefriertrocknungsanlage erstarrte Mannit zunächst amorph und kristallisierte noch während des Prozesses. Das zeigte sich daran, dass einige Petrischalen mit Lyo-Mannit nach der Gefriertrocknung zerbrochen waren. Mannit besitzt ein solch starkes Rekristallisationsverhalten, dass

es bei seiner Verwendung oft zu Glasbruch kommt (Franks, 1998; Yoshinari et al., 2003a).

Dextran als Polymer zeigte aufgrund des hohen Molekulargewichtes einen Glasübergang bei höheren Temperaturen (-10°C) (Yoshinari et al., 2003a). Bei allen anderen niedermolekularen Stoffen lag dieser bei -25°C oder tiefer. Da Dextran die Glasübergangstemperatur anhebt und daher die Trocknung bei höheren Temperaturen ausgeführt und dadurch beschleunigt werden kann (Imamura et al., 2002), wird dieser Stoff gerne mit Zuckern kombiniert.

Die Mischungen mit einem hohen Mannitanteil zeigten sehr niedrige Glasübergangstemperaturen - ein Indiz für schwer zu trocknende Mischungen.

3.4.2 pH

Der pH-Wert der Lösungen wurde vorsorglich mit einem pH-Meter untersucht.

Lösung	pH-Wert
Mannit (10%)	7,32
Lactose (10%)	6,35
Maltose (10%)	3,82
Trehalose (10%)	5,50
Dextran (4%)	7,86
Lactose+Mannit = 75+25 (10%)	6,93
Lactose+Mannit = 50+50 (10%)	6,37
Lactose+Mannit = 25+75 (10%)	6,36
Lysozym (Wasser) (1%)	6,55
Lysozym (Puffer) (1%)	6,50

Tabelle 3.4: pH-Werte der verwendeten Lösungen

3.5 Herstellung der Lyophilisate

Zur Herstellung der Lyophilisate wurden die Petrischalen auf zwei Einstellböden der Gefriertrocknungsanlage gestellt und bei einem Schalendurchmesser von 9 cm mit

jeweils 55 ml Lösung befüllt. In die Schalen mit 6 cm Durchmesser wurden 10 ml gefüllt.

Die Trocknungsbedingungen wurden wie folgt gewählt:

- Einfrieren:** 7 Stunden bei -40°C
- Primärtrocknung:** 18 Stunden bei -10°C und 0,25 mbar
- Sekundärtrocknung:** 18 Stunden bei $+20^{\circ}\text{C}$ und maximalem Vakuum⁴
(entspricht etwa 0,04 mbar)

Diese gewählten Prozesszeiten sind recht lange. Da jedoch viele unterschiedliche Substanzen getrocknet wurden, wurde eine Standardmethode gesucht, die geeignet erschien, zur vollständigen Trocknung sämtlicher Substanzen zu führen. Die lange Prozesszeit gab dazu die nötige Sicherheit.

In der folgenden Abbildung ist der Temperaturverlauf während einer Lyophilisation einer Beispiellösung zu sehen. Dargestellt sind die Kondensator-, Stellflächen- und Produkttemperatur.

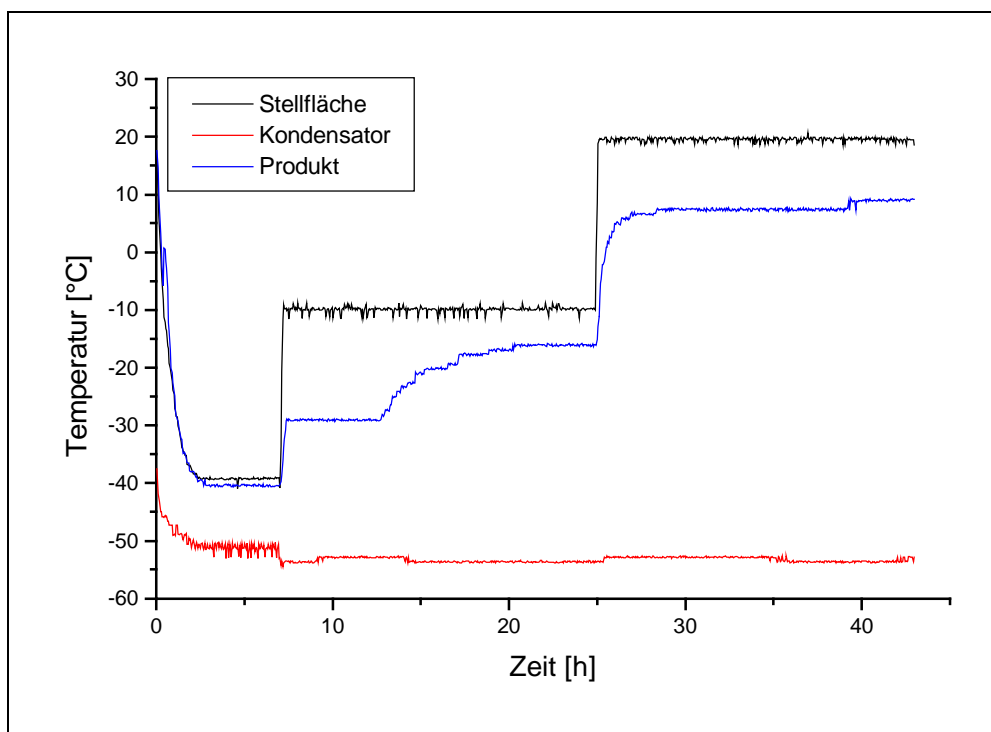


Abbildung 3.1: Temperaturverlauf während der Lyophilisation

⁴ Gerätetechnisch bedingt (Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH, 1990)

3.6 Prüfung der erhaltenen Lyophilisate

Nach der Lyophilisation wurden die Kuchen optisch untersucht. Keiner wies Defekte wie einen totalen Kollaps oder klebrige, zusammengefallene Stellen auf (Jennings, 1998a). Die Substanzen ließen sich optisch gut voneinander unterscheiden: Der Kuchen aus Lyo-Mannit ist matt-weiß. Er ist gleichmäßig, besitzt eine glatte Oberfläche und gibt gegenüber Druck leicht nach.

Die Kuchen der Zucker sind glänzend und durchscheinend weiß. Sie sind durchzogen von tiefen Rissen und lassen der Petrischale gut entnehmen.

Lyo-Dextran ergibt einen weißen faserigen Kuchen mit einer Konsistenz, die an Styropor erinnert. Er zeigt ein leichtes Schrumpfen und lässt sich sehr gut aus der Form lösen.

Lysozym wurde zu Testzwecken in zwei verschiedenen Medien gefriergetrocknet: Wasser und Phosphatpufferlösung (s. 3.12.1). Danach zeigten sich zwei unterschiedliche Produkte. Wird Wasser verwendet, ergab sich ein durchscheinend weißer, sehr luftiger Kuchen mit einem schwachen Zusammenhalt. In Puffer gelöst und getrocknet resultiert dagegen ein matt-weißes Produkt.

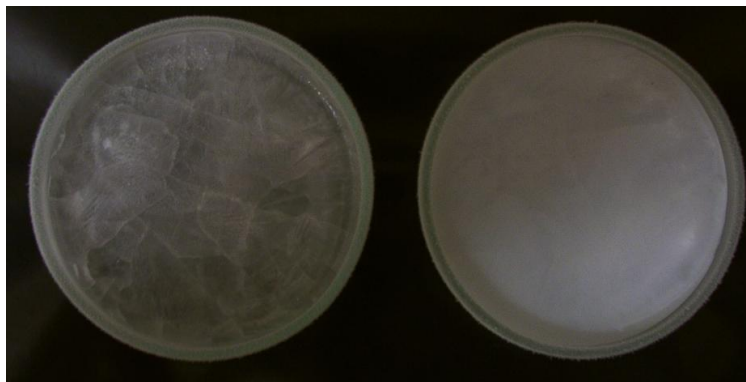


Abbildung 3.2: In Wasser (links) bzw. Pufferlösung (rechts) gelöstes und eingefrorenes Lysozym

Beide Produkte – wie auch die anderen Substanzen - lösten sich schnell und vollständig in Wasser und bildeten klare, farblose Lösungen.

3.7 Herstellung der Pulver

Die Kuchen mussten zum weiteren Verarbeiten zerkleinert werden. Dabei sollten immer gleiche Teilchengrößen resultieren und das Verfahren möglichst zügig vonstatten gehen, damit das Pulver nicht zu lange Luft- und damit Feuchtigkeitskontakt hat. Gerade amorphe Strukturen sind bekannt dafür, dass sie Wasser ziehen (Shamblin et al., 1998). Durch eine schnelle Zerkleinerung wurden diese Einflüsse eliminiert bzw. minimiert.

Beides ließ sich mit einem "Frewitt-Sieb" erreichen. Benutzt wurde das Sieb mit der Maschenweite 800µm. Die Kuchen wurden aus den Petrischalen herausgelöst. Die oszillierende Bewegung des Gerätes drückte die Lyophilisate schließlich rasch durch das Sieb.

Nach dem Zerkleinern lag ein voluminöses Pulver mit plättchen- bis nadelförmigen Teilchen vor.

3.8 Prüfung der erhaltenen Pulver

3.8.1 Wahre Dichte

Zur Bestimmung der relativen Dichte der Tabletten muss die wahre Dichte der Stoffe bekannt sein. Diese lässt sich mit einem Gaspyknometer bestimmen. Dabei wirkt sich die verwendete Methode stark auf das Ergebnis aus. Eine Rolle spielt zum Beispiel das verwendete Gas: Helium oder Luft. Generell besetzen die Gasmoleküle oder -atome die Oberfläche von Stoffen, die sich so quantitativ bestimmen lässt. Heliumatome sind jedoch kleiner als Luftmoleküle. So können diese auch in enge Poren dringen, in die Luftmoleküle unter Umständen nicht mehr gelangen können. Eine größere erfasste Oberfläche resultiert in einem höheren Wert für die wahre Dichte. Bei der Dichtemessung wird mit erhöhtem Druck gearbeitet. Hoher verwendeter Druck vermag das Gas in Poren zu drücken und nimmt dadurch Einfluss auf das Ergebnis. Im allgemeinen werden Drücke von 4 bar (Helium-Pyknometer) und 2 bar (Luftpyknometer) angewandt. Dadurch werden manchmal bei einem Helium-Pyknometer höhere Werte für die wahre Dichte erzielt als bei einem Luftpyknometer. Des Weiteren ist das Verhältnis Probenvolumen zu Messzellvolumen

wichtig. Gewählt werden sollte dabei immer eine möglichst kleine Messzelle, um ein großes Füllvolumen zu gewährleisten. Bei manchen Apparaturen (Heliumpyknometer) besteht die Möglichkeit, die Messzelle vor der eigentlichen Messung mit einem Stoß Helium zu spülen. Dabei kann Feuchtigkeit, die dem Pulver anhaftet, entfernt werden. Somit würde auch hier eine größere Oberfläche und damit eine größere wahre Dichte gemessen werden. Nichtzuletzt nimmt auch der/die Durchführende Einfluss auf das Ergebnis. So können verschiedene Personen am gleichen Gerät mit der gleichen Probe unterschiedliche Ergebnisse erzielen. Da bei der Bestimmung der wahren Dichte so viele Faktoren Einfluss nehmen können, sind Schwankungen möglich.

Von vier der verwendeten Substanzen (Lactose, Lyo-Lactose, Mannit, Lyo-Mannit) wurde die wahre Dichte mit einem Luftpyknometer (Firmeninformation Beckman Instruments, 1977) bestimmt. Dabei konnten die Literaturwerte der nativen Substanzen experimentell bestätigt werden. Beide Lyophilisate wiesen aber wahre Dichten auf, die nur 97% des Literaturwertes entsprachen. Eventuell entstehen durch den Lyophilisationsprozess sehr kleine Poren im Material, in welche die Luft nicht eindringen kann. Die Oberfläche würde nicht quantitativ erfasst, wodurch sich für die wahre Dichte zu niedrige Werte ergeben. In der Literatur findet man Hinweise, dass kristalline und amorphe Stoffe unterschiedliche Dichten aufweisen können, da den amorphen Substanzen die dreidimensionale hohe Ordnung der kristallinen Stoffe fehlt (Hancock et al., 2002; Sebhatu et al., 1997). Gleichzeitig ist davon die Rede, dass die wahre Dichte vom Feuchtigkeitsgehalt der Substanz abhängt: Bei höherem Wassergehalt werden höhere Dichten gemessen. (Hancock und Zografi, 1994), wodurch wird die Messung der wahren Dichte sehr störanfällig wird. Da es in der Literatur kaum verlässliche Daten zu Werten von lyophilisierten Pulvern gibt, wurden für Lyo-Lactose und Lyo-Mannit die Literaturwerte der nativen Substanzen übernommen.

Von den anderen nativen Substanzen wurde die wahre Dichte mit einem Helium-Pyknometer (Universität Bonn) bestimmt. Für die amorphen Pendanten wurden wiederum die gleichen Werte übernommen.

Für Mischungen wurde die wahre Dichte gemäß der Massenanteile in der Mischung nach folgender Formel berechnet:

$$r_{w(\text{Mischung A+B})} = X_A \cdot r_{w(\text{Stoff A})} + X_B \cdot r_{w(\text{Stoff B})}$$

ρ_w	wahre Dichte [g/ml]
X_A	Massenanteil Stoff A [-]
X_B	Massenanteil Stoff B

Substanz	Wahre Dichte [mg/mm ³]
Mannit	1,48 (Armstrong et al., 1994)
Lactose	1,54 (Goodhart, 1994)
Maltose	1,46 ± 0,01
Trehalose	1,48 ± 0,01
Dextran	1,62 ± 0,01
Lactose+Mannit = 75+25	1,525 (berechnet)
Lactose+Mannit = 50+50	1,51 (berechnet)
Lactose+Mannit = 25+75	1,495 (berechnet)
Lysozym	1,35 ± 0,02

Tabelle 3.5: Wahre Dichten der verwendeten Pulver

3.8.2 Differential Scanning Calorimetry

Mithilfe der DSC wurden die Pulver charakterisiert (Burger, 1982). Es interessierten Glasübergangs-, Schmelz- und Kristallisationstemperaturen. Daraus lässt sich unter anderem schließen, in welcher Modifikation (amorph oder kristallin) der Stoff vorliegt. Zur Prüfung wurden die Pulver direkt in die Alupfännchen eingewogen (Masse 4-6 mg.), wobei die Lyophilisate aufgrund ihres großen Volumens noch leicht angedrückt wurden, um den Bodenkontakt zu gewährleisten (Clas et al., 1999). Dann wurde mit einer Heizrate von 5 K/min. von 0°C an bis zur interessierenden Temperaturmarke (Abbruch bei Zersetzungsreaktion) erhitzt und auftretende Glasübergangstemperaturen und Peaktemperaturen bestimmt. Gemessen wurde gegen einen gelochten Referenztiegel. Die Werte sind die Mittelwerte aus zwei Messungen ± Standardabweichung.

Material und Methoden

Substanz	T _G [°C]	T _{Krist.} [°C]	T _{Schmelz} [°C]	Sonst. [°C]	Literaturwert [°C]
Mannit			165,6 ± 0,1		T _{Schmelz} 166-168°C (Armstrong et al., 1994)
Lactose			215,0 ± 0,0	147,0 ± 3,3	T _{Dehydr.} (α-Lactose-Monohydrat) 145°C bzw. 150°C (Schmitt et al., 1999 bzw. Sebhatu et al., 1994) T _{Schmelz} (anhydrierte α-Lactose) 215°C (Schmitt et al., 1999)
Maltose			119,2 ± 0,7		T _{Schmelz} 102,5°C (Firmeninformation Cargill, 2002) T _{Schmelz} 160-165°C (Firmeninformation Applichem GmbH, 2004)
Trehalose			182,1 ± 4,0		T _{Schmelz} 97°C (Firmeninformation Cargill, 2002) T _{Schmelz} (krist.) 213°C (Eriksson et al., 2002)
Dextran	120,3 ± 5,7		167,1 ± 7,8		
Lactose + Mannit = 75+25 = MI			134,4 ± 0,1 202,9 ± 7,5		T _{Schmelz} (M) 166-168°C (Armstrong et al., 1994) T _{Schmelz} (L) 215°C (Schmitt et al., 1999)
Lactose + Mannit = 50+50 = MII			151,1 ± 0,4 214,1		T _{Schmelz} (M) 166-168°C (Armstrong et al., 1994) T _{Schmelz} (L) 215°C (Schmitt et al., 1999)
Lactose + Mannit = 25+75 = MIII			157,5 ± 0,9		T _{Schmelz} (M) 166-168°C (Armstrong et al., 1994) T _{Schmelz} (L) 215°C (Schmitt et al., 1999)
Lysozym			154,3 ± 0,1		T _{Schmelz} 156°C (Bell et al., 1995)
Lyo-Mannit			166,6 ± 3,7		T _{Schmelz} 166-168°C (Armstrong et al., 1994)
Lyo-Lactose	56,5 ± 2,1	128 ± 0,0	220,5 ± 0,7 237,5 ± 0,7		T _G 101°C bzw. 110°C (Kim et al., 1998 bzw. Hancock und Zografi, 1994) T _{Dehydr.} (α-Lactose-Monohydrat) 145°C bzw. 150°C (Schmitt et al., 1999 bzw. Sebhatu et al., 1994) T _{Schmelz} (anhydrierte α-Lactose) 215°C (Schmitt et al., 1999)
Lyo-Maltose	39,1 ± 0,6				T _G 43°C T _{Schmelz} 102,5°C (Firmeninformation Cargill, 2002) T _{Schmelz} 160-165°C (Firmeninformation Applichem GmbH, 2004)
Lyo-Trehalose	71,9 ± 1,0		255,6 ± 1,6		T _G 79°C bzw. 108°C (Firmeninformation Cargill, 2002 bzw. Eriksson et al., 2002) T _{Schmelz} 97°C (Firmeninformation Cargill, 2002) T _{Schmelz} (krist.) 213°C (Eriksson et al., 2002)
Lyo-Dextran	97,5 ± 7,1		174,0 ± 6,7		
LL+LM (getrennt) = 75+25 = MIV	60,9 ± 1,7	108,7 ± 1,1	ab 200	144,6 ± 0,8	T _{Schmelz} (M) 166-168°C (Armstrong et al., 1994) T _{Schmelz} (L) 215°C (Schmitt et al., 1999)
LL+LM (getrennt) = 50+50 = MV	62,2 ± 1,4	111,6 ± 0,5	155,5 ± 1,3 193,1 ± 0,5		T _{Schmelz} (M) 166-168°C (Armstrong et al., 1994) T _{Schmelz} (L) 215°C [Schmitt et al., 1999]
LL+LM (getrennt) = 25+75 = MVI		114,8 ± 1,8	158,7 ± 0,4 ca. 180°C		T _{Schmelz} (M) 166-168°C (Armstrong et al., 1994) T _{Schmelz} (L) 215°C (Schmitt et al., 1999)
LL+LM (zusammen) = 50+50 = MVIII	49,8 ± 4,2	79,7 ± 0,7	141,30 ± 0,0		T _{Schmelz} (M) 166-168°C (Armstrong et al., 1994) T _{Schmelz} (L) 215°C (Schmitt et al., 1999)
LL+LM (zusammen) = 25+75 = MIX	117,1 ± 0,5	ca. 140	156,0 ± 0,0		T _{Schmelz} (M) 166-168°C (Armstrong et al., 1994) T _{Schmelz} (L) 215°C (Schmitt et al., 1999)
Lyo-Lysozym (Wasser)			166,7 ± 4,9		T _{Schmelz} 156°C (Bell et al., 1995)
Lyo-Lysozym (Puffer)	90,1		160,5		T _{Schmelz} 156°C (Bell et al., 1995)

Alle Substanzen zeigten thermische Ereignisse, die mit gefundenen Literaturwerten übereinstimmen.

Die meisten Substanzen (Zucker) lassen sich von der kristallinen Modifikation, die sie im nativen Zustand besitzen, durch die Lyophilisation in den amorphen Zustand überführen. Erkennbar wird das am auftretenden Glasübergang. Dextran ist als Polymer immer amorph, Mannit dagegen bleibt kristallin.

Die gemessene Glasübergangstemperatur von amorpher (Lyo-)Lactose weicht erheblich von derjenigen aus der Literatur ab. In einer der zitierten Literaturstellen (Hancock und Zografi, 1994) wird explizit darauf hingewiesen, dass diese T_G von *trockener* Lactose stammt. Da die hier untersuchte Lactose auch nach der Lyophilisation noch einen Wassergehalt von ca. 4,6% aufwies (siehe 3.8.3) und Wasser als potenter Weichmacher fungiert, der die Glasübergangstemperatur senkt, ist diese Abweichung erklärbar.

Eine weiteres Problem der Lactose war das Überkochen im bzw. aus dem Tiegel. Lactose zersetzt sich sofort beim/nach dem Schmelzen. Dabei wird anscheinend so viel Gas frei, dass der Tiegel diesem Druck nicht mehr standhält. Deswegen wurde der Lauf von (Lyo-)Lactose jeweils abgebrochen, wenn sich der Schmelzvorgang ankündigte. Dadurch waren keine exakten Aussagen zu den Schmelztemperaturen möglich.

Dextran und Lyo-Dextran zeigen eine hohe Glasübergangstemperatur, wie sie auch für andere Polymere schon beschrieben wurde (Isutzu und Kojima, 2000). Da die Stabilität eines Proteins auch von einer hohen Glasübergangstemperatur profitiert, wird Formulierungen unter anderem Dextran beigemischt (Allison et al., 2000). Das Ausmaß der Stabilisierung hängt zusätzlich noch am Molekulargewicht der eingesetzten Polymere (Zeng et al., 2001).

Der Glasübergang von globulären Proteinen wie Lysozym ist schwer mittels DSC zu bestimmen, weil diese eine große interne Heterogenität und dadurch eine extrem weite Verteilung der Relaxationszeiten besitzen (Bell et al., 1995). Dadurch lässt sich kein scharfer Übergang beobachten. Hier wird oft der Schmelzbereich als Vergleichskriterium herangezogen.

In den Mischungen sind die thermischen Ereignisse jeweils zu tieferen Temperaturen verschoben als, es für die Reinsubstanzen zu beobachten war. Es bestätigt sich die Theorie, dass es bei Mischungen zur Schmelzpunktserniedrigung kommt.

Bei der Mischung **MIX** beobachtet man einen Glasübergang bei höheren Temperaturen. Dieses Phänomen wurde in der Literatur für Colyophilisate auch schon beschrieben (Saleki-Gerhardt und Zografi, 1994). In der gleichen Mischung erscheint direkt nach dem T_G ein sehr kleiner Kristallisationspeak, der direkt in einen Schmelzpeak übergeht. So kann man das Auskristallisieren der amorphen Phase beobachten. Allerdings ließ sich mit der zur Verfügung stehenden Software dieser Peak nicht integrieren, so dass die Peaktemperatur nicht exakt bestimmt werden kann. Die amorphe Phase bildet in diesen Mischungen die Lactose, da Mannit kristallin vorliegt, wenn es in insgesamt 10%igen Lösungen mehr als 30% der Mischung ausmacht (Kim et al., 1998).

3.8.3 Feuchtegehalt

Der Wassergehalt der Pulver wurde mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt. Als Lösungsmittel diente eine 1+1-Mischung aus Formamid und Methanol für alle Substanzen außer Dextran und Lysozym. Bei diesen war eine 9+1-Mischung von Formamid und Methanol nötig, um sie vollständig zu lösen.

Das Pulver wurde mit einem Pulverschiffchen direkt in das Probengefäß gegeben und die exakte Masse mittels Rückwägung bestimmt.

Nach Zugabe der Pulver wurde sofort die Titration gestartet. Eine Ausnahme bildeten Dextran und Lysozym. Dort wurde fünf Minuten gerührt, bevor das Iodreagenz zugegeben wurde, um die Stoffe vollständig zu lösen.

Bestimmt wurde der Wassergehalt von drei Proben jedes nativen Pulvers bzw. jeder hergestellten Charge. Hatte die Charge einen zu hohen Feuchtigkeitsgehalt (mehr als 1% Abweichung vom Erfahrungswert), wurde sie verworfen. Meistens ließ auch der Umgang mit dem Pulver schon erkennen, in welchem Feuchtigkeitsbereich es lag. So ließ ein 1% höherer Wassergehalt bei Lyo-Lactose das Pulver schon deutlich zusammenklumpen.

Substanz	Feuchtigkeitsgehalt [%]
Mannit	0,10 ± 0,01
Lactose	5,80 ± 0,60
Maltose	6,12 ± 0,39
Trehalose Breuer	9,80 ± 0,50
Trehalose Fluka	9,15 ± 0,66
Dextran	10,39 ± 1,08
Lactose+Mannit = 25+75 = MI	1,43 ± 0,04
Lactose+Mannit = 50+50 = MII	2,77 ± 0,17
Lactose+Mannit = 75+25 = MIII	4,15 ± 0,13
Lysozym	9,23 ± 0,64
Lyo-Mannit	0,35 ± 0,17
Lyo-Lactose	4,58 ± 0,83
Lyo-Maltose	4,82 ± 1,39
Lyo-Trehalose	4,21 ± 0,15
Lyo-Dextran	8,69 ± 0,64
Lyo-Lactose+Lyo-Mannit (getrennt) = 25+75 = MIV	0,73 ± 0,33
Lyo-Lactose+Lyo-Mannit (getrennt) = 50+50 = MV	2,77 ± 0,17
Lyo-Lactose+Lyo-Mannit (getrennt) = 75+25 = MVI	2,57 ± 0,05
Lyo-Lactose+Lyo-Mannit (zusammen) = 50+50 = MVIII	4,85 ± 0,24
Lyo-Lactose+Lyo-Mannit (zusammen) = 25+75 = MIX	2,68 ± 1,03
Lyo-Lysozym (Wasser)	9,53 ± 0,60
Lyo-Lysozym (Puffer)	12,63 ± 0,46

Tabelle 3.6: Durchschnittliche Feuchte der verwendeten Pulver (± Standardabweichung)

Die untersuchten Pulver unterscheiden sich deutlich in ihrem Wassergehalt. Mannit besitzt ebenso wie Lyo-Mannit nur eine Spur von Wasser. Die Zucker hingegen liegen nativ als Monohydrat oder Dihydrat vor. Das erklärt die Anwesenheit von 5,8% bis 9,8% Wasser. Auch nach der Lyophilisation weisen diese Substanzen noch ca. 4,5% Wasser auf. Eine Erklärung hierfür liegt in die Modifikationsänderung dieser Stoffe durch die Gefriertrocknung. Im amorphen Zustand sind diese Substanzen hygroskopisch, binden schon bei der Gefriertrocknung einen Teil des Wassers und nehmen beim weiteren Verarbeiten noch Wasser aus der Umgebung auf.

Die physikalischen Mischungen zeigen Werte, die sich arithmetisch aus den Werten der Einzelsubstanzen errechnen lassen. Dagegen weisen beide Mischungen, in denen die Stoffe gemeinsam lyophilisiert wurden, erhöhte Feuchtigkeit auf. Eventuell erweisen sich hier die gemessenen tiefen Glasübergangstemperaturen ($< -30^{\circ}\text{C}$) der Lösungen als nachteilig. Da beim Lyophilisationsprozess eine Einfriertemperatur von -40°C gewählt wurde, könnte diese Temperatur nicht ausgereicht haben, um das Wasser vollständig in den festen Zustand zu überführen, in dem es sich entfernen lässt.

Dextran ist ebenfalls hygroskopisch. Als Polymer kann es zudem gut Wasser zwischen seinen Ketten einlagern. Dadurch kommen Feuchtigkeitswerte von 10,4% zustande, die sich durch Lyophilisation auch nur auf 8,7% drücken lassen.

Lysozym bindet 9,2% Wasser. Dieses Wasser ist nötig, um die natürliche Konformation und damit auch die Funktionalität des Proteins zu bewahren. Einen ähnlichen Gehalt findet man auch bei gefriergetrocknetem Lysozym (in Wasser) wieder. Erstaunlich ist dagegen der mit 12,6% deutlich erhöhte Wassergehalt des Lyo-Lysozyms (in Puffer). Die Anwesenheit der Puffersalze scheint den Wassergehalt drastisch zu erhöhen. Da im Falle des Lysozyms der käuflich erwerbbarer Ausgangsstoff schon lyophilisiert vorliegt, kann man hier jedoch keine Rückschlüsse darauf ziehen, wie sich der Wassergehalt durch die Lyophilisation verändert.

3.8.4 Einfluss der Lagerung

Nach der Lyophilisation liegen die Zucker amorph vor. Sie können sich in die thermodynamisch stabilere kristalline Modifikation umlagern. Dieser Schritt wird durch die Anwesenheit von Feuchtigkeit beschleunigt, da Wasser als Weichmacher gilt und die Glasübergangstemperatur senkt. Damit verbunden ist auch eine niedrigere Kristallisationstemperatur (Hancock und Zografi, 1994). Eine andere Modifikation bringt eine eventuell veränderte Tablettiereigenschaft mit sich. Die gleiche Substanz, die einmal amorph und einmal kristallin vorlag, wurde verpresst. Die resultierenden Tabletten hatten die gleiche Porosität (15%). Jedoch war zum Herstellen der Tablette aus der kristallinen Substanz ein größerer Pressdruck nötig, da es dort

interpartikuläre und intermolekulare Kräfte gibt, die es zu überwinden gilt (Hancock et al., 2002).

Um den Einfluss von Feuchtigkeit auf die Bruchfestigkeit von Tabletten aus Lyo-Lactose zu überprüfen, wurde eine hergestellte Charge Lyo-Lactose in einem offenen Weithalsglas gelagert und in gewissen Abständen unter definierten Bedingungen verpresst. An diesen Versuchstagen wurde die Luftfeuchtigkeit gemessen und der Wassergehalt des Pulvers mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt. Parallel dazu wurde ein Teil dieser Lyo-Lactose in einem geschlossenen Weithalsglas, das zusätzlich in einem Exsikkator über Silicagel aufbewahrt wurde, eingelagert und ebenso untersucht.

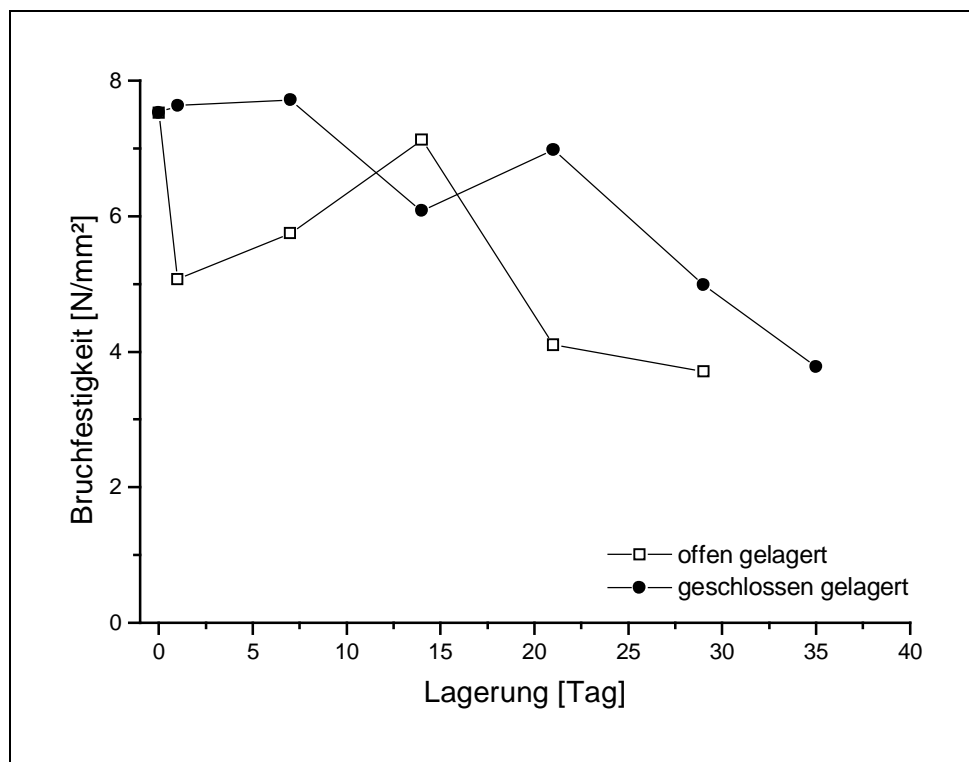


Abbildung 3.3: Vergleich der Bruchfestigkeiten von Tabletten aus Lyo-Lactose, gepresst mit 150 MPa

In obiger Grafik sind beispielhaft die Bruchfestigkeiten von Tabletten dargestellt, die mit einem Pressdruck von 150 MPa gepresst wurden. Hier zeigten die Tabletten die höchste Bruchfestigkeit von 7,5 N/mm². Schon am ersten Tag der Lagerung klaffen die Werte beider unterschiedlich gelagerten Stoffe auseinander: offen gelagerte Lyo-Lactose, die aus der Umgebung Wasser aufnehmen konnte, erreicht nur noch Werte

von 5 N/mm², während sich die Bruchfestigkeit der Tabletten aus verschlossen gelagerter Lyo-Lactose nicht verändert hat. Bis zum 14. Tag steigen die Werte für offen gelagerte Lactose zwar wieder auf Werte bis 7 N/mm² an, danach nehmen sie aber kontinuierlich ab bis an Tag 30 nur noch 4 N/mm² erreicht werden. Wird die Lyo-Lactose in einem verschlossenen Gefäß gelagert, nehmen die Bruchfestigkeiten über den Beobachtungszeitraum ab und erreichen an Tag 35 ebenso 4 N/mm².

Die nachfolgende Abbildung zeigt die gemessenen relativen Luftfeuchten bzw. die Pulverfeuchten an den jeweiligen Versuchstagen:

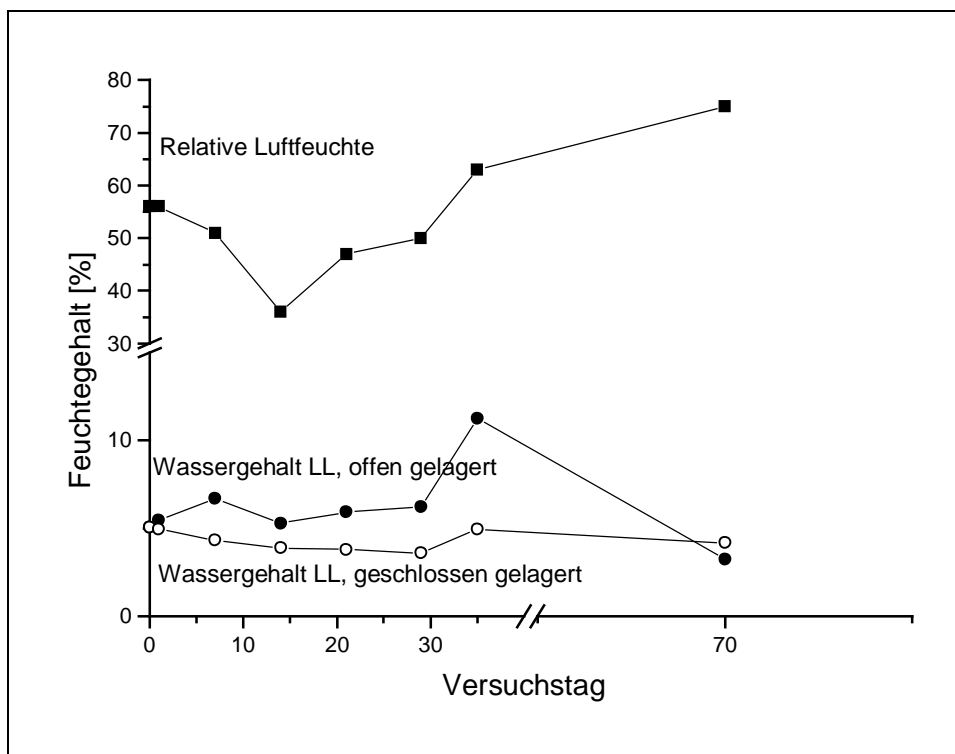


Abbildung 3.4: Wassergehalt der Lyo-Lactose bzw. relative Luftfeuchte an den Versuchstagen

Man erkennt, dass der Wassergehalt der offen gelagerten Lyo-Lactose von der relativen Luftfeuchte abhängt. Sie nimmt Feuchte aus der Luft auf (Tag 7 und 35) bzw. gibt sie an trockeneren Tagen wieder ab (Tag 14). Ab Tag 35 war das Pulver zusammengebacken. Hier war der gemessene Feuchtegehalt mit 11% auch am höchsten. Auffällig ist, dass ab diesem Zeitpunkt trotz höherer Luftfeuchte keine höhere Pulverfeuchte gemessen wurde. Der Wert fiel vielmehr auf ein Viertel des Spitzenwertes. Der Zusammenhang zwischen relativer Luftfeuchte und Wasseraufnahme gefriergetrockneter Substanzen wurde auch schon in der Literatur

beschrieben (Corveleyn und Remon, 1999). Das aufgenommene Wasser fungiert als Weichmacher in amorphen Substanzen. Dadurch wird die Glasübergangs- sowie die Kristallisationstemperatur gesenkt. So kommt es am Punkt des höchsten Wassergehaltes zum spontanen Auskristallisieren. Kristalline Lactose vermag aber nur definierte Mengen an Wasser zu binden (Monohydrat). Das restliche Wasser wird an die Umgebung abgegeben.

Aus beiden Diagrammen kann man einen Zusammenhang zwischen dem Feuchtegehalt der Pulver und der Bruchfestigkeit der resultierenden Tabletten erkennen. Je größer der Wassergehalt des Pulvers ist, desto niedriger ist die Bruchfestigkeit der Tabletten. In der Literatur finden sich verschiedene Angaben über den Zusammenhang zwischen Pulverfeuchte und der Bruchfestigkeit. Sebhatu et al. verpressten amorphe Lactose, die einen Wassergehalt von 0 bis 6,2% besaß, und stellten fest, dass die Bruchfestigkeit mit steigendem Feuchtegehalt ebenfalls anstieg (Sebhatu et al., 1997). Dafür machten sie eine gesteigerte Deformationsfähigkeit der Partikel verantwortlich. Malamataris et al. beschrieben, dass verschiedene direkt tablettierbare Substanzen zunächst eine steigende Bruchfestigkeit mit zunehmender Wasseraufnahme zeigen, diese aber ab einem bestimmten Wassergehalt wieder sinkt (Malamataris et al., 1991). Als kritischen Wert legten sie die doppelte Menge an Wasser fest, die für eine Ausbildung einer monomolekularen Schicht nötig ist. Zelko et al. zeigten, dass absorbiertes Wasser die Bruchfestigkeit von Tabletten aus kristalliner und teilweise amorpher Lactose erniedrigt (Zelko et al., 2000). Sie postulierten, dass nur die amorphen Teilbereiche Wasser einlagern und so die interpartikulären Bindungen geschwächt werden.

Auch die Dauer der Lagerung spielte eine Rolle für die Entwicklung der Bruchfestigkeiten wie die Ergebnisse der geschlossen gelagerten Lyo-Lactose ab dem 21. Tag zeigen. Daher wurden für die nachfolgenden Ergebnisse die Substanzen in einem geschlossenen Weithalsglas deponiert, das zusätzlich noch in einem Exsikkator über Silicagel stand. Außerdem waren die Pulver bei der Verarbeitung und Untersuchung nie älter als zehn Tage.

3.9 Herstellung der Tabletten

Die Tabletten wurden auf einer instrumentierten pneumatischen Presse gepresst, die über ein biplanes Stempelpaar und eine Matrize mit einem Durchmesser von 8 mm und einem maximalem Füllvolumen von 1 ml verfügt. Die Druckhaltezeiten betragen zwei Sekunden. Die genauen Zeiten bzw. Presskräfte wurden auf dem angeschlossenen Rechner angezeigt. Nebenstehende Abbildung zeigt die verwendete Presse mit zugehörigem Rechner.

Die Einstellung des Füllvolumens orientierte sich an der gewünschten Tablettenmasse ($150 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$).

Alle Pulver - bis auf Trehalose - wiesen nahezu die gleiche Korngröße auf. Da Trehalose deutlich

größer war, wurde sie vor dem Verarbeiten in einer Reibschale zerkleinert und gesiebt ($355 \mu\text{m}$).



Native Substanzen wurden mit Hilfe eines Kartenblattes in die Matrize eingestrichen und mit steigendem Pressdruck bis höchstens 300 MPa verpresst. Dabei wurden ca. 15 unterschiedliche Druckstufen gewählt.

Die Lyophilisate wurden aufgrund ihres hohen Schüttvolumens und ihrer schlechten Fließigenschaften einzeln portioniert, um eine Tablettenmasse von 150 mg zu gewährleisten. Diese Pulvermenge wurde von Hand in die Matrize eingefüllt und wie die nativen Substanzen über den Druckbereich bis 300 MPa verpresst.

Insgesamt wurden von jeder Substanz Pressprofile aufgenommen, von denen mindestens acht zur Auswertung kamen. Aus Kostengründen wurden die Versuche mit Proteinen nur dreimal durchgeführt.

Waren die Substanzen alleine zu stumpf, um verpresst zu werden, wurden zur Schonung der Presswerkzeuge Stempel und Matrize mit Magnesium-Stearat geschmiert.

Bei den Zerfalls- bzw. Friabilitätsversuchen wurden fünf Druckstufen (60 bzw. 120 bzw. 180 bzw. 240 bzw. 300 MPa) gewählt. Gleiches gilt für die Versuche mit Lysozym. Hier wurden die Experimente drei Mal wiederholt.

Da die Bruchfestigkeiten der Tabletten von der relativen Luftfeuchte beeinflusst werden, wurde diese an jedem Versuchstag an einem Hygrometer abgelesen. Stieg sie auf Werte von 60% oder höher, wurden die Versuche in einem Zelt ausgeführt. Dazu wurde eine Plastikplane um die Presse gespannt und dieser Raum mit Druckluft gespült. Diese Druckluft besitzt eine geringe relative Feuchte und so wurde der Feuchtegehalt im Zelt nach unten reguliert. Ziel war es, die relative Luftfeuchte bei 60% oder weniger einzupendeln. War dieser Zielwert nicht erreichbar durch die große Luftfeuchte in den Sommermonaten bzw. den Atem des Durchführenden, so wurden an diesen Tagen nur feuchteunempfindliche Stoffe wie Mannit verpresst.

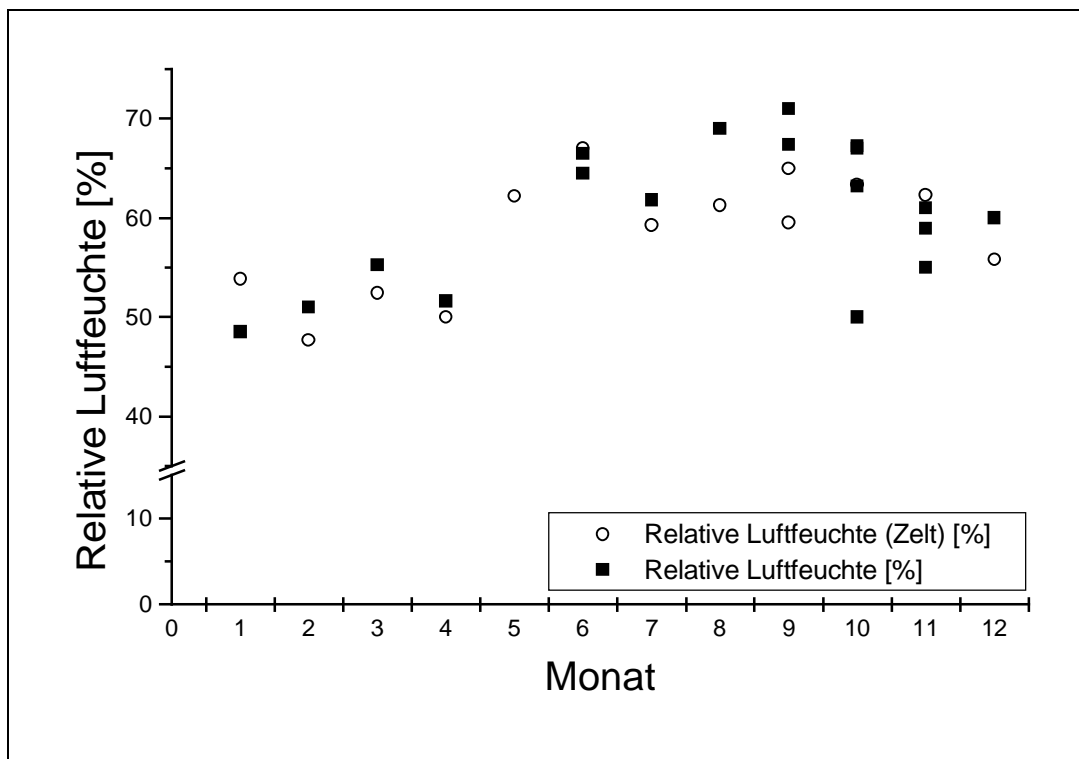


Abbildung 3.5: Gemessene relative Luftfeuchten während der Kompressionsversuche

Mischungen wurden eingewogen und in der Turbula zehn Minuten vermischt. Wenn den Pulvern Magnesium-Stearat beigemischt wurde, wurde dieses auf einer Analysenwaage zu einem Teil des Pulvers zugewogen und grob per Hand

vorvermischt. Diese Vormischung wurde mit dem Rest des Pulvers vereint und in der Turbula fünf Minuten gemischt.

3.10 Prüfung der Tabletten

3.10.1 Relative Dichte

Nach der Herstellung wurden die Tabletten vom Staub befreit und einzeln auf der Analysenwaage gewogen. Anschließend wurde mit Hilfe der Messbügelschraube die exakte Höhe der Tabletten bestimmt. Aus diesen Daten lässt sich die scheinbare Dichte des Presslings bei einem bestimmten Pressdruck bestimmen:

$$r_P = \frac{m}{V_T}$$

ρ_P	scheinbare Komprimatdichte bei einem Pressdruck P [mg/mm ³]
m	Masse [mg]
V	Tablettenvolumen [mm ³]

Das Volumen der biplanen Tabletten errechnet sich wie folgt:

$$V_T = h * p * r^2$$

V_T	Tablettenvolumen [mm ³]
h	Tablettenhöhe [mm]
r	Tablettenradius [mm]

Dividiert man den Wert der scheinbaren Dichte durch die wahre Dichte des Stoffes, erhält man die relative Dichte der Tablette:

$$r_r = \frac{r_P}{r_w}$$

ρ_r	relative Komprimatdichte [-]
ρ_P	scheinbare Komprimatdichte bei einem Pressdruck P [mg/mm ³]
ρ_w	wahre Dichte des Stoffes [mg/mm ³]

Des weiteren wurde mit dieser relativen Dichte der Tabletten die drei Unbekannten der modifizierten Heckelgleichung von Wiegel (s. 1.2.3) mittels Iteration berechnet.

$$r_r = (r_{r(\max)} - r_{r(0)}) * (1 - e^{(-k_D * P)}) + r_{r(0)}$$

ρ_r	relative Komprimatdichte [-]
$\rho_{r(\max)}$	relative Komprimatdichte bei Pressdruck ∞ MPa [-]
$\rho_{r(0)}$	relative Komprimatdichte bei Pressdruck 0 MPa [-]
k_D	Verdichtungskonstante [MPa ⁻¹]
P	Pressdruck [MPa]

Mit Hilfe dieser drei Parameter lässt sich die Plastizität der Pulver charakterisieren.

3.10.2 Bruchfestigkeit

Die Bruchkraft der Tablette wurde mit Hilfe eines Bruchfestigkeitstesters gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt (EuAB, 2002b).

Aus dieser Bruchkraft, der Tablettenhöhe und dem Tablettendurchmesser lässt sich die Bruchfestigkeit der Tablette wie folgt definieren:

$$BF = \frac{F_B}{A}$$

BF	Bruchfestigkeit [N/mm ²]
F _B	radiale Bruchkraft [N]
A	axiale Querschnittsfläche der Tablette [mm ²]

3.10.3 Zerfall

Die Bestimmung der Zerfallszeit wurde gemäß Europäischem Arzneibuch durchgeführt (EuAB, 2002d). Für nichtüberzogene Tabletten fordert diese Quelle eine Zerfallszeit von höchstens 15 Minuten. Für jeden Pressdruck wurden drei mal sechs Tabletten untersucht.

3.10.4 Friabilität

Die Bestimmung des Abriebs wurde ebenfalls gemäß Europäischem Arzneibuch durchgeführt (EuAB, 2002a). Dort wird ein Abrieb von weniger als ein Prozent gefordert. Insgesamt wurden drei mal zwanzig Tabletten für jeden Pressdruck untersucht.

3.10.5 Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden bei der Firma Roche, Mannheim, an einem Rasterelektronenmikroskop LEO 1530 VP (N. N., 2004) durchgeführt.

3.10.6 Röntgendiffraktometrische Untersuchung

Die röntgendiffraktometrischen Untersuchungen der Lactosepulver (nativ und lyophilisiert), sowie der Tabletten aus Lyo-Lactose, die bei verschiedenen Pressdrücken gepresst wurden, wurde bei der Firma Abbott, Ludwigshafen, durchgeführt (Daten im Anhang). Die Messparameter wurden dabei wie folgt gewählt:

Gemessener Winkelbereich:	5-40 ° 2 θ
Schrittweite:	0,020 ° 2 θ
Bestrahlungszeit/Schritt:	24 s
Strahlungsart:	Cu-Strahlung

Weitere röntgendiffraktometrische Untersuchungen der Lyo-Lactose, Lyo-Mannit, sowie Mischungen aus beiden Stoffen wurden an der Ludwigs-Maximilians-Universität München ausgeführt. Die Messparameter waren wie folgt:

Gemessener Winkelbereich:	5-40 ° 2 θ
Schrittweite:	0,050 ° 2 θ
Bestrahlungszeit/Schritt:	2 s
Strahlungsart:	Cu-Strahlung

Mit dieser Einstellung lassen sich erst ab einem Gehalt von 10% kristalline Bereiche detektieren.

3.11 Arbeiten mit dem Neuronalen Netz

3.11.1 Zumischung von konventionellen Tablettierhilfsstoffen zu Lyophilisaten

Es kann davon ausgegangen werden, dass meist nur Wirkstoffe lyophilisiert werden. Dabei reicht die Masse des Lyophilisats alleine unter Umständen nicht aus, um eine gewisse Tablettenmasse zu gewährleisten. In diesem Fall muss man Substanzen zumischen und bedient sich dabei vorzugsweise konventionellen Tablettierhilfsstoffen.

Das Neuronale Netz sollte die Ergebnisfindung der Versuche mit Mischungen aus lyophilisierten und nativen Substanzen erleichtern, weil hier zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten und Mischungsverhältnisse denkbar sind.

3.11.2 Durchführung der Versuche mit Mischungen aus Lyophilisat und Tablettierhilfsstoff

Aus acht Einzelsubstanzen (vier Lyophilisate und vier native Hilfsstoffe) ließen sich theoretisch 48 Mischungen im Verhältnis 1+3 bzw. 1+1 bzw. 3+1 herstellen. Aus diesen Kombinationsmöglichkeiten wurden zufällig 16 Mischungen nach oben genannten Herstellmethoden mit einem Zusatz von 0,5% Magnesium-Stearat gemischt⁵ und bei jeweils einem hohen und einem niedrigen Pressdruck verpresst. Zusätzlich wurden auch die Einzelsubstanzen verarbeitet.

Die Tabletten wurden entsprechend o. g. Testmethoden hinsichtlich Bruchfestigkeit, Zerfall und Porosität untersucht. Dabei wurde als Vereinfachung nur jeweils eine Testreihe mit zwölf Tabletten ohne Wiederholung durchgeführt.

3.11.3 Auswertung der Versuche mit Mischungen aus Lyophilisat und Tablettierhilfsstoff

Aus dieser zufälligen Versuchszusammenstellung resultierte ein heterogenes Ergebniskollektiv, das mit einem Neuronalen Netz ausgewertet werden konnte. Hierzu wurde die Software ANNe (Bultmann, 2004b) verwendet. Im Hinblick auf das später folgende Expertensystem wurden neun Inputs (für jeden der acht Stoffe einen und einen zusätzlichen für die Bruchfestigkeit), drei Outputs (Pressdruck, Zerfall und Porosität) sowie eine versteckte Ebene mit 14 Neuronen ($n_{\text{input}} + n_{\text{output}} + 2$) gewählt.

Die Inputs bestanden aus den bekannten charakteristischen Presseigenschaften der Einzelstoffe, ähnlich einer Stoffmonographie (siehe Anhang). Die Bruchfestigkeit taucht ebenfalls als Input auf, weil der unwissende Anwender des Expertensystems die Möglichkeit haben soll, bei der Entwicklung einer Tablettenrezeptur eine "Wunschbruchfestigkeit" anzugeben. Aus dieser Größe lassen sich dann Rückschlüsse bezüglich verwendetem Pressdruck und resultierender Porosität ziehen. Diese Daten erhält er neben einer Prognose über die Zerfallszeit als Output.

⁵ Dabei wurde auf die Mischung Lyophilisat + Tablettierhilfsstoff = 75 + 25 verzichtet, weil davon ausgegangen wurde, dass es sich um einen hochpotenten lyophilisierten Arzneistoff handelt, dem zum Auffüllen der Masse noch Tablettierhilfsstoff zugemischt werden muss.

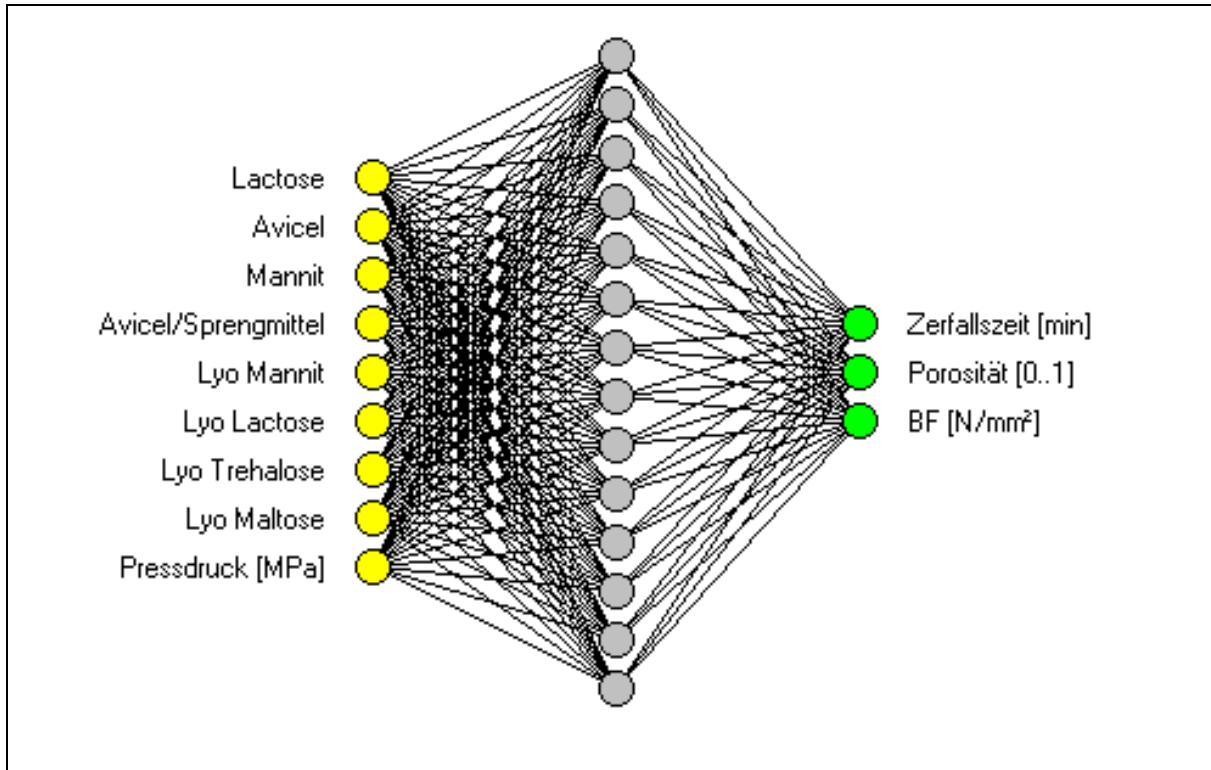


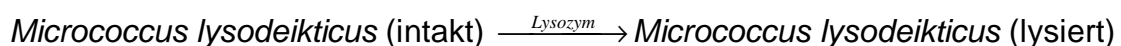
Abbildung 3.6: Struktur des verwendeten Neuronalen Netzes bestehend aus neun Inputs, 14 Neuronen in der versteckten Ebene und drei Outputs

Insgesamt lagen 44 Versuchsdatensätze vor. Das Training des Netzes erfolgte mit 38 dieser Datensätze. Die restlichen sechs Sätze wurden für die nachträgliche Bewertung der Prognosen und Überprüfung des Lernvorganges herangezogen. Das Training erfolgte nach dem Backpropagation-Prinzip bis ein Output-Fehler kleiner als 0,01 erreicht war.

3.12 Aktivitätsbestimmung von Lysozym

3.12.1 Bioassay

Das Prinzip der Aktivitätsbestimmung von Lysozym liegt darin, dass Lysozym in der Lage ist intakte Zellen von *Micrococcus lysodeikticus* zu lysieren (Firmeninformation Sigma, 1994):



Diese Reaktion lässt sich photometrisch verfolgen, da durch die Reaktion die Trübung einer *Micrococcus*-Suspension abnimmt (Firmeninformation Worthington-Biochem., 2000)

Folgende Lösungen wurden hergestellt:

1) Phosphatpufferlösung 66mM:

Kaliumdihydrogenphosphat	9,0 g
Wasser, bidestilliert ad	1000,0 g

Nach der Herstellung wurde der Puffer mit 1n KOH-Lösung auf einen pH-Wert von 6,2 eingestellt.

2) Kaliumhydroxidlösung 1M:

Kaliumhydroxid	5,6 g
Wasser, bidestilliert ad	100,0 g

3) Zellsuspension von *Micrococcus lysodeikticus* 0,015% (m/V):

<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	26 mg
Phosphatpufferlösung 66mM ad	120 ml

Die Absorption dieser Lösung muss bei $0,7 \pm 0,02$ liegen.

4) Stammlösung von Lysozym mit einem Gehalt von 1 mg/ml:

Lysozym (Pulver oder Tablettenbruchstück)	25 mg
Wasser, bidestilliert	25 ml

Nach dem vollständigen Lösen wurde diese Stammlösung in Vials mit Wasser 1:100 verdünnt und vermessen.

Weitere Konditionen:

Wellenlänge:	450 nm
Dicke der Küvette	1 cm
Temperatur	25°C
Messzeit	3 Minuten

Zur Durchführung der Messung wurde in eine Einmalküvette 2,5 ml *Micrococcus*-Suspension pipettiert und 100 µl Lysozymbilösung zugegeben. Zum Mischen wurde die abgedeckte Küvette zweimal umgeschüttelt und sofort vermessen. Die Absorption wurde drei Minuten lang im 9-Sekunden-Abstand aufgezeichnet.

Aus dem Anfangs- und Endwert der Absorption ließ sich die Absorptionsrate bestimmen und auf die Absorptionsrate pro Minute umrechnen. Je größer die Absorptionsrate ist, desto aktiver ist das Lysozym.

Für jede Versuchsreihe wurde eine Stammlösung aus Lysozym in Pulverform hergestellt und deren Aktivität bestimmt. Diese Lösung galt als Bezugslösung und ihre Aktivität wurde als 100% definiert. Alle anderen Lösungen wurden auf diesen Wert bezogen.

3.12.2 Stabilität der *Micrococcus*-Suspension

Um die Stabilität der *Micrococcus*-Suspension zu überprüfen, wurde die Absorption einer hergestellten Suspension über 40 Minuten gemessen. Damit sollte überprüft werden, ob die Lösung lange genug stabil ist. Eine Änderung der Absorption der reinen Suspension würde falsche Rückschlüsse über die Aktivität von Lysozym zulassen. Die Suspension zeigte vierzig Minuten lang die gleiche Absorptionsrate (s. Anhang). Dadurch kann ein Einfluss der *Micrococcus*-Suspension auf das Messergebnis ausgeschlossen werden.

3.13 Arbeiten mit dem Expertensystem

Aus den gesammelten Kenntnissen über Lyophilisation, Verpressen, charakteristischer Werte der Einzelsubstanzen sowie der Mischungen und

resultierenden Tabletteneigenschaften wurde ein Expertensystem erstellt. Dazu wurden verschiedene Fragestellungen abgehandelt, die beim unerfahrenen Anwender auftreten könnten. Zunächst kann er sich entscheiden, ob er das System bei der Rezepturenentwicklung zum Tablettieren heranziehen will oder Hilfestellung beim Bedienen des Systems sowie beim Eingeben neuer Eigenschaften braucht.

Wird eine Rezepturenentwicklung gewählt, handelt das Programm zunächst die Lyophilisationsphase mit Rezepturvorschlag und anschließend die Tablettierungsphase ebenfalls mit Rezepturvorschlag ab. Hier kann der Anwender dem Programm wunschgemäß eine Bruchfestigkeit der Tablette vorgeben. Er erhält daraufhin eine Textdatei, in der die vorgeschlagene Rezeptur sowie Angaben über nötigen Pressdruck und Eigenschaften der resultierenden Tablette (Porosität, Zerfallszeit) dargestellt sind. Zusätzlich werden diese Werte auch in einem Diagramm festgehalten.

Der Anwender kann aber genauso einfach Anleitungen zum Betreiben des Systems erhalten oder sich informieren, wie er neue Eigenschaften in die Datenbank aufnimmt.

4 Ergebnisse

4.1 *Verpressen der nativen und lyophilisierten Pulver*

4.1.1 **Veränderung der Bruchfestigkeiten mit steigendem Pressdruck verschiedener nativer Substanzen**

Die Bruchfestigkeit einer Tablette ist eine aussagekräftige und dabei leicht zu messende Größe. Das Europäische Arzneibuch 2002 beschreibt eine Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten (EuAB, 2002b). Eine genaue Vorschrift über den Grad der Festigkeit fehlt dort aber. Sie solle „eine genügend große Festigkeit haben, um bei normaler Handhabung weder zu bröckeln noch zu zerbrechen“ (EuAB, 2002c). Außerdem belässt es das Arzneibuch bei einer Angabe der Festigkeit in Newton, d. h. es wird diejenige Kraft bestimmt, die nötig ist, die Tablette zerbrechen zu lassen. Verschiedene Tablettengrößen oder -massen bleiben dabei unberücksichtigt. Deshalb wird diese Kraft gern normiert und auf die entstehende Bruchfläche bezogen. Daraus entsteht eine Angabe in N/mm^2 (Kraft pro Bruchfläche). Martin et al. nennen einen Wert von 1,5 bis 2,5 N/mm^2 als günstige Festigkeit (Martin et al., 1987).

Beim Einsatz verschiedener Stoffe bedarf es für eine genügende Festigkeit in der Regel unterschiedlicher Pressdrücke. Um den Zusammenhang zwischen Pressdruck und Bruchfestigkeit zu verfolgen, wurden mehrere native Substanzen bei steigendem Pressdruck gepresst, die resultierenden steigenden Bruchkräfte notiert und die Bruchfestigkeit berechnet.

Die untersuchten Substanzen gehörten verschiedenen Hilfsstoffgruppierungen wie z. B. Zuckern, Zuckeralkoholen und Polymeren an. Sie werden zum großen Teil sowohl als Tablettierhilfe als auch als Zusatz bei der Lyophilisation verwendet.

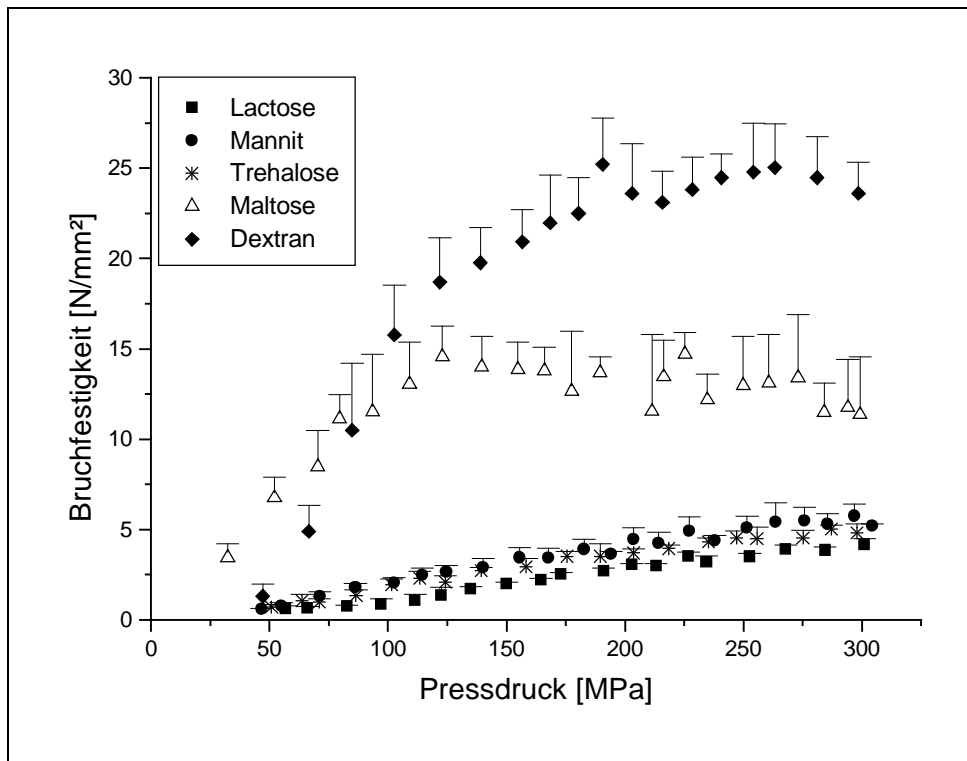


Abbildung 4.1: Entwicklung der Bruchfestigkeiten mit steigendem Pressdruck; Tabletten aus verschiedenen nativen Substanzen

Die Abbildung lässt erkennen, dass die Kurven der eingesetzten Stoffe sehr unterschiedlich verlaufen. Generell lässt sich sagen, dass bei den untersuchten Stoffen erst ab einem Pressdruck von ca. 50 MPa eine Tablette entsteht und mit steigendem Druck die Bruchfestigkeit zunimmt. Bei einigen Stoffe wie Maltose und Dextran kristallisiert sich eine Grenze heraus, ab der eine weitere Steigerung der Bruchfestigkeit nicht möglich ist.

Der maximale Pressdruck betrug bei den Untersuchungen immer rund 300 MPa.

Lactose, *Trehalose* und *Mannit* zeigen über den gesamten Pressbereich eine lineare Entwicklung der Bruchfestigkeiten mit zunehmendem Pressdruck. Sie betragen bei 50 MPa immer rund 0,5 N/mm². Bei 300 MPa erreichen die Tabletten aus Lactose 4,5 N/mm², aus Trehalose 5 N/mm² und aus Mannit 5,5 N/mm².

Maltose zeigt zunächst einen starken Anstieg: von 3 N/mm² bei 30 MPa auf 15 N/mm² bei 130 MPa. Werden höhere Drücke angelegt, bleiben die Bruchfestigkeiten bei 13 bis 14 N/mm² konstant, bis sie bei 300 MPa auf ca. 11 N/mm² absinken. Normalerweise hätte man von Maltose erwartet, dass sie sich ähnlich verhält wie die

anderen untersuchten Zucker (Lactose und Trehalose), da sie chemisch gesehen annähernd den gleichen Aufbau hat. Das abweichende Verhalten kann jedoch nicht zufriedenstellend erklärt werden, da Maltose kein typischer Hilfsstoff beim Verpressen ist und deshalb Vergleichsdaten aus der Literatur fehlen.

Bei *Dextran* erzielt man sehr hohe Bruchfestigkeiten. Bei einem Pressdruck von 200 MPa beträgt der höchste erreichte Wert 25 N/mm². Danach ist keine weitere Steigerung mehr möglich. Die Bruchfestigkeit bleibt auf diesem Niveau und sinkt bei 300 MPa tendenziell ab. Dextran ist ein Polymer und unterscheidet sich daher grundlegend von den anderen Substanzen. Es ist aufgrund seines hohen Molekulargewichtes amorph und zudem hygroskopisch. Die langkettigen Moleküle können leicht verfilzen und formschlüssige Bindungen eingehen. Zwischen seine Polymerketten kann Dextran eine Menge Wasser als Quellungswasser einlagern. Dieses Wasser kann Flüssigkeitsbrücken innerhalb der Tablette ausbilden, deren Kapillarkräfte die Festigkeit erhöhen. Zudem fiel auf, dass die Tabletten aus Dextran "elastisch" sind: Bei der Bestimmung der Bruchkraft verformen sie sich bei der einwirkenden Kraft sichtbar, bevor sie zerbrechen. Da sie so der einwirkenden Kraft zunächst ausweichen können, werden beim Bruch der Tablette sehr hohe Bruchfestigkeiten angezeigt. Ein viskoelastisches Verhalten ist auch von anderen amorphen Polymeren bekannt (Hancock et al., 2002). Es wird z. B. beschrieben, dass sich Tabletten, die Gelatine als Polymer enthielten, vor dem Zerbrechen elastisch verformten (Placzek et al., 2004). Diese Elastizität kann von den langkettigen Molekülen des Polymers herrühren. So können diese unter Druck schlecht aneinander vorbeigleiten, sich aber elastisch verbiegen. Wird der äußere Druck genommen, so bildet sich die dreidimensionale Anfangsstruktur wieder zurück. Wird der Druck dagegen weiter erhöht, so kann es je nach einwirkender Kraft zum Vorbeigleiten oder zum Bruch der Polymerketten kommen.

Um statistisch signifikante Unterschiede ausmachen zu können, sollte die Bruchfestigkeit bei gleicher *Verdichtung* untersucht werden (van Veen et al., 2000; Newton et al., 1977). Diese gibt an, wie sich in dem Zwei-Phasen-System Tablette der Feststoffanteil zum Luftanteil verhält. Geht man dabei vom Feststoffanteil aus spricht man von Verdichtung, d. h. man beschreibt wie dicht gepackt die Teilchen sind. Bei einer achtzigprozentigen Verdichtung verbleiben z. B. noch zwanzig Prozent

Luft in der Tablette. Betrachtet man den verbleibenden Luftanteil, so spricht man von Porosität. Oben genannte Tablette hätte eine Porosität von zwanzig Prozent.

In vorliegendem Fall wurden die Substanzen bei einer Verdichtung von 88%, was einer Porosität von 12% entspricht, verglichen. Dieser Verdichtungsgrad wurde deshalb gewählt, weil er keinem extremem Randbereich entstammt und weil für alle untersuchten Stoffen bei dieser Verdichtung entsprechende Bruchfestigkeitswerte vorlagen.

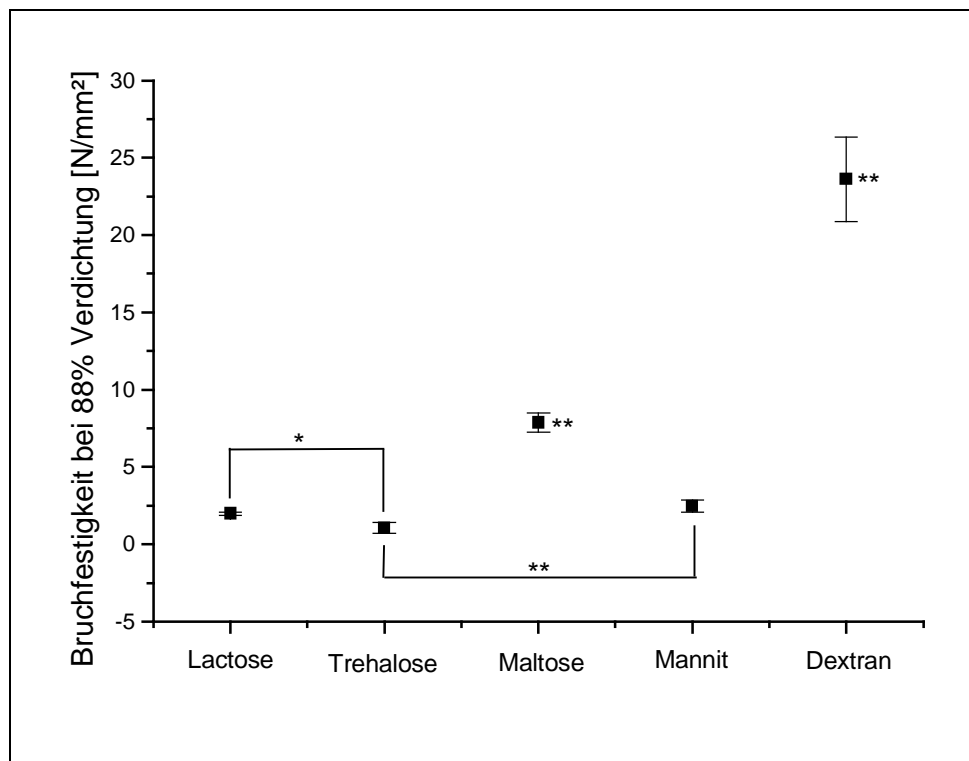


Abbildung 4.2: Bruchfestigkeiten von Tabletten verschiedener nativer Substanzen; Verdichtung der Tablette ca. 88%

In der Abbildung sind nur diejenigen Stoffe gekennzeichnet, die sich signifikant ($p < 0,05$; *) bzw. hochsignifikant ($p < 0,01$; **) unterscheiden. Mannit und Lactose beispielsweise zeigen bei einer Porosität von 12% keine signifikanten Unterschiede in ihren Bruchfestigkeiten. Maltose und Dextran dagegen weisen zu allen anderen Substanzen hochsignifikante Unterschiede auf.

4.1.2 Veränderung der relativen Dichte verschiedener nativer Substanzen mit steigendem Pressdruck

Das Pressen des Pulvers zu einem Komprimat bedeutet immer eine Pulververdichtung. Es wurde zunächst die scheinbare Tablettendichte bestimmt und dann mit Hilfe der wahren Stoffdichte die relative Tablettendichte errechnet (s. 3.10.1).

Den Verlauf dieser Verdichtung der einzelnen Stoffe ist in nachfolgendem Diagramm aufgeführt:

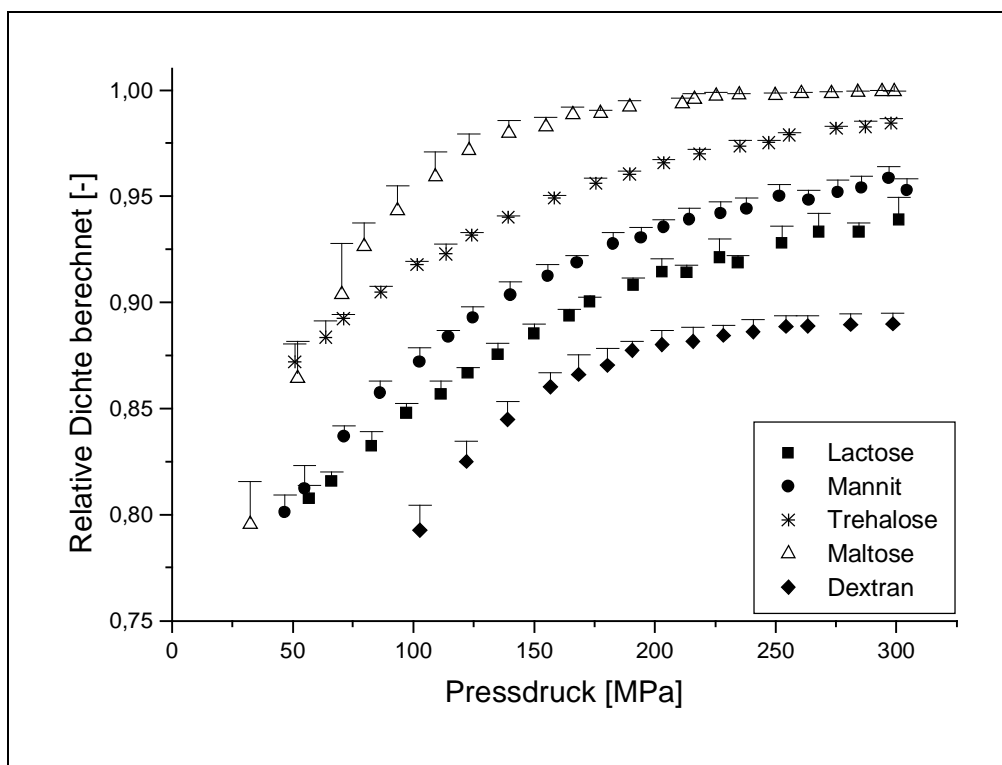


Abbildung 4.3: Verdichtungsplot verschiedener nativer Substanzen mit steigendem Pressdruck

Es ist erkennbar, dass alle Substanzen mit steigendem Pressdruck auch eine steigende Verdichtung erfahren. Diese Entwicklung ist nicht linear, sondern zeigt einen gekrümmten Kurvenverlauf, der sich einem Grenzwert annähert. Bei dem Ausmaß der Kurvenkrümmung, sowie den Werten für die Anfangs- und Enddichte ergeben sich für alle fünf untersuchten Stoffe charakteristische Werte. In untenstehender Tabelle sind die iterativ berechneten Werte der nativen Substanzen aufgeführt.

	Anfangsdichte $r_{r(0)}$ [%]	Enddichte $r_{r(max)}$ [%]	Verdichtungskonstante k_D [MPa ⁻¹]
Lactose	72,41 ± 1,61	96,84 ± 1,65	0,00721 ± 0,0010
Trehalose	79,89 ± 1,06	99,96 ± 0,10	0,00869 ± 0,0003
Maltose	63,70 ± 3,02	99,46 ± 1,06	0,01901 ± 0,0033
Mannit	69,31 ± 3,33	96,96 ± 0,81	0,01022 ± 0,0012
Dextran 40	7,84 ± 4,08	89,19 ± 0,57	0,02056 ± 0,0012

Tabelle 4.1: Kompressionsparameter verschiedener nativer Substanzen (± Standardabweichung)

Zunächst überrascht, dass die Zucker - obwohl sie sich chemisch gesehen ähneln - unterschiedliche Werte ergeben. Sie sind nach dem Einstreichen in die Matrize unterschiedlich dicht gepackt, was sich in den Werten für die Anfangsdichte zeigt.

Maltose bildet dabei das lockerste Haufwerk. Dort sind im Vergleich zur Lactose und Trehalose die größten Luftpolster zwischen den Partikeln. So beträgt die Dichte des Pulverbettes nach dem Einstreichen rund 64%.

Die dichteste Packung der Zucker bildet Trehalose nach dem Einstreichen. Die Verdichtung beträgt rund 80%, ohne dass ein Pressdruck angelegt wurde. Eventuell liegen hier auch Unterschiede in den Partikelgrößen oder -formen sowie in der Korngrößenverteilung vor, die nicht weiter bestimmt wurden. Diese Parameter können sich auf das Verdichtungsverhalten von Pulvern auswirken. Kleinere Partikel besitzen eine größere Oberfläche und zeigen ein schlechteres Fließen als größere Partikel. Daraus folgt, dass schlechter fließende Pulver in der Matrize ein locker gepacktes Haufwerk mit großen Lufteinschlüssen ergeben. Aus diesem Grund führt man bei Pulvermischungen vor dem Tablettieren oft eine Partikelvergrößerung durch, indem man granuliert, um ein günstigeres Fließverhalten zu gewährleisten.

Dextran hat eine sehr geringe Anfangsdichte von ca. 8%. Die Partikel gleiten sehr schlecht aneinander vorbei. Es entsteht ein lockeres Haufwerk mit großen Lufteinschlüssen.

Alle untersuchten Substanzen zeigen im Vergleich untereinander eine hochsignifikante ($p < 0,01$) Abweichung in ihren Anfangsdichten.

Die ermittelten Grenzwerte, bis zu denen sich die Substanzen verdichten lassen, liegen zwischen 89% (Dextran) und nahezu 100% (Maltose, Trehalose). Auch hier sind die Unterschiede meist hochsignifikant. Nur Lactose im Vergleich zu Mannit, sowie Trehalose im Vergleich zu Maltose nähern sich dem gleichen Grenzwert an. Das Polymer lässt sich auch bei höchstem Pressdruck nicht weiter verdichten. Wie schon beschrieben gleiten die Polymerketten nicht aneinander vorbei, sondern geben dem Druck nach, formen sich aber nach Druckentlastung wieder elastisch zurück. So verbleibt hier eine Restporosität von ca. 10%.

Alle anderen Stoffe lassen sich sehr viel stärker verdichten. Lactose und Mannit besitzen eine Restporosität von 3%, Maltose und Trehalose dagegen von nahezu 0%. Hier verbleiben kaum Poren, die mit Luft gefüllt sind. Berücksichtigt man die Standardabweichungen, so ergeben sich sogar Werte (out of die) von über 100%. Das entspricht jedoch einer Dichte, die über der wahren Dichte des Stoffes liegen würde und das ist in der Praxis unmöglich. Hierbei handelt es sich aber um mathematisch errechnete und leicht fehlerbehaftete Größen.

Die Verdichtungskonstanten k_D von Lactose, Trehalose und Mannit sind sich sehr ähnlich. Mit steigendem Pressdruck ergibt sich eine moderate Steigerung der Verdichtung, die Kurven verlaufen eher flach. Dagegen sind die Verdichtungsplots von Maltose und Dextran stark gekrümmt. Im Falle der Maltose wird die größte Bruchfestigkeit bei ca. 130 MPa erreicht. Ab diesem Druck beginnt auch der Plateaubereich, ab dem sich die Verdichtung nicht mehr stark verändert. Gleiches gilt für Dextran. Dort sind die maximale Bruchfestigkeit bzw. Verdichtung bei ca. 200 MPa erreicht.

4.1.3 Bezug zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit

Bei der Überprüfung, inwiefern die leicht zu messenden Größe Bruchfestigkeit bei den untersuchten Substanzen Rückschlüsse auf den Grad der Verdichtung zulässt, ergibt sich folgendes Bild:

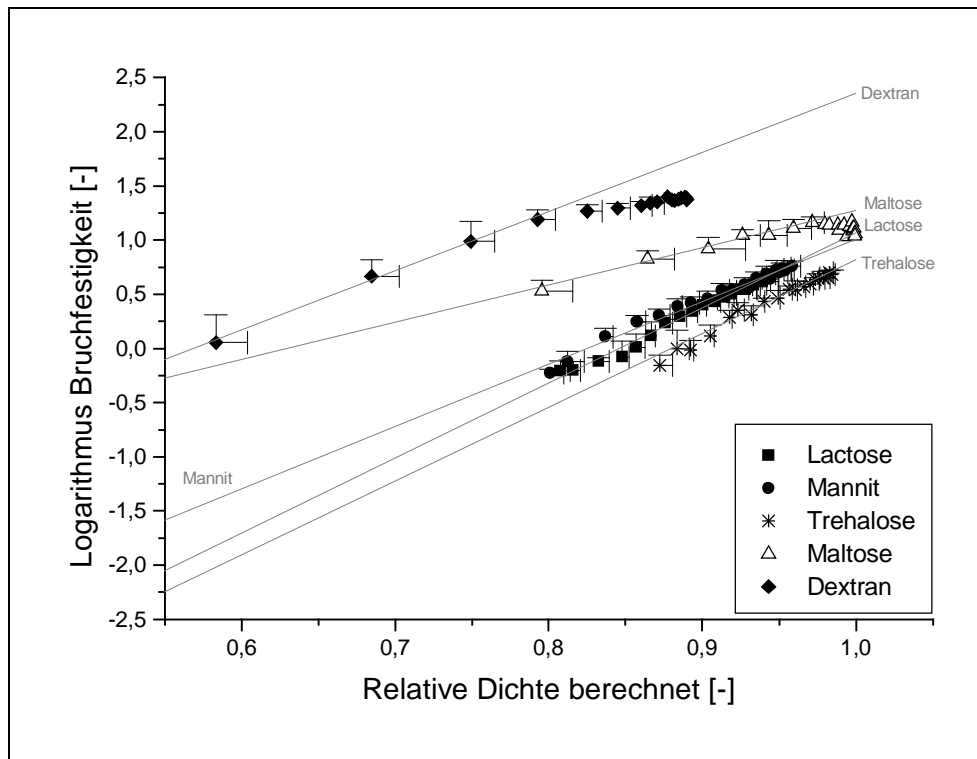


Abbildung 4.4: Bezug zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus Bruchfestigkeit verschiedener nativer Substanzen

Man sieht, dass Lactose, Mannit und Trehalose über den gesamten untersuchten Bereich eine gute Korrelation zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit zeigen. Es ergeben sich Geraden mit einem hohen Korrelationskoeffizienten (s. Tab. 4.2). Hier lässt die Bruchfestigkeit Aufschluss über den Grad der Verdichtung zu.

Bei Maltose ergibt sich bis zu einer Verdichtung von ca. 95%, bei Dextran sogar nur bis 80% eine Gerade. Somit kann man auch nur in diesem Bereich Rückschlüsse über die Pulververdichtung anhand der Bruchfestigkeiten der Tablette und umgekehrt ziehen. Danach beginnen bei beiden Substanzen diejenigen Bereiche, in denen die

Bruchfestigkeit nahezu konstant bleibt. Gleichzeitig verdichtet sich das Pulver aber moderat weiter. Hier ist kein direkt linearer Zusammenhang mehr zwischen der Verdichtung und der Bruchfestigkeit zu erkennen. Deshalb ist das Ablesen des Verdichtungsgrades oberhalb dieser Grenzen für Maltose und Dextran anhand der Bruchfestigkeit mit größeren relativen Fehlern behaftet.

Die Geradenparameter der Ausgleichsgeraden sind nachfolgend dargestellt. Zeigen die Substanzen nicht über den gesamten Bereich einen linearen Zusammenhang, wurden die Geradenparameter bis zu demjenigen Wert ermittelt, bis zu dem die Linearität gilt. Der begrenzende Bereich wird jeweils in Klammer angegeben.

	Steigung b	y-Achsen- abschnitt a	Korrelations- koeffizient r
Lactose	6,92277	-5,86094	0,99269
Trehalose	6,80852	-5,99563	0,98610
Maltose (bis 123 MPa $r_r = 97,14\%$)	3,43885	-2,17034	0,99191
Mannit	5,88699	-4,86164	0,99282
Dextran 40 (bis 102 MPa $r_r = 79,27\%$)	5,45160	-3,10448	0,99805

Tabelle 4.2: Parameter der Ausgleichsgeraden der relativen Dichte gegen den Logarithmus der Bruchfestigkeit verschiedener nativer Substanzen

Zwischen den beiden Bruchkonstanten a und b besteht ein linearer Zusammenhang (s. Anhang) (Bultmann, 1998). Weist somit eine Substanz eine hohe initiale Bruchfestigkeit auf (hoher Wert für Logarithmus Bruchfestigkeit), verläuft die Gerade meist flach (niedriges b) und umgekehrt. Das heißt, dass Substanzen mit einer hohen initialen Bruchfestigkeit nur einen mäßigen Zuwachs in ihrer Verdichtung erfahren.

4.1.4 Zusammenfassung des Kompressionsverhaltens von nativen Pulvern

Prinzipiell erfahren alle nativen Pulver mit steigendem Pressdruck auch eine zunehmende Bruchfestigkeit sowie Verdichtung. Dabei sind die erzielten Werte für beide Größen stoffspezifisch.

Zwischen den Stoffgruppen Zucker bzw. Zuckeralkohole lassen sich keine Unterschiede ausmachen, mit Ausnahme von Maltose. Lactose, Trehalose und Mannit zeigen eine fast lineare Entwicklung der Bruchfestigkeit mit steigendem Pressdruck mit ähnlichen absoluten Werten, jedoch besitzt jede Substanz ihr eigenen Verdichtungswerte. Hierfür sind eventuell Unterschiede in der Kristallgröße oder -form verantwortlich, die sich jedoch nicht weiter überprüfen ließen. Bei diesen drei Stoffen kann man auch problemlos über den gesamten Druckbereich von der Bruchfestigkeit auf die Verdichtung und umgekehrt schließen.

Maltose gehört zwar auch der Stoffklasse der Zucker an, sie unterscheidet sich jedoch maßgeblich von den anderen Zuckern. Auffällig sind die im Vergleich zu den anderen Zuckern hohen Bruchfestigkeiten und Verdichtungswerte, auch schon bei niedrigem Pressdruck. Zudem zeigt sich ab 123 MPa ein Plateaubereich in den Bruchfestigkeiten. Ab diesem Druck bleiben die Bruchfestigkeiten konstant und sinken bei höherem Druck eher ab. Bis zu diesem Druckbereich kann aber auch bei dieser Substanz anhand der Bruchfestigkeit der Tablette auf den Verdichtungsgrad geschlossen werden. Worauf dieses abweichende Verhalten zurückzuführen ist, konnte abschließend nicht zufriedenstellend geklärt werden. In der Literatur gibt es keine genauen Angaben, wie sich Maltose beim Verpressen verhält. Eventuell spielen hier auch Einflüsse wie Kristallgröße etc. eine Rolle, jedoch kann das nicht der alleinige Grund sein.

Dextran als Vertreter der Polymere zeigt große Bruchfestigkeiten schon bei niedrigem Pressdruck. Auch hier bildet sich ein Plateaubereich aus, ab dem keine weitere Steigerung mehr erreicht werden kann. Deswegen kann auch hier nur in Teilbereichen von der Bruchfestigkeit auf den Grad der Verdichtung geschlossen werden. Dextran lässt sich nicht so stark verdichten wie alle anderen untersuchten

Substanzen. Eventuell ist das ein Effekt der langen Polymerketten, die nicht aneinander vorbeigleiten können und sich verhaken. Auffällig ist zudem, dass die Tabletten beim Testen der Bruchfestigkeit "elastisch" sind und sich zunächst sichtbar verformen, bevor sie zerbrechen

Die Verarbeitung aller Stoffe ist mühelos, einzig Mannit ist sehr stumpf. Des Weiteren können alle nach ihrem Volumen dosiert in die Matrize eingestrichen werden.

4.1.5 Veränderung der Bruchfestigkeiten mit steigendem Pressdruck verschiedener lyophilisierter Substanzen

Wie verhalten sich im Vergleich dazu Tabletten, die aus lyophilisierten Substanzen hergestellt werden? Nach der Lyophilisation besitzen die Stoffe eine größere Oberfläche. Außerdem können sie in einer anderen polymorphen Form vorliegen. Beispielsweise sind die vorher kristallinen Zucker nach der Gefriertrocknung amorph. Verschiedene polymorphe Formen können jedoch ein unterschiedliches Tablettierverhalten zeigen (Rasenack und Müller, 2002).

Den Effekt unterschiedlicher morphologischer Formen einer Substanz auf den Verdichtungsmechanismus beschrieben mehrere Autoren in der Literatur. So zeigten sprühgetrocknete Substanzen ein "plastischeres" Verhalten als die nativen Pendanten (Viana et al., 2002). Das zeigte sich auch bei einer anderen Autorengruppe, die ein Gemisch aus sprühgetrockneter und kristalliner Lactose verpressten (Fell und Newton, 1971). Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass eine geringere Kristallinität zu einem plastischen Verformungsmechanismus führt.

Die Daten werden analog zu denjenigen der nativen Substanzen dargestellt.

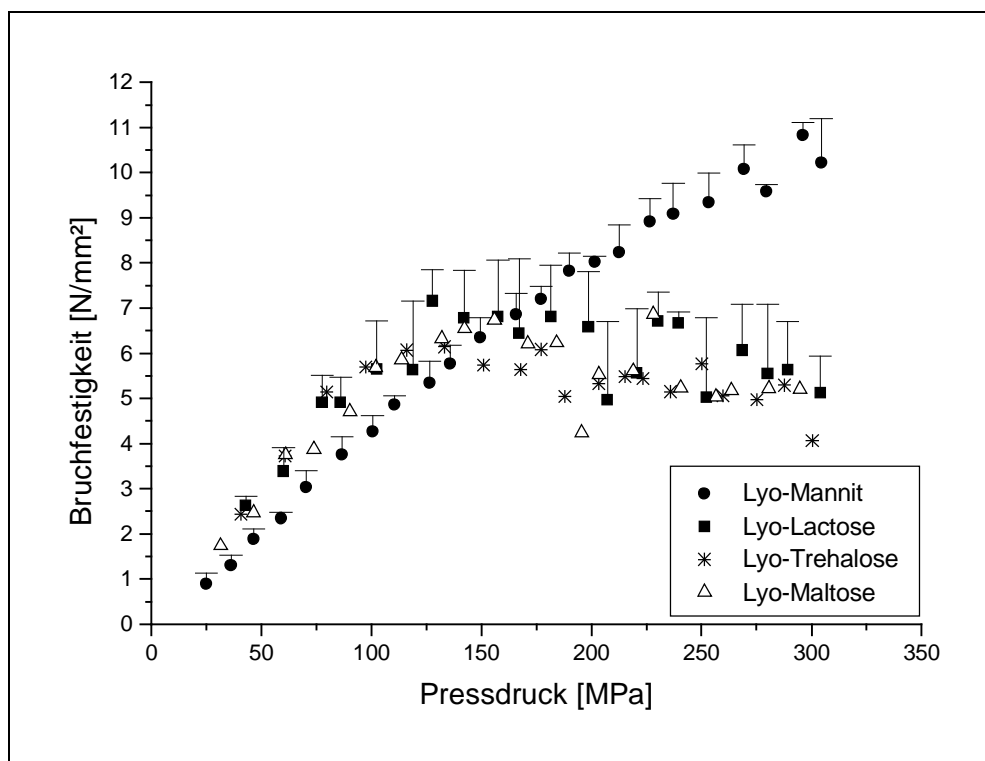


Abbildung 4.5: Entwicklung der Bruchfestigkeiten mit steigendem Pressdruck; Tabletten aus verschiedenen lyophilisierten Substanzen

Die Daten von *Lyo-Dextran* fehlen, da dieser Stoff einen Kuchen ergibt, der sich von den anderen maßgeblich unterscheidet. Er ist in sich sehr stabil und elastisch und ähnelt im Erscheinungsbild Styropor. Dadurch widersetzt er sich dem Zerkleinern mit dem Frewitt-Sieb. Zerkleinern lässt er sich nur, wenn man ihn mit einer Pinzette auseinander zupft. Dies führt aber zu Partikeln, deren Größe und Form unreproduzierbar sind. Auch das maximale Füllvolumen der Matrize von 1 ml wird beim Einwiegen von 150 mg weit überschritten, so dass einerseits die Herstellung der Tabletten entsprechend der entwickelten Methode nicht möglich ist und andererseits kein reproduzierbares Ergebnis liefern würde. Deswegen wurde auf die Ermittlung dieser Daten verzichtet.

Die genannten Kucheneigenschaften findet man auch bei anderen Polymeren. So ergibt das Polymer - SolDA[®] (Gelatinehydrolysat) - nach der Gefriertrocknung ein Produkt, das dem *Lyo-Dextran* ähnelt (Schönbrodt, 2004).

Bei Tabletten aus *Lyo-Mannit* steigen (wie bei nativem Mannit beobachtet) die Bruchfestigkeiten bis 300 MPa linear an, jedoch liegen die erzielten Werte der gefriergetrockneten Substanz sehr viel höher ($p < 0,01$; **). So hat sich der Wert mit 10 N/mm² bei einem Pressdruck von 300 MPa verdoppelt. Ein Grund dafür könnte in der großen Oberfläche der Lyophilisate liegen. Dort sind statistisch gesehen mehr Bindungspunkte vorhanden, die Bindungen eingehen können. Mehr Bindungen bedeuten in der Regel auch einen stärkeren Zusammenhalt in der Tablette, welcher sich in der großen Bruchfestigkeit zeigt.

Die drei untersuchten Zucker verhalten sich nahezu gleich. Bei ihnen fällt zunächst ein steiler Anstieg der Bruchfestigkeiten auf: Bei ca. 120 MPa betragen sie um die 7 N/mm². Die Tabletten aus nativem Material erzielen hier nur Bruchfestigkeiten von ca. 2 N/mm². Weiter steigern lassen sich diese Werte für das Lyophilisat nicht. Es bildet sich ein Plateaubereich aus bzw. bei höheren Pressdrücken nimmt die Bruchfestigkeit wieder auf ca. 5 N/mm² ab. Ab diesem Plateaubereich sind auch die Standardabweichungen mit 1,5 N/mm² sehr groß, d.h. hier entstehen Tabletten mit unreproduzierbaren Bruchfestigkeiten. Beim Pressen von *Lyo-Lactose* auf einer Exzenterpresse stellte sich heraus, dass bei höheren Pressdrücken die Tabletten deckelten (Ergebnis im Anhang). Bei der hier verwendeten langsam laufenden pneumatischen Presse war das nicht zu bemerken, aber die unregelmäßigen

Bruchfestigkeiten können ein Zeichen für Überpressen sein (Martin et al., 1987), welches in Anbetracht der hohen relativen Dichten ab 150 MPa möglich erscheint (s. 4.1.6).

Im Falle der Zucker wurde bei lyophilisierter Maltose und Trehalose aus Gründen übersichtlicher Darstellung auf die Fehlerbalken verzichtet (genaue Daten s. Anhang). Sie bewegen sich in der Größenordnung, wie sie für Lyo-Lactose dokumentiert wurde. Bei Lyo-Lactose ($p < 0,05$; *) und Lyo-Trehalose ($p < 0,01$; **) liegen die maximal erreichten Bruchfestigkeiten im Vergleich zu denjenigen der nativen Substanzen mehr als doppelt so hoch. Bei Lyo-Maltose dagegen bedeutet die Gefriertrocknung eine Abnahme der Tablettenbruchfestigkeit auf circa die Hälfte ($p < 0,01$; **).

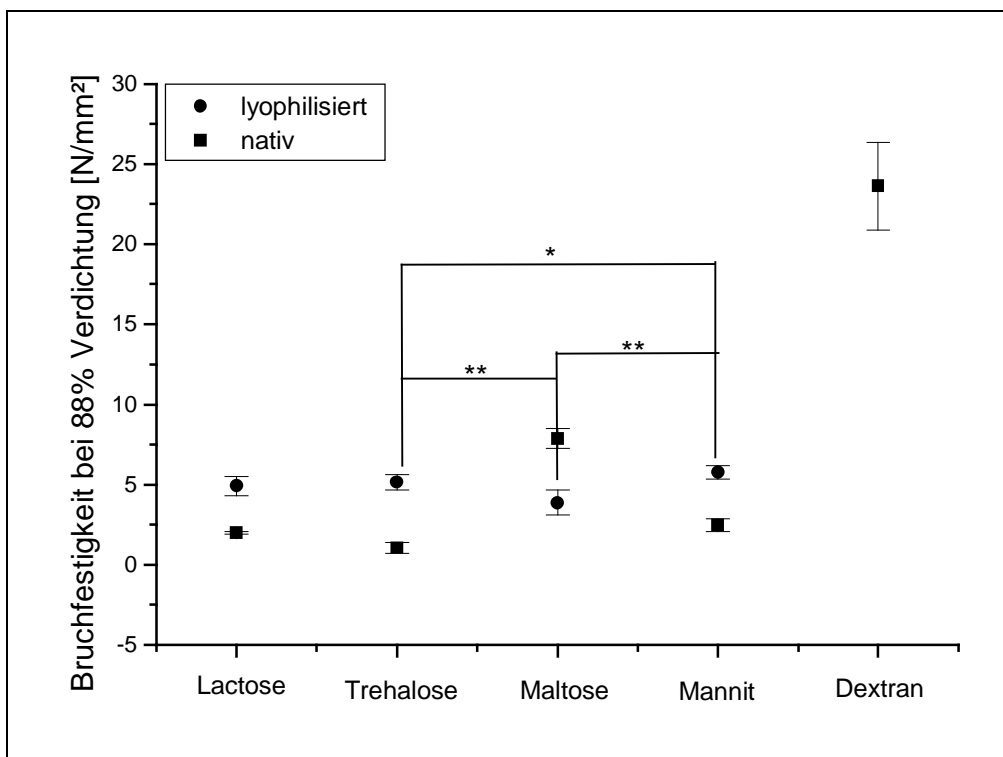


Abbildung 4.6: Bruchfestigkeiten der Tabletten von verschiedenen nativen und lyophilisierten Substanzen; Verdichtung der Tabletten ca. 88%

Von Zuckern ist bekannt, dass sie nach der Gefriertrocknung amorph vorliegen. Dies ist jedoch der thermodynamisch unstabilere Zustand (Schmitt et al., 1999) und daher gibt es eine Tendenz dieser Stoffe, sich in den thermodynamisch stabileren kristallinen Zustand umzulagern. Die Tendenz, während der Tablettierung zu

kristallisieren, wurde für amorphe Lactose beschrieben (Adler und Lee, 1999). Bei röntgendiffraktometrischen Untersuchungen von Lyo-Lactose, die eine Aussage über den amorphen bzw. kristallinen Anteil in einer Substanz liefern, wurde festgestellt, dass Lactose kristallin, Lyo-Lactose sowohl als Pulver als auch verpresst in amorphem Zustand vorliegt (s. Anhang). Daher können die neu erworbenen Eigenschaften der Tabletten nicht auf eine Umlagerung zurückzuführen sein. Weiteren Aufschluss sollten elektronenmikroskopische Bilder (s.u.) liefern.

Insgesamt lässt sich ablesen, dass im Mittel härtere Tabletten entstehen, wenn dem Pressvorgang ein Lyophilisationsprozess vorgeschaltet wird. Die Entwicklung der Bruchfestigkeiten ist linear; bei den Disacchariden zumindest bis zu einem Pressdruck von 120 MPa. In der Literatur wurde dieses zum Teil auch beschrieben. So fanden eine Arbeitsgruppe heraus, dass partiell amorphe Lactose Tabletten mit einer größeren Bruchfestigkeit ergibt als kristalline Lactose (Sebhatu et al., 1994).

In den folgenden rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen kann man die strukturellen Unterschiede der Lyo-Lactose- und Lyo-Mannit-Tabletten sehen.

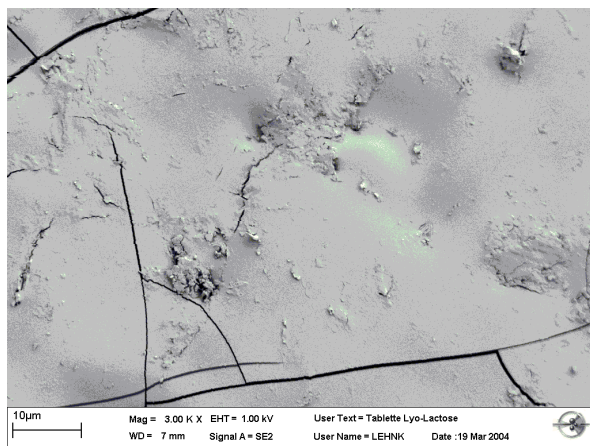


Abbildung 4.7: REM Aufnahme der Oberfläche einer Lyo-Lactose-Tablette (180 MPa); 3000fach vergrößert

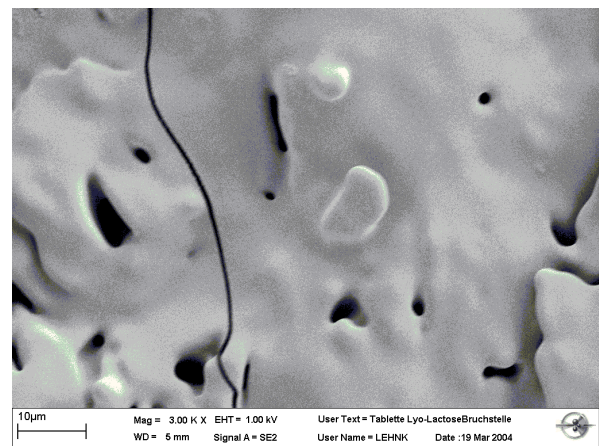


Abbildung 4.8: REM Aufnahme der Bruchstelle einer Lyo-Lactose-Tablette (180 MPa); 3000fach vergrößert

Lyo-Lactose-Tabletten besitzen eine einheitliche Oberfläche, auf der keine einzelnen Kristallstrukturen erkennbar sind. Es hat vielmehr den Eindruck, als sei die Substanz ineinander gelaufen oder geschmolzen. Vereinzelt sieht man Nester mit kristallinem Anteil. Dieser kommt eventuell schon im Pulver vor oder aber er bildet sich erst durch

das Pressen aus. Er ist jedoch so gering, dass er sich röntgendiffraktometrisch nicht detektieren lässt (s. Anhang).

Man sieht zudem Mikrorisse in der Struktur: Ein möglicher Hinweis für ein Überpressen der Substanz und veranlasst durch die Rückdehnung der Tablette, die sich durch die Minderung des Pressdrucks auf das Tablettiergut ergibt. Diese könnten für die reduzierte Bruchfestigkeit verantwortlich sein. Deutlich erkennbar sind Luftblasen oder -kanäle sowie große Risse, die durch das angelegte Vakuum entstehen.

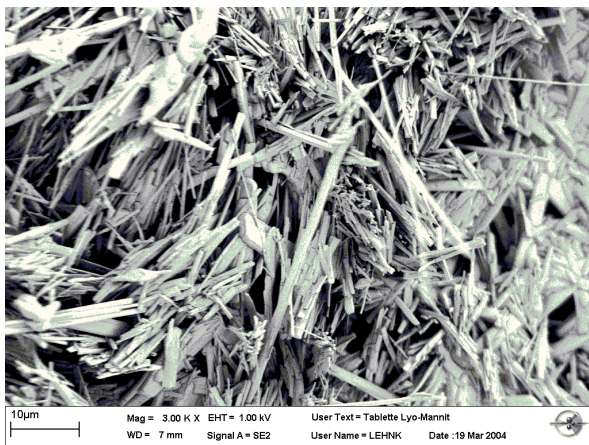


Abbildung 4.9: REM Aufnahme der *Oberfläche* einer Lyo-Mannit-Tablette (180 MPa); 3000fach vergrößert

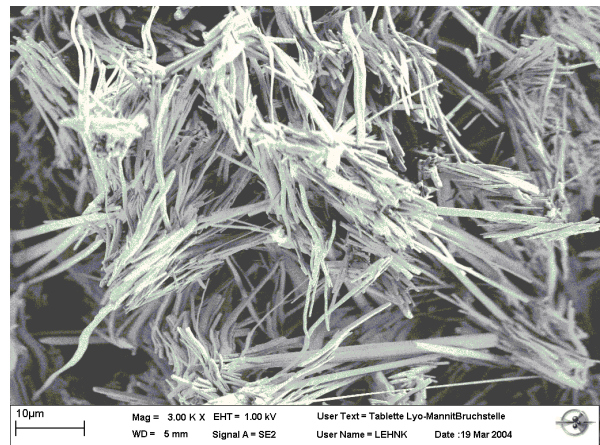


Abbildung 4.10: REM Aufnahme der *Bruchstelle* einer Lyo-Mannit-Tablette (180 MPa); 3000fach vergrößert

Bei Tabletten aus Lyo-Mannit kann man dagegen deutlich nadelförmige Kristalle sowohl auf der Oberfläche als auch an der Bruchstelle ausmachen. Die nadelförmigen Kristalle weisen darauf hin, dass Mannit als β -Mannit vorliegt (Yoshinari et al., 2003b).

Sie haben sich zu Bündeln zusammengelagert und lassen viele formschlüssige Bindungen zu. Gleichzeitig verbleibt zwischen den Kristallen noch viel Luft. Dies weist auf eine im Vergleich zu Lyo-Lactose höhere Porosität entsprechend einer geringeren relativen Dichte der Tablette hin wie sich im folgenden zeigt.

4.1.6 Veränderung der relativen Dichte mit steigendem Pressdruck verschiedener lyophilisierter Substanzen

Wie bei den nativen Substanzen wurde die Verdichtung der Lyophilisate mit steigendem Pressdruck untersucht. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde wieder auf die Darstellung der Fehlerbalken von Lyo-Trehalose und Lyo-Maltose verzichtet. Sie bewegen sich in der Größenordnung der anderen dargestellten Substanzen (genaue Daten s. Anhang).

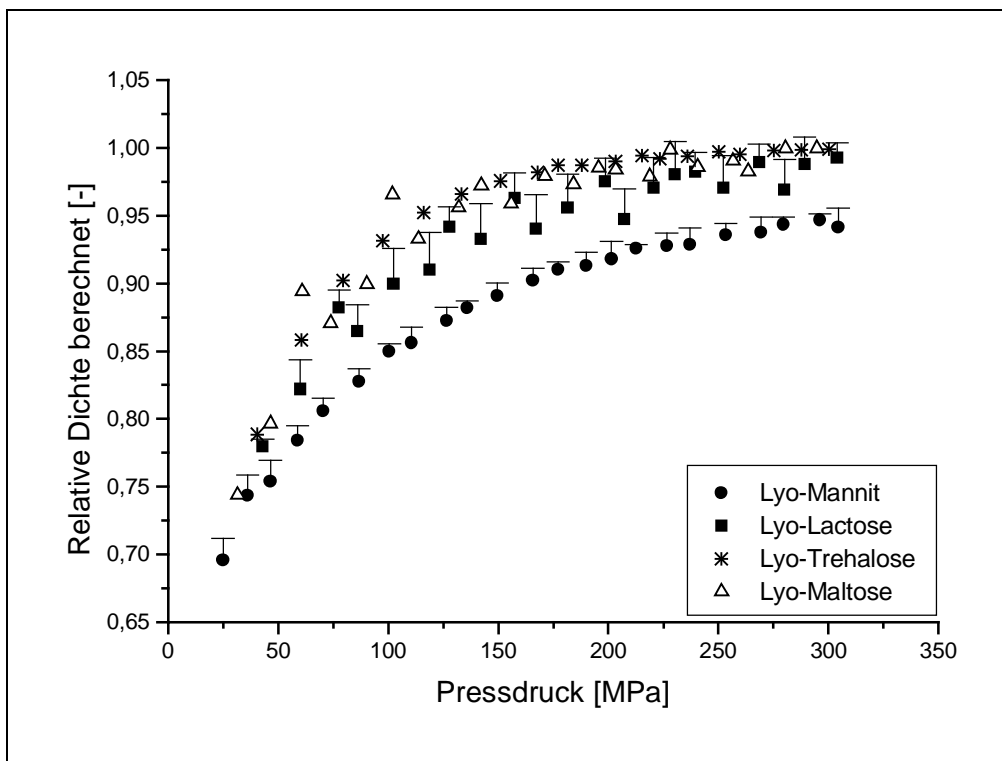


Abbildung 4.11: Verdichtungsplot verschiedener lyophilisierter Substanzen mit steigendem Pressdruck

Die abgebildeten Kurven ähneln denjenigen der nativen Substanzen. Jeder der untersuchten Stoffe liefert charakteristische Werte für die Anfangs- und Enddichte, sowie für die Krümmung der Kurve. Die Verdichtung von Lyo-Mannit ist stets geringer als bei den drei Zuckern. Das lassen schon die elektronenmikroskopischen Aufnahmen erahnen, weil man hier deutlich Luft zwischen den einzelnen Kristallbündeln erkennen kann.

Die Werte der Zucker liegen deutlich höher. Auf den mikroskopischen Bildern der Tabletten von Lyo-Lactose, die mit einem Pressdruck von 180 MPa gepresst wurden,

sind hier auch nur wenige Luftblasen und -kanäle in einer einheitlichen Masse zu sehen, so dass man einen deutlichen Unterschied in den Porositäten zwischen Lyo-Lactose und Lyo-Mannit erwarten kann.

In nachfolgender Tabelle sind alle ermittelten Werte vergleichend aufgeführt:

	Anfangsdichte $r_{r(0)}$ [%]	Enddichte $r_{r(max)}$ [%]	Verdichtungskonstante k_D [MPa ⁻¹]
Lyo-Lactose (bis 127 MPa; $r_r = 94,18\%$)	61,00 ± 3,91	98,43 ± 1,40	0,01244 ± 0,0026
Lyo-Trehalose (bis 115 MPa; $r_r = 95,23\%$)	57,04 ± 1,29	99,89 ± 0,36	0,01814 ± 0,0011
Lyo-Maltose (bis 131 MPa; $r_r = 95,59\%$)	56,34 ± 3,50	99,20 ± 1,58	0,01822 ± 0,0055
Lyo-Mannit	63,16 ± 2,52	95,85 ± 1,32	0,01066 ± 0,0012

Tabelle 4.3: Kompressionsparameter verschiedener lyophilisierter Substanzen (± Standardabweichung)

Man sieht, dass die Anfangsdichten im Vergleich zu denjenigen der nativen Substanzen sehr viel niedriger liegen. Die Unterschiede sind für alle Substanzen hochsignifikant ($p < 0,01$). Das hohe Schüttvolumen und die damit verbundene geringe Schüttdichte wurde schon bei der Herstellung bemerkt und ist daher nicht überraschend. Hier zeigt sich die hohe Porosität der Substanzen, die durch die Gefriertrocknung entstehen. Bei den errechneten Maximaldichten ergeben sich nur signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) bei nativer Lactose bzw. Mannit im Vergleich zu den gefriergetrockneten Pendanten. Der Wert für $\rho_{r(max)}$ ist nach der Lyophilisation für Lyo-Lactose höher und für Lyo-Mannit niedriger. Die iterativen Werte für $\rho_{r(max)}$ der beiden anderen Zucker sind dagegen nach der Gefriertrocknung unverändert. Bei den Verdichtungskonstanten zeigen wiederum nur zwei Stoffe Abweichungen zu den nativen Substanzen. Der Kurvenverlauf lyophilisierter Lactose bzw. Trehalose ist hochsignifikant stärker gekrümmt ($p < 0,01$) als bei den nativen Substanzen. Die anderen Stoffe zeigen keine Veränderung in ihrem Kurvenverlauf. Damit besitzen die Substanzen eine leicht veränderte Kompressionscharakteristik nach der Gefriertrocknung.

Die amorphen Zucker lassen sich im Vergleich zum kristallinen Lyo-Mannit durch Druck dichter packen. Zudem besitzen die zugehörigen Kurven eine größere Krümmung, so dass diese hohe Verdichtung schon bei relativ niedrigen Pressdrücken erreicht werden kann. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass man nur sehr niedrige Pressdrücke benötigt, um bei diesen Stoffen eine Tablette herzustellen, die eine genügende Festigkeit aufweist.

4.1.7 Bezug zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit

Die Darstellung der relativen Dichte gegen den Logarithmus der Bruchfestigkeit lässt (teilweise) einen linearen Zusammenhang erkennen.

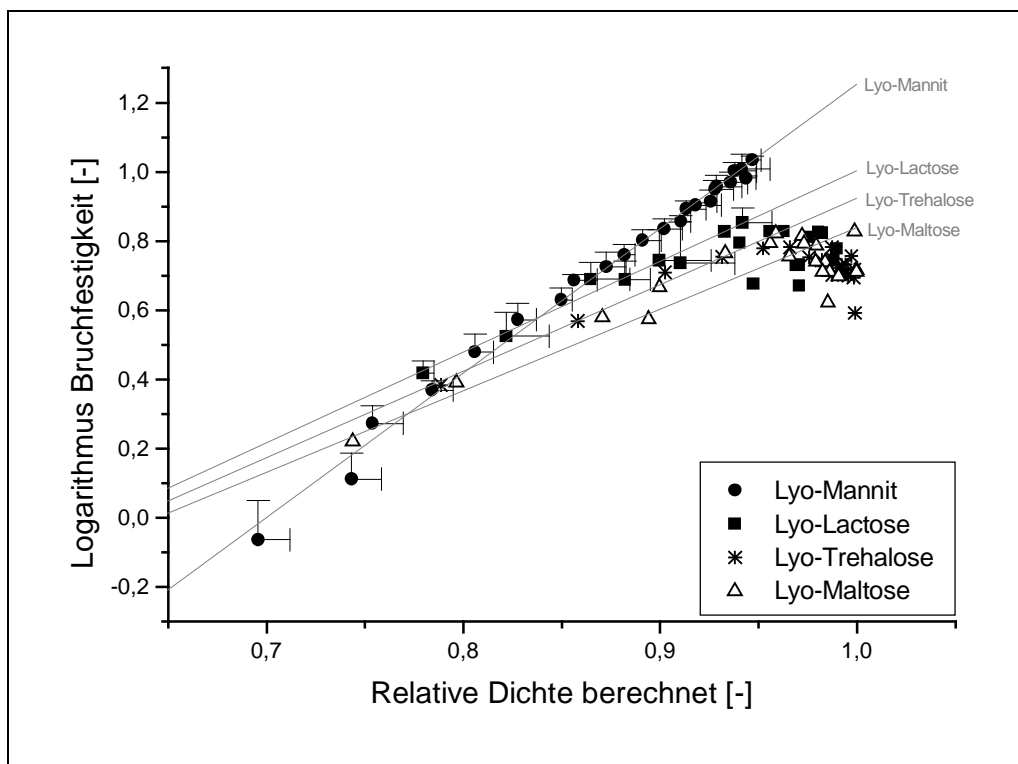


Abbildung 4.12: Beziehung zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit verschiedener lyophilisierter Substanzen

Im Falle des Lyo-Mannits lässt sich wie schon bei der nativen Substanz eine lineare Beziehung zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit beobachten. Diese gilt über den gesamten beobachteten Druckbereich. Dadurch lässt sich für Lyo-Mannit die Verdichtung des Stoffes mit Hilfe der Bruchkraft verfolgen.

Für die Zucker dagegen ist das nur für einen Teilbereich möglich. Bis zu einer Verdichtung von ca. 95% verlaufen Verdichtung und der Logarithmus der Bruchfestigkeit bei allen drei Zuckern linear. Danach liefern die Bruchkräfte keine zuverlässigen Aussagen mehr über den Grad der Verdichtung.

	Steigung b	y-Achsenabschnitt a	Korrelationskoeffizient r
Lyo-Lactose (bis 127 MPa; r = 94,18%)	2,61916	-1,61733	0,98878
Lyo-Trehalose (bis 115 MPa; r = 95,23%)	2,50255	-1,58009	0,99226
Lyo-Maltose (bis 131 MPa; r = 95,89%)	2,35834	-1,52100	0,97916
Lyo-Mannit	4,17225	-2,92104	0,99594

Tabelle 4.4: Parameter der Ausgleichsgeraden der relativen Dichte gegen den Logarithmus der Bruchfestigkeit verschiedener lyophilisierter Substanzen

Es fällt auf, dass Lyo-Mannit im Gegensatz zu den lyophilisierten Zuckern eine Gerade liefert, die deutlich anders liegen. So kann man hier eine stoffgruppenspezifische Unterscheidung treffen.

Die Ergebnisse zeigen, dass es durchaus möglich ist, den formal beschriebenen Zusammenhang zwischen Verdichtung und Bruchfestigkeit auch auf die Lyophilisate zu beziehen. Einschränkend muss berücksichtigt werden, dass diese Beziehung zum Teil nur in einem bestimmten Pressdruck- und damit auch Verdichtungsbereich Gültigkeit besitzt.

4.1.8 Zusammenfassung des Kompressionsverhaltens von lyophilisierten Substanzen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich Lyophilisate zu Tabletten verarbeiten lassen. Die Tabletten besitzen gerade bei niedrigen Pressdrücken eine größere Bruchfestigkeit als diejenigen, die aus nativen Substanzen hergestellt wurden.

Bezüglich der Bruchfestigkeit kann man die verschiedenen Stoffgruppen voneinander abgrenzen. Während Lyo-Mannit als Vertreter der Zuckeralkohole mit steigendem

Pressdruck linear steigende Bruchfestigkeit zeigt, ist das bei den untersuchten Zuckern nur in einem Teilbereich der Fall. Ab ca. 120 MPa knicken diese Kurven ab, die Bruchfestigkeit bleibt konstant bzw. sinkt bei höheren Pressdrücken wieder ab. Eventuell sind die Tabletten bei diesen Drücken überpresst, denn bei rasterelektronischen Aufnahmen waren Mikrorisse erkennbar.

Die Bilder, die das Rasterelektronenmikroskop liefert, zeigen deutliche Unterschiede zwischen Lyo-Lactose und Lyo-Mannit. Während Tabletten aus amorpher Lyo-Lactose eine fast einheitliche Masse mit eingeschlossenen Luftblasen und -kanälen und kleinen kristallinen Nestern darstellt, erkennt man bei Lyo-Mannit kristalline Nadeln, die sich zu Bündeln zusammengelagert haben.

Die Werte für die Verdichtung spiegeln dieses Ergebnis wider. Tabletten aus Lyo-Lactose zeigen auch schon bei niedrigen Pressdrücken eine geringere Porosität als Tabletten aus Lyo-Mannit. Die zwei anderen untersuchten Zucker erreichen ähnliche Werte wie Lyo-Lactose.

Generell besitzen die Lyophilisate ein großes Schüttvolumen bei gleichzeitiger geringer Anfangsdichte. Diese Eigenschaften sind ein Ergebnis der Gefriertrocknung, da hierbei eine große Oberfläche geschaffen wird. In der iterativ ermittelten maximalen Verdichtung zeigen die Zucker eine sehr niedrige Porosität von ca. 99%, Lyo-Mannit dagegen von 95%. Somit kann man die Stoffgruppen voneinander unterscheiden. Die Kompressionsparameter aller gefriergetrockneter Stoffe sind im Vergleich zu denjenigen der nativen Substanzen leicht verändert, d. h. die Lyophilisate zeigen eine leicht veränderte Kompressionscharakteristik.

Für die Lyophilisate lässt sich wie für die nativen Substanzen eine lineare Beziehung zwischen Verdichtung und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit aufstellen. Im Falle der Zucker muss diese Aussage jedoch eingeschränkt werden. Hier gilt die lineare Beziehung nur bis zu einem Verdichtungsgrad von ca. 95%. Das Ergebnis zeigt, dass man die Verdichtung zumindest bis zu einem gewissen Grad anhand der Bruchfestigkeit verfolgen kann.

Da die Lyophilisate schon bei niedrigen Pressdrücken über eine ausreichende Bruchfestigkeit verfügen, ist die Tablettenherstellung schon bei niedrigen Presskräften denkbar. Diese hätten den Vorteil, dass auch eventuell druckempfindliche Stoffe zu Tabletten verarbeitet werden könnten. Gleichzeitig würde die Maschine geschont.

4.2 Einfluss eines Schmiermittels auf das Kompressionsverhalten

Bei der Tablettierung ist es oftmals notwendig, ein Schmiermittel zu verwenden, um das Haften der Tabletten an der Matrize sowie den Stempeln zu verhindern. In der pharmazeutischen Industrie ist der Einsatz von Magnesium-Stearat als Schmiermittel weit verbreitet (Szalay et al., 2004). Gleichzeitig erfüllt diese Substanz noch weitere Aufgaben: Sie verbessert die Fließfähigkeit des Pulvers und erleichtert das Lösen der Tablette von den Stempeln (Formtrennmittel). Daher werden Zusätze dieser Art auch als FST-Komplex bezeichnet: Fließregulierungs-, Schmier- und Formtrennmittel.

Magnesium-Stearat ist ein weiches Pulver, das sich fettig anfühlt. Es ist ein Schichtgitter, vergleichbar einem Stapel Papier, bei dem sich die einzelnen Schichten (bzw. Blätter) gegeneinander verschieben lassen. Wird Magnesium-Stearat unter ein Pulver gemischt, besetzt es die Oberflächen der Partikel und bildet einen dünnen Filmüberzug. Werden diese Partikel bewegt oder bearbeitet, können sich einzelne Schichten des Gitters abschilfern. So wird z.B. die Reibung der Partikel untereinander herabgesetzt. Dabei kommt es zum besseren Fließen. Ein gutes Fließverhalten wiederum ist für den Transport des Pulvers während des Prozesses und für das gleichmäßige Befüllen der Matrize und damit für die Dosierung verantwortlich. Weiterhin bildet es zwischen Maschinenteilen und zu verpressendem Material einen Film aus, so dass sich die Tabletten leichter von der Maschine lösen lassen und nicht festkleben. Dieser Film bildet sich auch zwischen den metallischen Maschinenteilen aus, die dadurch geschmiert und leichtgängig gemacht werden.

Ein Nachteil von Magnesium-Stearat ist, dass es sich um eine hydrophobe Substanz handelt, welche die Benetzung herabsetzt. Diese Eigenschaft kann die Zerfallszeit der Tablette merklich verlängern. Auch eine Beeinflussung der Lösegeschwindigkeit des Wirkstoffes ist wahrscheinlich. Deshalb sollte der Zusatz dieser Substanzen so klein wie möglich gehalten werden.

Zum Einfluss des Schmiermittels auf die Bruchfestigkeit von Tabletten gibt es widersprüchliche Aussagen. So können Schmiermittel durch die Filmbildung auf den Partikeln zu einer Abnahme der Bruchfestigkeiten führen (Voigt, 1993b). Andere

schränken diese Aussage ein (Jarosz und Parrott, 1984). Sie beschrieben eine Abnahme der Bruchfestigkeiten für *plastische* Substanzen. Hier besetzt das Schmiermittel die Oberfläche der Stoffe und wirkt so als physikalische Barriere zwischen den Partikeln, so dass diese sich nicht weiter annähern und Bindungen eingehen können. Bei sprödebrüchigen Substanzen beobachteten sie keine Auswirkung des Schmiermittels auf die Bruchfestigkeit. Durch den Partikelbruch entstehen neue Oberflächen, die nicht vom Schmiermittel besetzt sind. Diese können sich ungehindert annähern und Bindungen eingehen.

Verschiedene Autoren beobachteten dagegen eine Abnahme der Bruchfestigkeit von Tabletten aus Lactose mit einem Zusatz von Magnesium-Stearat (Kikuta und Kitamori, 1994; Hwang et al., 2001). Dieser Effekt war umso ausgeprägter, je mehr Magnesium-Stearat zugesetzt und je länger gemischt wurde. Sie machten einen Zwei-Stufen-Mechanismus aus, bei dem das Schmiermittel zunächst auf der Oberfläche der Partikel adsorbiert. Mit längerdauernder Mischzeit und damit steigender Scherung schilfern die Schichten des Magnesium-Stearat ab und können weitere Oberflächen besetzen. Dadurch können sich weniger Kontaktpunkte zwischen den Partikeln ausbilden, was sich in geringeren Bruchfestigkeiten äußert.

4.2.1 Einfluss von Magnesium-Stearat auf die Bruchfestigkeit der Tabletten aus nativen und lyophilisierten Substanzen

Ob und wie weit sich die Bruchfestigkeiten der Tabletten ändern, wenn dem Pulver Magnesium-Stearat zugesetzt wurde, wurde überprüft.

Als Modellstoffe standen Lactose und Mannit zur Verfügung, weil beide Stoffe sowohl als Tabletten- als auch als Lyophilisationshilfsstoff verwendet werden. Des weiteren liegen beide Stoffe nach der Gefriertrocknung in unterschiedlichen polymorphen Formen vor: Lyo-Lactose ist amorph und Lyo-Mannit kristallin. Von den ausgewählten Stoffen war nur der Verformungsmechanismus von Lactose bekannt: teils plastisch, teils sprödebrüchig (DeCrosta et al., 2000; Podczeczek und Wenzel, 1989).

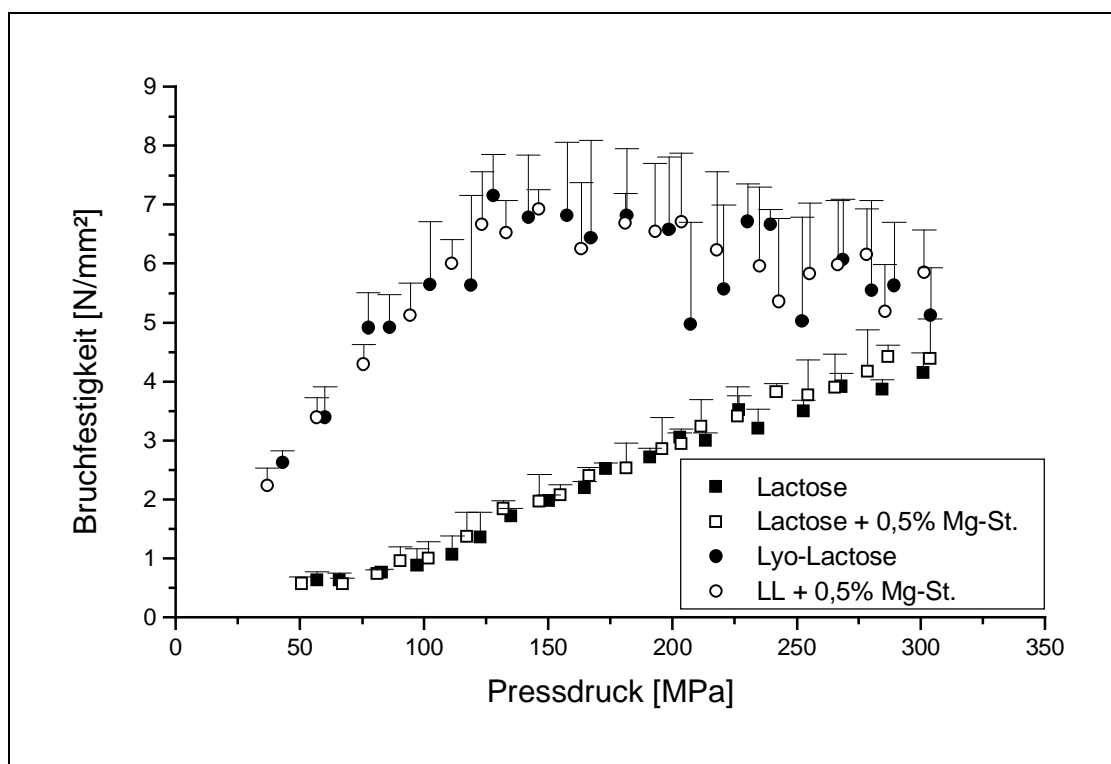


Abbildung 4.13: Entwicklung der Bruchfestigkeiten der Tabletten mit steigendem Pressdruck, Tablette aus Lactose bzw. Lyo-Lactose jeweils mit und ohne Zusatz von 0,5% Magnesium-Stearat

In obiger Abbildung sieht man, dass sich die Bruchfestigkeit der Tabletten aus Lactose bzw. gefriergetrockneter Lactose nicht signifikant ändert, wenn man Magnesium-Stearat in einer Konzentration von 0,5% als Schmiermittel zusetzt. Da von Lactose bekannt ist, dass es sich um eine in weiten Teilen sprödebrüchige Substanz handelt, konnten die Ergebnisse aus der Literatur damit bestätigt werden. Wird jedoch nur 0,1% bzw. 0,2% Magnesium-Stearat zugesetzt, werden die Bruchfestigkeiten signifikant ($p < 0,05$) höher (s. Anhang). Eventuell bewirkt das Schmiermittel hier, dass sich die einzelnen Partikel unter Druck leichter gegeneinander verschieben lassen. Auch die Reibung an der Matrizenwand wird herabgesetzt. Erhöht man den Schmiermittelzusatz weiter, könnte sich dieser Effekt wieder nivellieren.

Lyo-Lactose zeigt auch bei anderen Konzentrationen an Magnesium-Stearat keinen Einfluss auf die resultierenden Bruchfestigkeiten der Tabletten (s. Anhang).

In der Verarbeitung der Pulver gibt es große Unterschiede. Im Falle von Lactose fließt das Pulver sehr viel leichter in die Matrize, bei Lyo-Lactose stehen diesem Phänomen die nadel- bzw. plättchenförmigen Partikelformen entgegen, so dass ein

freies Fließen in die Matrize auch mit Magnesium-Stearat nicht möglich ist. Wird den Substanzen das Schmiermittel zugesetzt, lassen sich die Tabletten deutlich leichter aus der Matrize ausstoßen und das Stempelwerkzeug muss seltener von Belägen gereinigt werden. Der Magnesium-Stearat-Zusatz trägt damit zur Schonung der Presswerkzeuge bei.

Die Daten für Mannit bzw. Lyo-Mannit sind im Anhang genannt. Die Bruchfestigkeit von Mannit mit verschiedenen Magnesium-Stearat-Zusätzen ändert sich nicht signifikant, wohingegen die Bruchfestigkeit von Lyo-Mannit-Tabletten hochsignifikant ($p < 0,01$) zunimmt. Möglicherweise ist hier die Besetzung der Oberfläche von Vorteil, weil sich die eigentlich schlecht fließenden nadelförmigen Partikel ähnlich wie bei Lactose leichter gegeneinander verschieben lassen. Dadurch könnten sich ebenfalls mehr Bindungspunkte und ein stärkerer Zusammenhalt in der Tablette ergeben. Da Mannit beim Pressen relativ stumpf ist, kann sich die verminderte Reibung an der Matrizenwand durch den Magnesium-Stearat-Zusatz positiv auswirken. Eventuell werden die Tabletten nämlich schon beim Herausdrücken aus der Matrize durch den hohen Kraftaufwand in Mitleidenschaft gezogen, was sich in einer geringeren Bruchfestigkeit ausmachen lässt. Auch hier ließ sich eine leichtere Verarbeitung wie bei Lactose beobachten.

4.2.2 Einfluss von Magnesium-Stearat auf die Verdichtung von nativen und lyophilisierten Substanzen

Bei der Verdichtung können Substanzen, denen ein Schmiermittel zugesetzt ist, eine höhere Anfangsdichte zeigen. Die Partikel können leichter aneinander vorbeigleiten, fließen in die Matrize und können sich durch das bessere Gleiten dichter zusammenlagern.

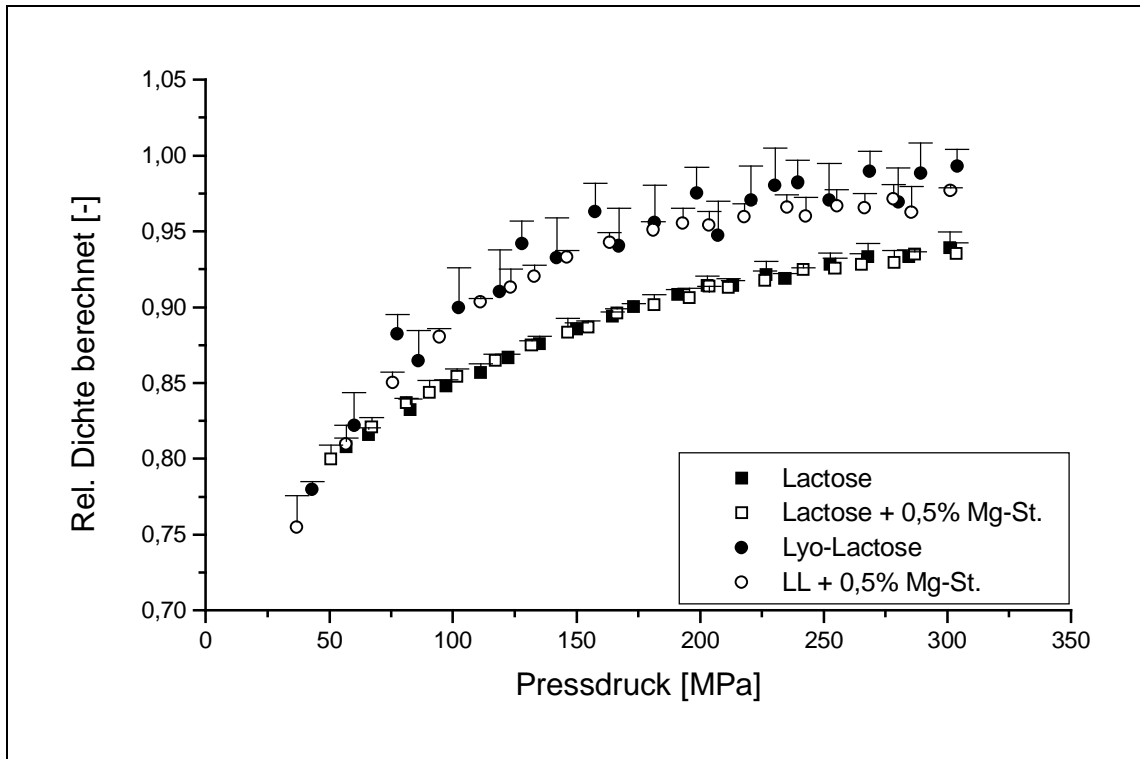


Abbildung 4.14: Verdichtungsplot von Lactose bzw. Lyo-Lactose mit und ohne Zusatz von 0,5% Magnesium-Stearat

Tatsächlich liefern sowohl Lactose als auch Lyo-Lactose in ihrem Verdichtungsplot keine signifikanten Unterschiede zu den Reinsubstanzen. Magnesium-Stearat scheint damit in den untersuchten Konzentrationen bei diesen Substanzen keinen Einfluss auf die Verdichtung zu haben.

	Anfangsdichte $r_{r(0)}$ [%]	Enddichte $r_{r(max)}$ [%]	Verdichtungskonstante k_D [MPa ⁻¹]
Lactose	72,41 ± 1,61	96,84 ± 1,65	0,00721 ± 0,0010
Lactose + 0,5% Mg-St.	72,79 ± 1,86	96,10 ± 1,37	0,00765 ± 0,0013
Lyo-Lactose (bis 125 MPa; $\rho_r = 94,18\%$)	61,00 ± 3,91	98,43 ± 1,40	0,01244 ± 0,0026
LL + 0,5% Mg-St. (bis 120 MPa; $\rho_r = 91,31\%$)	60,10 ± 2,03	98,48 ± 1,89	0,01388 ± 0,0015

Tabelle 4.5: Kompressionsparameter native bzw. lyophilisierte Lactose mit und ohne 0,5% Magnesium-Stearat (± Standardabweichung)

Der Zusatz von Magnesium-Stearat bewirkt statistisch gesehen keine Änderung im Verdichtungsverhalten von Lactose bzw. Lyo-Lactose. Die Daten für den 0,1%igen bzw. 0,2%igen Zusatz, sowie die Daten für Mannit bzw. Lyo-Mannit mit verschiedenen Magnesium-Stearat-Zusätzen sind im Anhang dargestellt. Auch für Mannit und Lyo-Mannit ergeben sich bei den Kompressionsparametern keine signifikanten Unterschiede, wenn Magnesium-Stearat zugesetzt wurde.

4.2.3 Beziehung zwischen Bruchfestigkeit und relativer Dichte mit einem Zusatz an Magnesium-Stearat

Wie bei den Einzelsubstanzen lässt sich aus diesen Daten eine lineare Beziehung zwischen dem Verdichtungsgrad und der erzielten Bruchfestigkeit der Tabletten herstellen. Bei Lyo-Lactose ist das wieder nur für einen gewissen Druckbereich bis 125 MPa bzw. möglich. Das zugehörige Diagramm wird im Anhang gezeigt.

	Steigung b	y-Achsenabschnitt a	Korrelationskoeffizient r
Lactose	6,92277	-5,86094	0,99269
Lactose + 0,5% Mg-St.	7,35524	-6,22902	0,99215
Lyo-Lactose (bis 127 MPa; $\rho_r = 94,18\%$)	2,61916	-1,61733	0,98878
LL + 0,5% Mg-St. (bis 123 MPa; $\rho_r = 91,31\%$)	2,89451	-1,83085	0,99826

Tabelle 4.6: Parameter der Ausgleichsgeraden der relativen Dichte gegen den Logarithmus der Bruchfestigkeit von Lactose bzw. Lyo-Lactose mit und ohne 0,5% Magnesium-Stearat

4.2.4 Zusammenfassung des Kompressionsverhalten von nativen und lyophilisierten Pulvern mit Magnesium-Stearat-Zusatz

Generell erleichtert ein Zusatz an Magnesium-Stearat die Verarbeitung der Pulver. Sie fließen besser in die Matrize, so dass es zu geringeren Masseschwankungen

kommt. Zudem lassen sie sich nach dem Pressvorgang einfacher aus der Matrize ausstoßen, und die Belagbildung auf den Stempeln ist reduziert.

Die Verdichtung der untersuchten Substanzen läuft mit einem Schmiermittel-Zusatz analog zu derjenigen ohne Schmiermittel-Zusatz.

Bei den Bruchfestigkeiten der Tabletten zeigen sich teilweise signifikante Unterschiede. So steigt die Bruchfestigkeit von Tabletten aus Lactose mit 0,1%igem bzw. 0,2%igem Zusatz an, während sich bei einem 0,5%igem Zusatz kein Unterschied zur reinen Substanz ausmachen lässt. Eventuell lassen sich die Partikel mit einem Magnesium-Stearat-Zusatz leichter gegeneinander verschieben und werden bei der Entnahme aus der Matrize nicht mehr so beansprucht, was sich in höheren Bruchfestigkeiten ausdrückt. Bei einem 0,5%igem Zusatz scheinen sich diese Vorteile jedoch wieder zu nivellieren.

Tabletten aus Lyo-Lactose sowie nativem Mannit zeigen keine veränderte Bruchfestigkeit im Vergleich zu denjenigen der Reinsubstanz.

Diese Veränderungen treten aber wiederum bei Lyo-Mannit auf: Der Magnesium-Stearat-Zusatz, egal bei welcher Konzentration, verhilft dieser Substanz zu signifikant höheren Bruchfestigkeiten. Hier scheint sich das Schmiermittel, wie teilweise bei nativer Lactose beobachtet, günstig auszuwirken.

Beim Bestimmen der Kompressionseigenschaften von Pulvern wird dieses gerne mit einem Schmiermittel versetzt, um eine leichtere Verarbeitung sowie eine Schonung der Tablettenpresse zu gewährleisten. Dabei sollte man immer im Auge behalten, ob und wie weit dieser Zusatz eine Veränderung der ermittelten Eigenschaften bewirkt. Im Falle von Lactose, Lyo-Lactose und Mannit kann Magnesium-Stearat in einer Konzentration von 0,5% zugesetzt werden, ohne dass sich Abweichungen ergeben. Für Lyo-Mannit ist das nicht möglich. Trotzdem soll zur Ermittlung von Kompressionseigenschaften - wenn nötig - für nachfolgende Versuche Magnesium-Stearat in einer Konzentration von 0,5% zugesetzt werden, um das Arbeiten zu erleichtern und das Presswerkzeug zu schonen. Für Lyo-Mannit mit Magnesium-Stearat muss dabei bedacht werden, dass die ermittelten Eigenschaften nicht unbedingt die gleichen sind wie bei reinem Lyo-Mannit.

4.3 Kompressionsverhalten von binären Pulvermischungen

4.3.1 Kompressionsverhalten binärer Mischungen nativer Substanzen

In den vorangegangenen Ergebnissen ging es hauptsächlich um die Tablettiereigenschaften von Einzelsubstanzen. Im nachfolgenden sollen Pulvermischungen im Hinblick auf mögliche beschriebene Effekte (s. 1.2.6) untersucht werden.

Wichtig kann bei Pulvermischungen das Mischungsverhältnis der Komponenten sein. So brauchen schlecht verpressbare Substanzen einen gewissen Anteil an gut verpressbaren Substanzen, damit eine Tablette mit einer genügenden Festigkeit resultiert (Kuentz und Leuenberger, 2000).

Der Verdichtungsmechanismus der Einzelsubstanzen in einer Mischung kann Einfluss auf die resultierende Porosität der Tablette nehmen. So dominieren plastisch fließende Materialien, wenn sie mit fragmentierenden Substanzen gemischt wurden, das Kompressionsverhalten (Ilkka und Paronen, 1993). Weiterhin behaupten die Autoren, dass in den meisten Fällen, *eine* Substanz der Mischung das Verdichtungsverhalten vorgibt. Das richtet sich nach dem Verdichtungsmechanismus der Einzelstoffe.

4.3.1.1 Bruchfestigkeiten der Tabletten

Im folgenden sollen binäre Mischungen aus den schon zuvor gewählten Modellstoffen Lactose und Mannit untersucht werden .

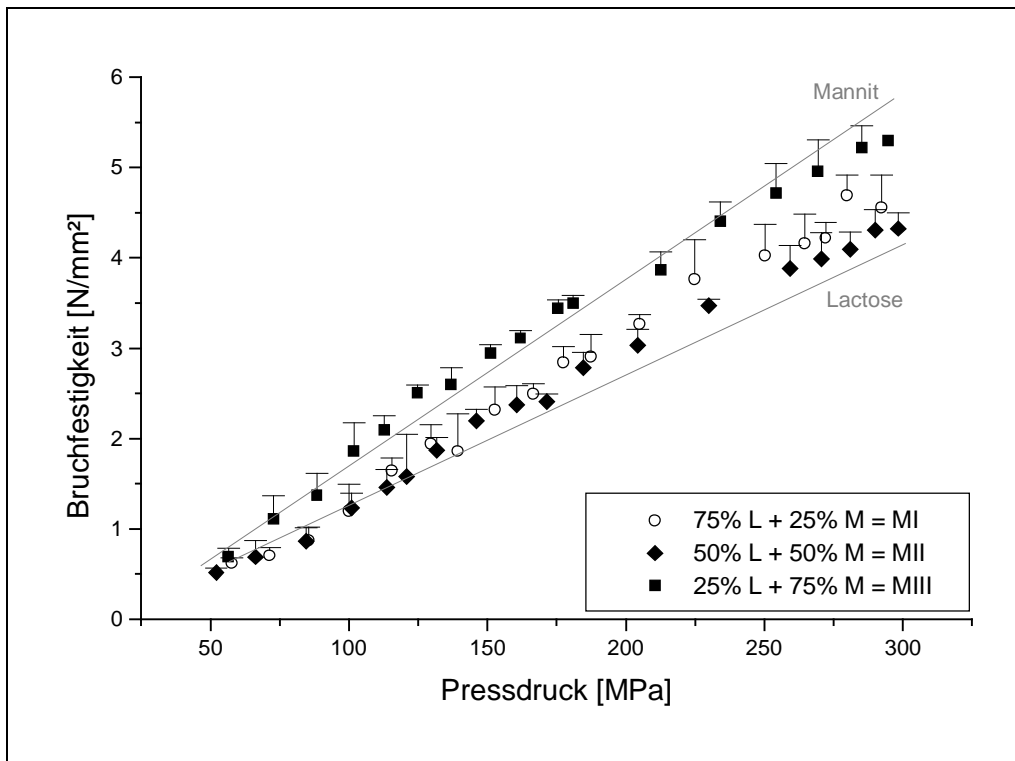


Abbildung 4.15: Änderung der Bruchfestigkeiten mit steigendem Pressdruck; Tabletten aus binären Mischungen von nativer Lactose bzw. nativem Mannit; Bruchfestigkeiten der Tabletten aus reiner Lactose bzw. reinem Mannit sind angedeutet

Alle Mischungen zeigen eine lineare Entwicklung ihrer Bruchfestigkeiten mit steigendem Pressdruck. Zur Orientierung werden in dem Diagramm die Bruchfestigkeiten der Tabletten von reiner Lactose bzw. reinem Mannit angedeutet. Die Werte der Mischungen liegen zwischen diesen begrenzenden Schenkeln. Dabei zeigen die Mischungen **MI** bzw. **MIII** ein Verhalten wie es ihr arithmetisches Mischungsverhältnis vermuten lässt. Das heißt je größer der Mannitanteil in der Mischung ist, desto höher die Bruchfestigkeiten der Tabletten. Die Werte von Mischung **MII** liegen etwas tiefer als vermutet, aber die Abweichungen sind nicht signifikant.

Um die Bruchfestigkeiten der Tabletten aus den Mischungen zu vergleichen, wurden wieder diejenigen Werte zu Rate gezogen, bei denen die Tablette eine Porosität von 12% besitzt.

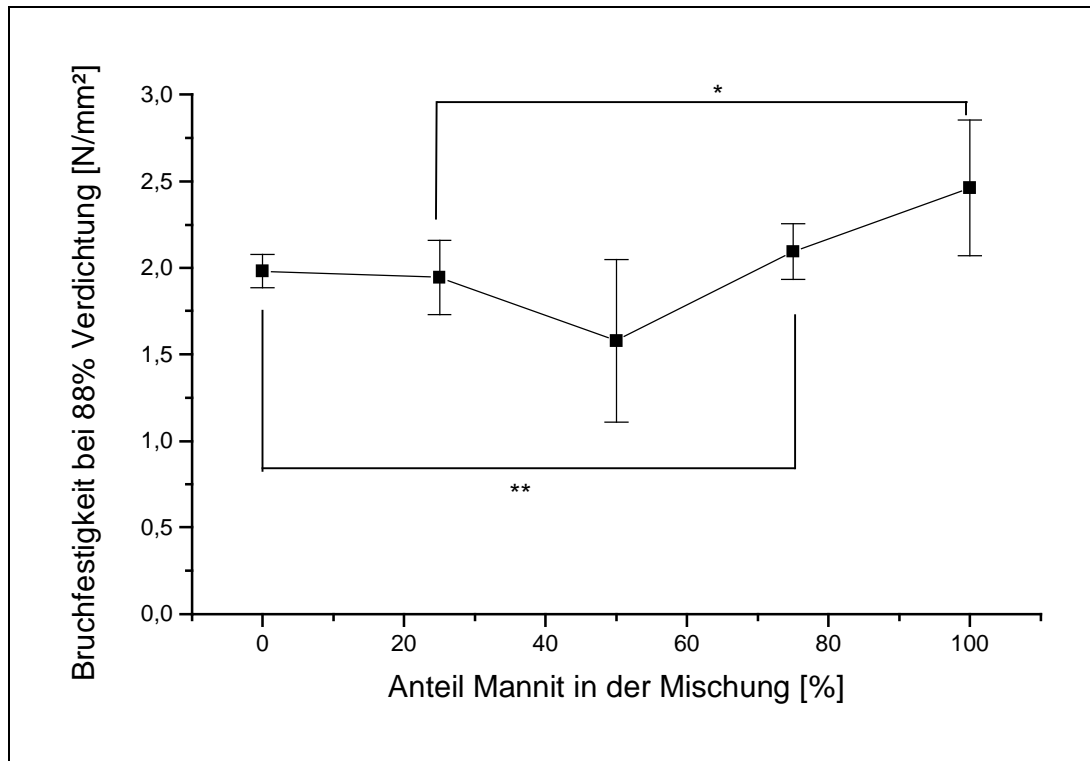


Abbildung 4.16: Bruchfestigkeiten der Tabletten aus Lactose, Mannit bzw. binärer Mischungen; Verdichtung jeweils 88%

Die Einzelsubstanzen zeigen sowohl untereinander als auch im Vergleich mit den Mischungen keine signifikanten Unterschiede in ihren Bruchfestigkeiten, obwohl man bei Betrachten der Abbildung einen leichten Bauch nach unten auszumachen scheint. Einzige Ausnahmen sind Lactose und Mischung **MIII**. Hier besitzt die Mischung eine signifikant höhere Bruchfestigkeit ($p < 0,01$).

Im Gegenzug zeigt auch Mannit, verglichen mit Mischung **MI**, eine signifikant höhere Bruchfestigkeit ($p < 0,01$). In diesen Mischungen scheinen Wechselwirkungen zwischen den Einzelkomponenten aufzutreten, die in diesem Verhältnis stärker zum Ausdruck kommen als beispielsweise in Mischung **MII**. In **MIII** gehen die beiden Komponenten stärkere Bindungen untereinander ein, als für Lactose allein beobachtet. Das zeigt sich an der Verschiebung hin zu höheren Bruchfestigkeiten. In **MI** dagegen scheint der Lactoseanteil die Bindungen, verglichen zu reinem Mannit, zu schwächen, so dass hier sehr viel niedrigere Bruchfestigkeiten beobachtet werden.

4.3.1.2 Verdichtungsverhalten der Mischungen

Auch bei der Verdichtung erwartet man für die Mischungen Werte, die zwischen denjenigen der Einzelstoffe liegen.

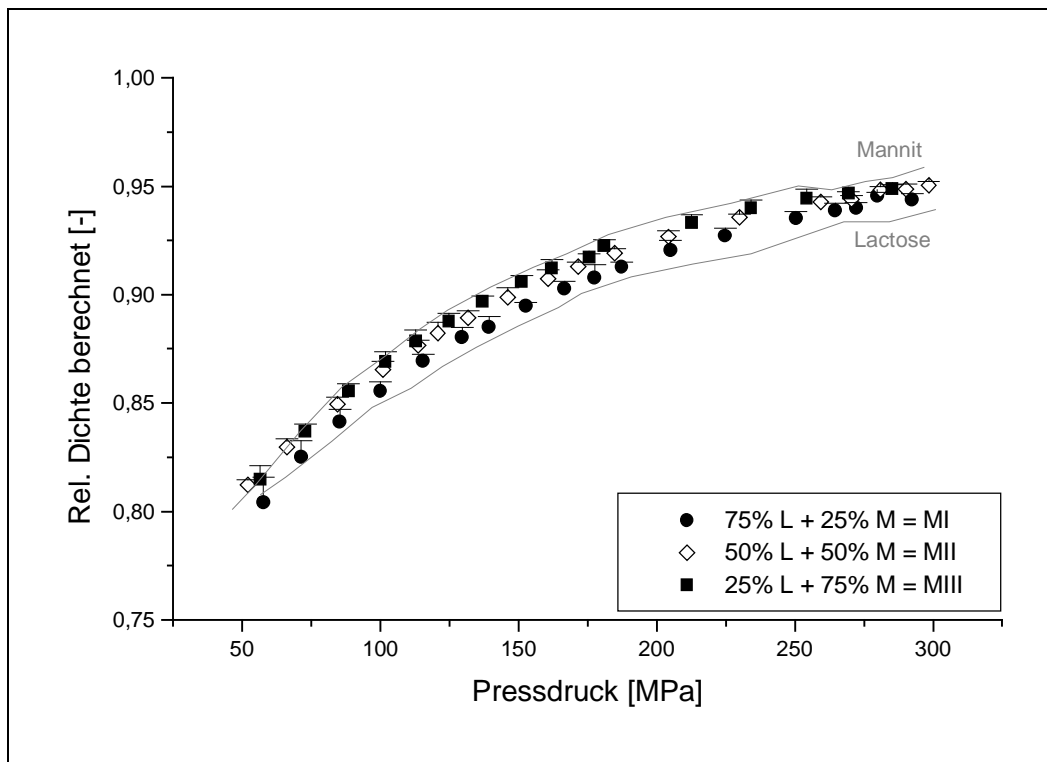


Abbildung 4.17 Verdichtungsplot binärer Mischungen aus nativer Lactose bzw. nativem Mannit mit steigendem Pressdruck; Verdichtungsverhalten von reiner Lactose bzw. reinem Mannit sind angedeutet

Tatsächlich verläuft die Verdichtung wie erwartet. Die Einzelsubstanzen limitieren die Werte nach oben (Mannit) bzw. nach unten (Lactose) und die Verdichtung entwickelt sich gemäß der arithmetischen Mischungsanteile: Je größer der Mannitanteil desto geringer ist für diesen Pressdruckbereich die Porosität der Tablette.

	Anfangsdichte $\Gamma_{r(0)}$ [%]	Enddichte $\Gamma_{r(max)}$ [%]	Verdichtungskonstante k_D [MPa ⁻¹]
Lactose	72,41 ± 1,61	96,84 ± 1,65	0,00721 ± 0,0010
75% Lactose + 25% Mannit = MI	71,44 ± 2,97	96,94 ± 0,9	0,00808 ± 0,0013
50% Lactose + 50% Mannit = MII	72,23 ± 0,73	96,94 ± 0,5	0,00863 ± 0,0007
25% Lactose + 75% Mannit = MIII	70,44 ± 0,89	96,69 ± 0,63	0,00968 ± 0,0007
Mannit	69,31 ± 3,33	96,96 ± 0,81	0,01022 ± 0,0012

Tabelle 4.7: Kompressionsparameter Einzelsubstanzen und binäre Mischungen aus nativer Lactose und nativem Mannit (± Standardabweichung)

In obiger Tabelle sind die ermittelten Kompressionsparameter der Einzelsubstanzen sowie der Mischungen aufgeführt. Die Anfangsdichten von Lactose und Mannit unterscheiden sich mit 72,4% bzw. 69,3% signifikant ($p < 0,05$). Die Schüttdichte der Mischungen liegen zwischen diesen Werten. Hier zeigen nur Lactose und **MIII** hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,01$). Die iterativ ermittelte maximale Verdichtung liegt bei allen beiden Stoffen und den drei Mischungen bei knapp 97%. Somit enthalten diese Tabletten noch 3% Luft. Hier ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Verdichtungskonstanten k_D kann man gut den Effekt des Zumischens verfolgen. So zeigen alle Mischungen, bei denen eine Komponente 75% beträgt (**MI** bzw. **MIII**) noch den gleichen Kurvenverlauf wie die zugehörige Reinsubstanz. Wird der Anteil jedoch erniedrigt, ergeben sich hochsignifikante Unterschiede in k_D ($p < 0,01$).

4.3.1.3 Beziehung zwischen Bruchfestigkeit und relativer Dichte

Trägt man die relative Dichte der Tabletten gegen den Logarithmus der Bruchfestigkeit auf, so kann man für alle Mischungen einen linearen Zusammenhang zwischen diesen beiden Größen erkennen (Abbildung s. Anhang).

	Steigung b	y-Achsenabschnitt a	Korrelationskoeffizient r
Lactose	6,89565	-5,83856	0,99221
75% Lactose + 25% Mannit = MI	6,56236	-5,52868	0,99562
50% Lactose + 50% Mannit = MII	6,6992	-5,72157	0,99785
25% Lactose 75% Mannit = MIII	6,11309	-5,08379	0,99369
Mannit	5,88699	-4,86164	0,99282

Tabelle 4.8: Parameter der Ausgleichsgeraden der relativen Dichte gegen den Logarithmus der Bruchfestigkeit von Lactose/Mannit-Mischungen

Die Korrelationskoeffizienten lassen eine deutliche Korrelation zwischen der relativen Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit erkennen. Die Geraden weisen unterschiedliche Steigungen und y-Achsenabschnitte auf. Zwischen diesen beiden Größen kann man eine lineare Beziehung herstellen: eine Änderung von a zieht gleichzeitig eine Änderung von b nach sich und umgekehrt (Bultmann, 1998). Im Falle der untersuchten Mischungen verläuft die Gerade desto flacher je mehr Mannit enthalten ist. Gleichzeitig liegt der y-Achsenabschnitt hier höher (Abbildung s. Anhang).

Die Ergebnisse zeigen, dass man bei den genannten Substanzen bzw. deren binären Mischungen aus der Bruchfestigkeit einer Tablette Rückschlüsse auf die Pulververdichtung ziehen kann.

4.3.1.4 Zusammenfassung des Kompressionsverhaltens binärer Pulvermischungen aus nativen Substanzen

Beim Verpressen von binären Mischungen aus Lactose und Mannit lassen sich Eigenschaftswerte für Bruchfestigkeit und Verdichtung ermitteln, die annähernd so liegen, wie es die arithmetischen Mischungsanteil vermuten lassen.

Je mehr Mannit in der Mischung ist, desto härter und dichter gepackt ist die Tablette. Signifikante Unterschiede zu den Einzelkomponenten lassen sich jeweils erst ab dann ausmachen, wenn der Anteil der betrachteten Einzelkomponente nur noch bei 25% liegt. Beim Vergleich der Bruchfestigkeiten könnte der Betrachter denken, einen leicht verminderten Wert für die 1:1-Mischung (=MII) auszumachen. Lactose und Mannit würden sich in diesem Mischungsverhältnis dann so beeinflussen, dass daraus weniger bzw. weniger starke Bindungen entstehen. Tatsächlich lässt sich aber rechnerisch kein signifikanter Unterschied feststellen. Diese Mischungen zeigen somit keinerlei Effekte wie in 1.2.6 dargestellt. Somit lassen sich die Eigenschaftswerte anhand der bekannten Werte der Einzelsubstanzen und unter Berücksichtigung des Mischungsanteils prognostizieren.

4.3.2 Kompressionsverhalten binärer physikalischer Mischungen lyophilisierter Substanzen

Werden die Mischungen aus lyophilisierten Substanzen untersucht, erwartet man ähnliche Ergebnisse wie bei den nativen Substanzen. Auch hier sollten die Tabletten mit z. B. einem hohen Lactoseanteil in ihren Eigenschaften denjenigen von reiner Lyo-Lactose ähneln.

Die folgenden rasterelektronischen Aufnahmen zeigen die Oberfläche und die Bruchstelle einer Tablette aus **MVI**:

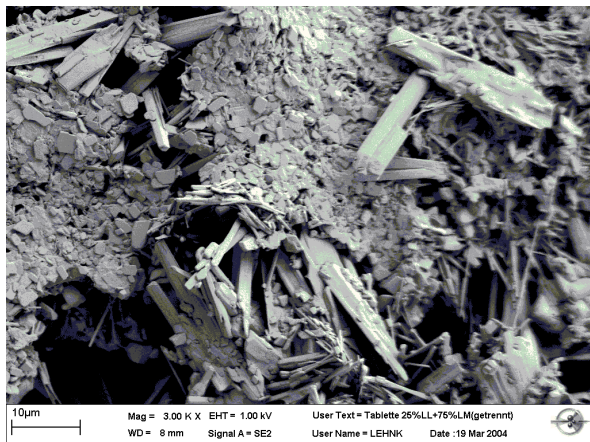


Abbildung 4.18: REM Aufnahme der Oberfläche einer Tablette aus MVI; 3000fach vergrößert

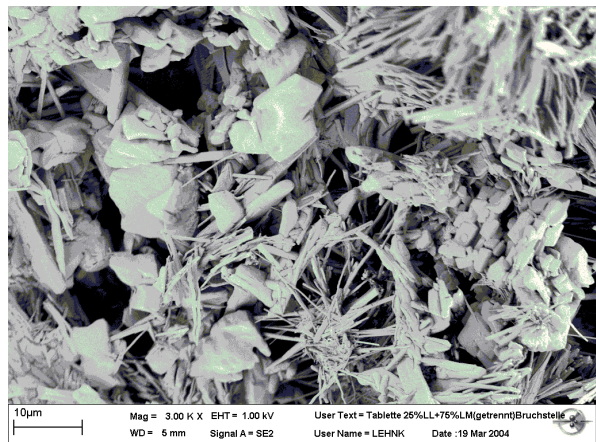


Abbildung 4.19: REM Aufnahme der Bruchstelle einer Tablette aus MVI; 3000fach vergrößert

Man erkennt auf beiden Aufnahmen sowohl die typischen Lyo-Lactose- als auch Lyo-Mannit-Strukturen. Die nadelförmigen Bereiche des Mannits sind von den dicht gepackten Bereichen der Lactose umgeben. Damit kam es durch die physikalische Mischung beider Komponenten nicht zu einer sichtbaren Stoffänderung.

4.3.2.1 Bruchfestigkeit der Tabletten

Drei physikalische Mischungen (**MIV**, **MV** und **MVI**) aus lyophilisierter Lactose bzw. lyophilisiertem Mannit wurden verpresst und die Bruchfestigkeit der Tabletten

untersucht. Als Orientierung werden die Kurven der Einzelsubstanzen zusätzlich angegeben.

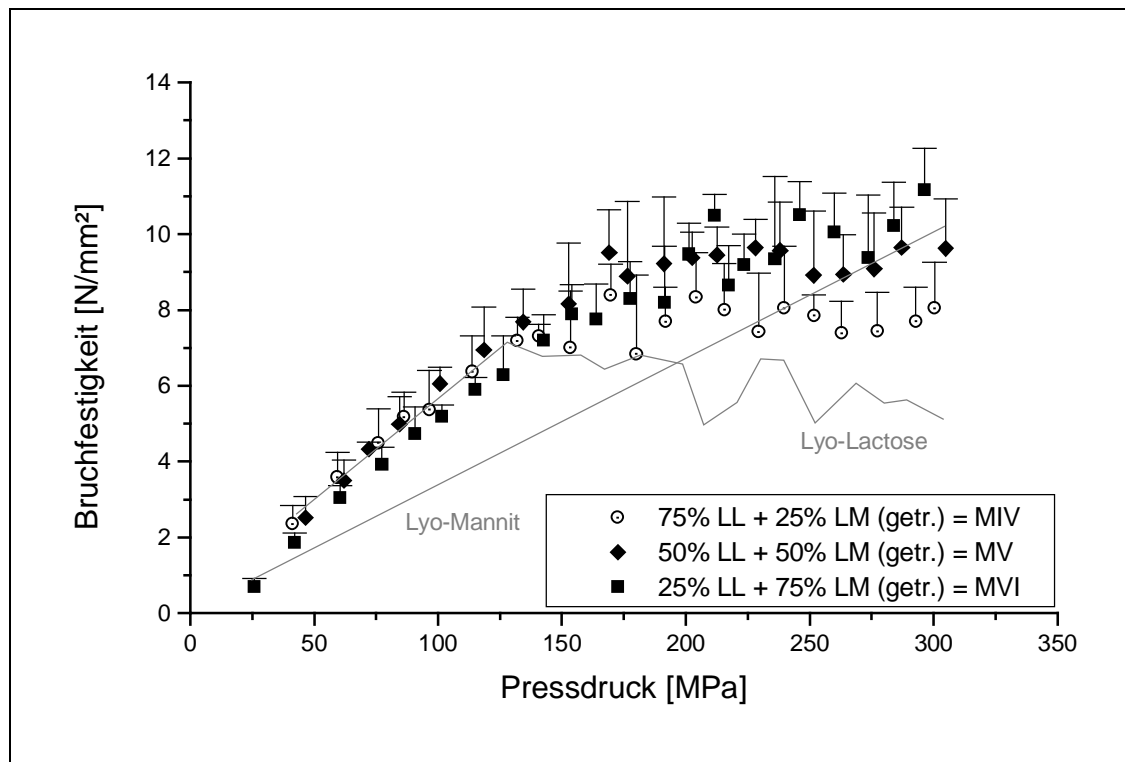


Abbildung 4.20: Entwicklung der Bruchfestigkeiten mit steigendem Pressdruck; Tabletten aus binären physikalischen Mischungen aus Lyo-Lactose und Lyo-Mannit; Bruchfestigkeiten der Tabletten aus reiner Lyo-Lactose bzw. reinem Lyo-Mannit sind angedeutet

Generell steigen die Bruchfestigkeiten der Tabletten bis zu einem bestimmten Pressdruck linear an. Je größer der Mannitanteil in der Mischung, desto höher der Pressdruck, bis zu dem diese Entwicklung linear verläuft. Danach schlagen die bekannten Lactoseeffekte durch: zunächst bleiben die Bruchfestigkeiten nahezu konstant bzw. werden tendenziell geringer. Die genauen Bruchfestigkeitswerte sind nicht reproduzierbar, was sich an den großen Standardabweichungen von ca. 1,5 N/mm² festmachen lässt.

Bei allen drei Mischungen fällt auf, dass die Tabletten, die bis ca. 120 MPa gepresst wurden, der „Lactoselinie“ folgen und bei diesen Pressdrücken die großen Bruchfestigkeiten erzielt werden, die für reine Lyo-Lactose beobachtet wurden. Was die Bruchfestigkeit betrifft, scheint somit die Lyo-Lactose in der Mischung zu dominieren. Eine Erklärung hierfür liefert die Perkolationsstheorie: Die einzelnen Komponenten eines binären Gemisches aus Stoff A und B bilden Cluster aus. Dabei

ist ein Partikel von Stoff A bei ausreichender Konzentration immer in direkter Nachbarschaft von weiteren Partikeln A zu finden. Solange das der Fall ist, bestimmt Stoff A das Kompressionsverhalten. Wird jedoch Stoff B zugemischt bzw. dessen Konzentration erhöht, werden diese Cluster durchdrungen und zerstört. Jetzt bilden beide Stoffe ein sich durchdringendes Netz. Dadurch ändern sich auch die Kompressionseigenschaften. Ist der Anteil an Stoff B in der Mischung dann so hoch, dass er seinerseits Cluster ausbilden kann, dominiert er die Kompressionseigenschaften (Kuny und Leuenberger, 2003; Blattner et al., 1990).

Ab ca. 140 MPa beginnt sich der typische "Lyo-Lactose-Effekt" bei Mischung **MIV** zu zeigen. Die Bruchfestigkeit beträgt hier ca. 7 N/mm². Sie bleibt auch bei Erhöhen des Pressdrucks nahezu konstant mit großen Schwankungen (1,5 N/mm²). Im Vergleich zu reiner Lyo-Lactose setzt dieser Effekt jedoch erst bei höheren Pressdrücken ein (ca. 15MPa später).

Bei **MV** zeigt sich dieses Phänomen erst ab ca. 160 MPa. Dort besitzen die Tabletten eine mittlere Bruchfestigkeit von 9 N/mm². Dieser Wert kann durch Erhöhen des Pressdrucks nicht weiter gesteigert werden.

In der Bruchfestigkeit der Tabletten ähnelt **MVI** sehr Lyo-Mannit. Man erkennt zwar ab 160 MPa Unregelmäßigkeiten im Profil, wie sie für Lyo-Lactose typisch sind, aber die Bruchfestigkeit der Tabletten lässt sich bei höheren Pressdrücken tendenziell noch steigern. Sie können - unter Berücksichtigung der Abweichungen - Werte von ca. 11 N/mm² erreichen. Es resultiert eine annähernd lineare Beziehung zwischen Pressdruck und Bruchfestigkeit, der sich mit dem hohen Anteil von Lyo-Mannit in der Mischung erklären lässt.

Es fällt auf, dass Tabletten aus **MV** und **MVI** im Mittel eine größere Bruchfestigkeit besitzen als Tabletten aus reinem Lyo-Mannit. Dieser härtende Effekt wird der Lyo-Lactose zugeschrieben.

Um die Bruchfestigkeiten vergleichen zu können, wurden sie bei gleicher Verdichtung der Tablette gegenübergestellt.

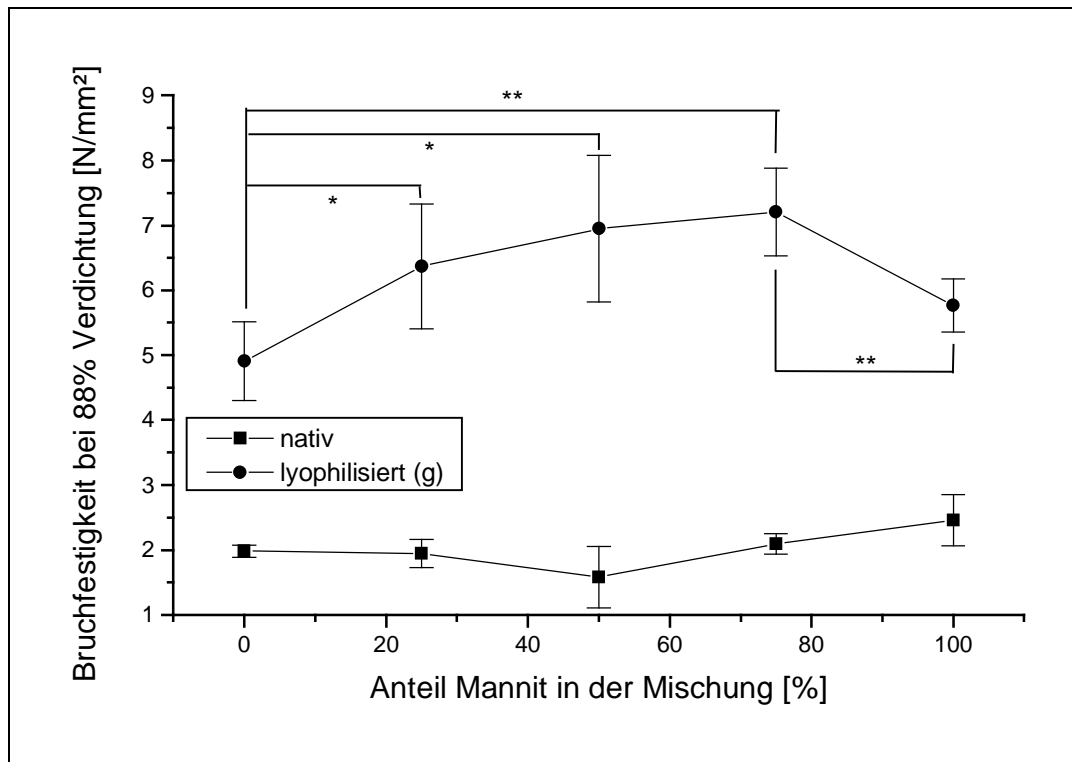


Abbildung 4.21: Bruchfestigkeiten der Tabletten aus (Lyo-) Lactose, (Lyo-) Mannit bzw. binärer Mischungen; Verdichtung jeweils 88%

Zwischen Lyo-Lactose und Lyo-Mannit ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Bruchfestigkeit, wohl aber zu den Mischungen. Lyo-Lactose erweist sich Vergleich zu allen drei Mischungen signifikant ($p < 0,05$; *) bzw. hochsignifikant ($p < 0,01$; **) geringer bruchfest. Bei Lyo-Mannit ist nur ein hochsignifikanter Unterschied zu **MVI** auszumachen. Hier liegen die Bruchfestigkeiten der Tabletten aus **MVI** deutlich höher.

Da diese Mischungen ein abweichendes Verhalten vom arithmetischen Mittel zeigen, lässt sich ein Faktor ausrechnen (s. 1.2.6). Für die physikalischen Mischungen ergibt sich somit ein Faktor von 6,6.

4.3.2.2 Verdichtungsverhalten der Mischungen

Analog zu den nativen Substanzen sollten auch die Lyophilisate eine Komprimatdichte ergeben, wie man es aus den Mischungsanteilen errechnen kann.

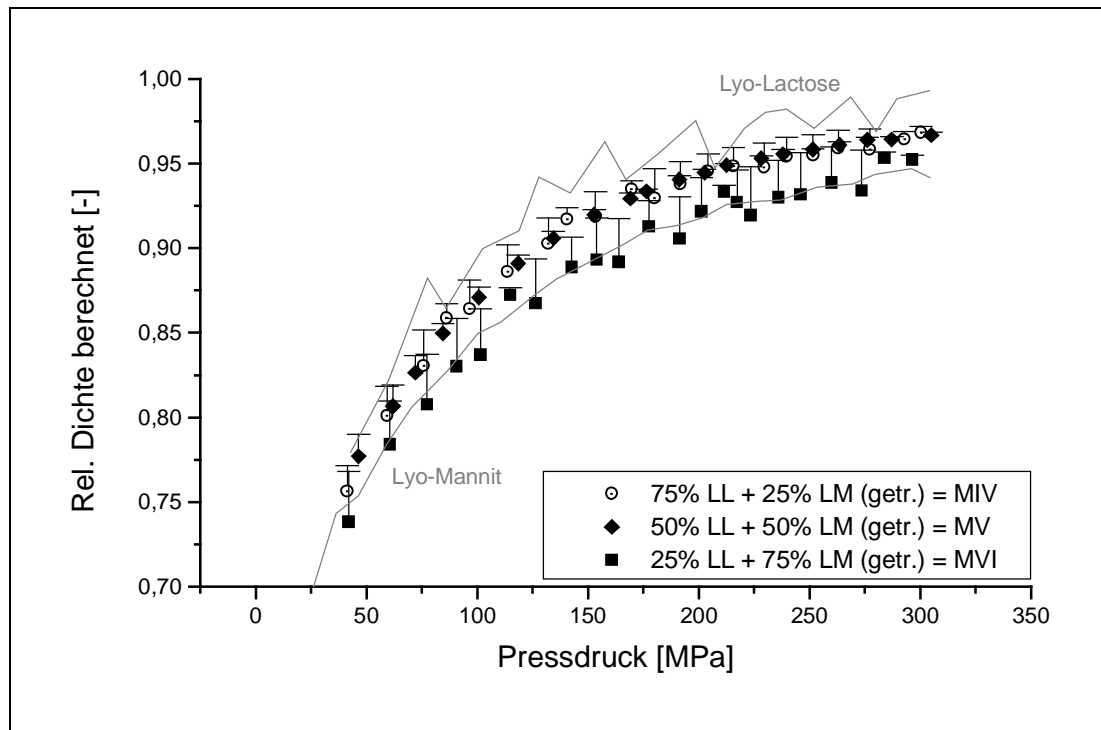


Abbildung 4.22: Verdichtungsplot der binären physikalischen Mischungen aus lyophilisierter Lactose bzw. lyophilisiertem Mannit mit steigendem Pressdruck; Verdichtungsverhalten von reiner Lyo-Lactose bzw. reinem Lyo-Mannit ist angedeutet

Alle drei Mischungen haben nach der Extrapolation eine für Lyophilisate typische geringe Anfangsdichte. Die Kurven der Mischungen verlaufen je nach ihrem Mischungsanteil zwischen den begrenzenden Kurven der Einzelsubstanzen.

	Anfangsdichte $\Gamma_{r(0)}$ [%]	Enddichte $\Gamma_{r(max)}$ [%]	Verdichtungskonstante k_D [MPa ⁻¹]
Lyo-Lactose (bis 127 MPa, $\rho_r = 94,18\%$)	61,00 $\pm 3,91$	98,43 $\pm 1,40$	$0,01244 \pm 0,0026$
75% LL + 25% LM = MIV (bis 140 MPa, $\rho_r = 91,71\%$)	60,27 $\pm 2,22$	97,08 $\pm 2,04$	$0,01316 \pm 0,0018$
50% LL + 50% LM = MV (bis 152 MPa, $\rho_r = 91,97\%$)	56,82 $\pm 7,71$	94,91 $\pm 1,97$	$0,01539 \pm 0,0030$
25% LL + 75% LM = MVI (bis 163 MPa, $\rho_r = 89,17\%$)	57,82 $\pm 6,06$	92,80 $\pm 3,29$	$0,01432 \pm 0,0020$
Lyo-Mannit	63,16 $\pm 2,52$	95,85 $\pm 1,32$	$0,01066 \pm 0,0012$

Tabelle 4.9: Kompressionsparameter Einzelsubstanzen und binärer physikalischer Mischungen aus lyophilisierter Lactose bzw. lyophilisiertem Mannit (\pm Standardabweichung)

Alle Anfangsdichten der Mischungen zeigen keinen signifikanten Unterschied zu derjenigen des reinen Lyo-Lactose, liegen aber signifikanten ($p < 0,05$) als vergleichsweise zu derjenigen des reinen Lyo-Mannits.

Bei der maximal erreichbaren Enddichte liegen die Werte **MV** und **MVI** deutlich niedriger ($p < 0,01$) als für reine Lyo-Lactose ermittelt. Im Vergleich zu Lyo-Mannit findet sich nur bei **MVI** eine signifikant ($p < 0,05$) niedrigere Verdichtung. Alle anderen Mischungen erreichen diejenigen Werte der Einzelsubstanzen. Warum **MVI**, verglichen mit den anderen Substanzen und Mischungen, eine abweichende maximale Verdichtung zeigt, lässt sich abschließend nicht klären.

Die Verdichtungskonstanten k_D der Mischungen liegen allesamt höher als diejenigen der Einzelsubstanzen. Der Unterschied ist zu reinem Lyo-Mannit hochsignifikant, während im Vergleich zu Lyo-Lactose nur **MV** eine signifikant größere Krümmung der Verdichtungskurve zeigt. So orientiert sich der Verlauf der Verdichtung mit steigendem Pressdruck eher an dem Verdichtungsverhalten von Lyo-Lactose als an Lyo-Mannit.

4.3.2.3 Beziehung zwischen Bruchfestigkeit und relativer Dichte

Wie bei den lyophilisierten Einzelsubstanzen lässt sich eine lineare Beziehung zwischen dem Grad der Verdichtung und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit herstellen. Diese gilt wieder nur in Teilbereichen.

	Steigung b	y-Achsenabschnitt a	Korrelationskoeffizient r
Lyo-Lactose (bis 127 MPa, $\rho_r = 94,18\%$)	2,61916	-1,61733	0,98878
75% LL + 25% LM = MI (bis 140 MPa, $\rho_r = 91,71\%$)	3,12100	-1,97141	0,99395
50% LL + 50% LM = MII (bis 152 MPa, $\rho_r = 91,97\%$)	3,58832	-2,34467	0,99669
25% LL + 75% LM = MIII (bis 163 MPa, $\rho_r = 89,17\%$)	3,96516	-2,64402	0,99678
Lyo-Mannit (bis 300 MPa)	4,17225	-2,92104	0,99594

Tabelle 4.10: Parameter der Ausgleichsgeraden der relativen Dichte gegen den Logarithmus der Bruchfestigkeit von physikalischen Lyo-Lactose/Lyo-Mannit-Mischungen

Je größer der Mannitanteil in den Mischungen, desto höher der Pressdruck, bis zu dem die lineare Beziehung zwischen Pressdruck und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit gilt: bei Lyo-Lactose war das nur bis 125 MPa, bei Lyo-Mannit schon bis 300 MPa der Fall. Des weiteren werden die Geraden steiler, je mehr Lyo-Mannit in der Mischung enthalten ist und der y-Achsenabschnitt damit niedriger.

4.3.3 Kompressionsverhalten binärer Mischungen lyophilisierter Substanzen, die schon vor der Gefriertrocknung gemischt wurden

Hier soll der Frage nachgegangen werden, ob sich ein Unterschied in den Tabletteneigenschaften ergibt, wenn Mischungen physikalisch, d.h. *nach* der Gefriertrocknung gemischt werden oder Mischungen schon *vor* der Gefriertrocknung zusammengestellt wurden. Dazu muss die zu lyophilisierende Lösung schon beide Komponenten in einem bestimmten Mischungsverhältnis enthalten. Dieser Fall ist sicherlich realistisch, denn oft müssen Stoffe, die gefriergetrocknet werden sollen, mit Hilfsstoffen versehen werden (s. 1.1.5).

Es werden zwei verschiedene Kompositionen untersucht: **MVIII** (LL:LM = 50:50) und **MIX** (LL:LM = 25:75). Eine dritte Mischung **MVII** (LL:LM=75:25) ließ sich nicht zufriedenstellend trocknen, so dass diese nicht für weitere Untersuchungen zur Verfügung steht. Kim et al. beschreiben, dass Mannit in Lösungen (insgesamt 10% Feststoffgehalt) amorph erstarrt und als Weichmacher fungiert, wenn es weniger als 30% der Feststoffmasse ausmacht (Kim et al., 1998). In solchen Lösungen wird die Glasübergangstemperatur so weit herabgesetzt, dass mit den gewählten Bedingungen keine vollständige Trocknung erreicht werden kann.

4.3.3.1 Bruchfestigkeiten der Tabletten

Die untersuchten Mischungen **MVIII** und **MIX** besitzen die gleiche quantitative Zusammensetzung wie die schon zuvor untersuchten Mischungen **MV** und **MVI**. Wie wirkt sich die unterschiedliche "Vorbehandlung" auf die Bruchfestigkeit aus?

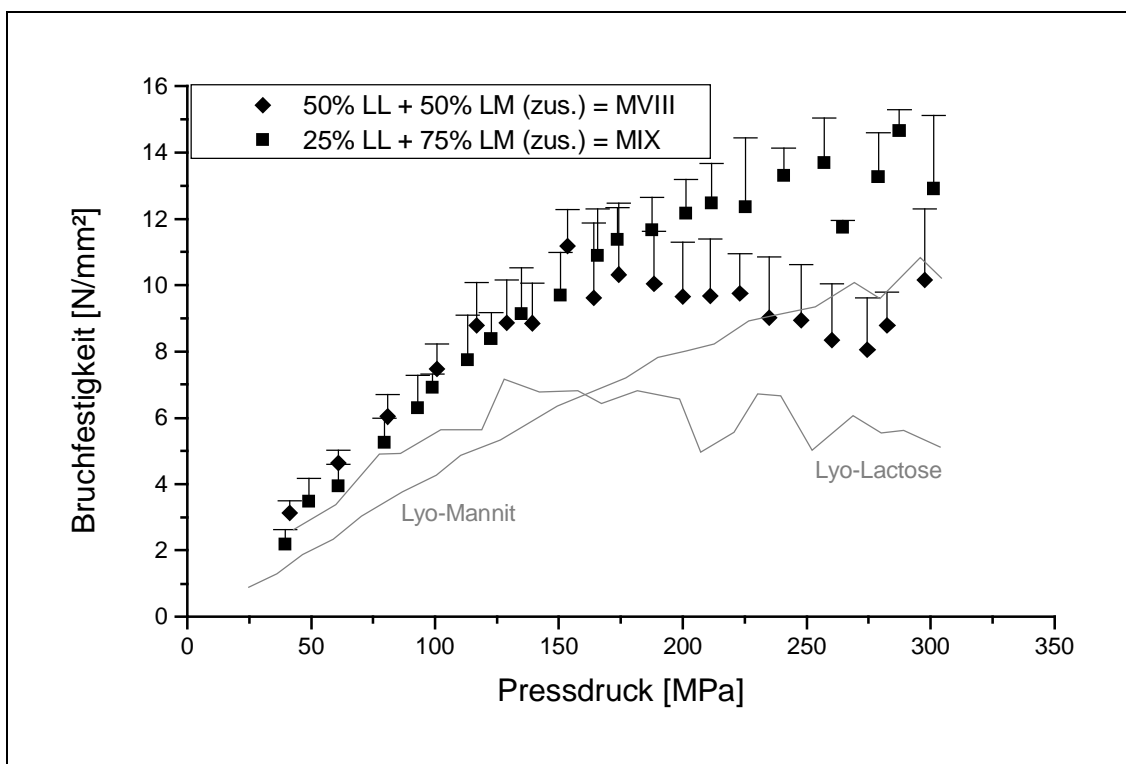


Abbildung 4.23: Entwicklung der Bruchfestigkeiten mit steigendem Pressdruck; Tabletten aus Lyo-Lactose/Lyo-Mannit-Mischungen, die als Mischung lyophilisiert wurden; Bruchfestigkeiten von reiner Lyo-Lactose bzw. reinem Lyo-Mannit sind angedeutet

Das Ergebnis fällt überraschend aus. Beide Mischungen ergeben Tabletten mit großer Bruchfestigkeit. Es scheint sich bei niedrigen Pressdrücken ein überadditiver Effekt herauszubilden. Hier übersteigen die Bruchfestigkeiten diejenigen Werte, welche die Einzelsubstanzen vorgeben.

Bei **MVIII** ergibt sich – ähnlich wie bei der physikalischen Mischung **MV** – eine lineare Beziehung bis zu einem Pressdruck von ca. 160 MPa. Danach bleibt die Festigkeit konstant bzw. sinkt leicht ab. Hier werden Werte von 10 N/mm² erreicht. Das bedeutet eine Steigerung von ca. 2 N/mm² gegenüber **MV**. Die Standardabweichungen liegen mit 2 N/mm² ähnlich wie bei den physikalischen Mischungen.

MIX-Tabletten weisen eine hohe Bruchfestigkeit auf. Die für Lactose typischen Schwankungen tauchen erst ab ca. 210 MPa auf. Von da an steigern die Tabletten ihre Bruchkraft sogar noch tendenziell. So werden maximale Werte von 14 N/mm² erzielt.

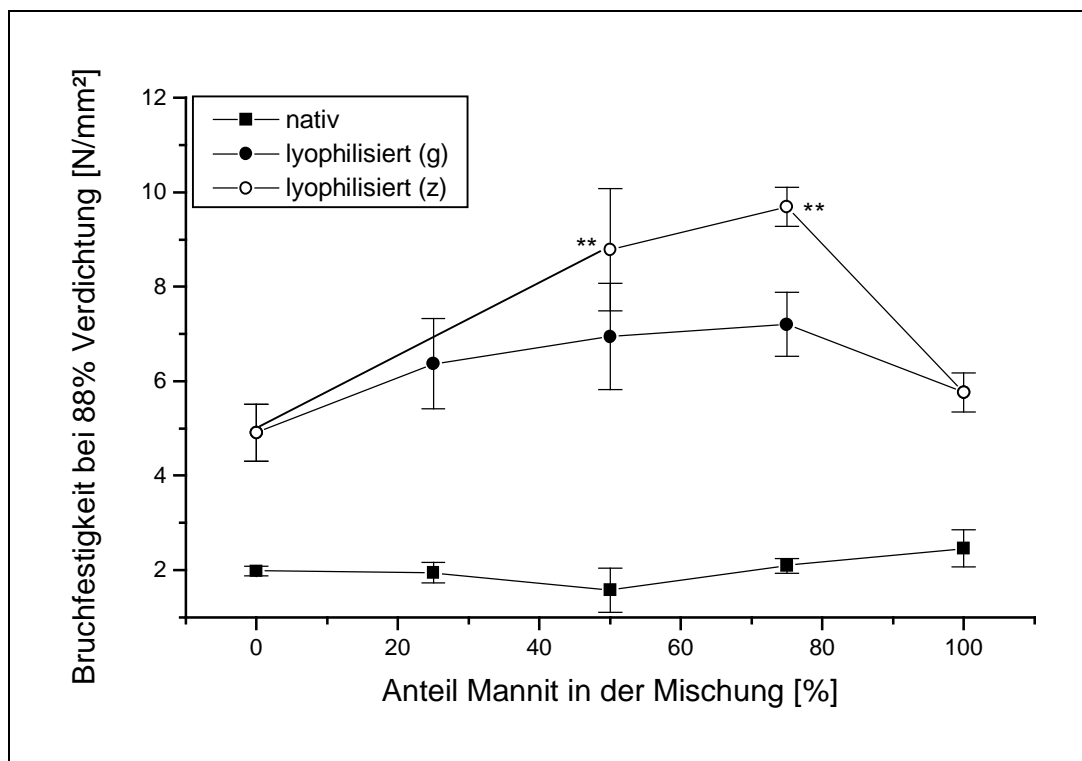


Abbildung 4.24: Bruchfestigkeiten der Tabletten aus (Lyo-) Lactose, (Lyo-) Mannit bzw. binärer Mischungen; Verdichtung jeweils 88%

Es ist zu erkennen, dass bei einem Vergleich mit den Einzelkomponenten beide Mischungen **MVIII** und **MIX** eine hochsignifikant ($p < 0,01$) höhere Bruchfestigkeit

zeigen. Der überadditive Effekt kann berechnet werden (s. 1.2.6): Faktor f beträgt dabei 16,2.

Diese Effekte erklären sich daraus, dass beide Stoffe gemeinsam getrocknet werden. Dadurch bildet sich eine Stoffstruktur aus, die sich von denjenigen der nach der Lyophilisation gemischten Einzelsubstanzen unterscheidet. Viana et al. untersuchten ein Gemisch aus drei bzw. zwei Substanzen (Viana et al., 2002). Dabei unterschieden sich die Gemische in ihrer chemischen Zusammensetzung nicht voneinander. In der binären Mischung waren jedoch zwei Substanzen schon gemeinsam durch einen nicht näher bestimmten Prozess vorbehandelt und so zu "einer" Substanz gemacht worden. Tabletten aus dem binären Gemisch lieferten z.B. höhere Bruchfestigkeiten als Tabletten aus dem ternären Gemisch der Einzelkomponenten. Sie machten für diesen Effekt einen möglichen im Coprozess entstandenen engeren Kontakt der Partikel untereinander verantwortlich. Durch den Coprozess kann es gelingen, eine "neue" Substanz mit "neuen" Eigenschaften zu kreieren.

Mischungen **MVIII** und **MIX** wurden daraufhin mittels DSC, Röntgenstrukturanalyse und mit einem Rasterelektronenmikroskop untersucht, um die "neue Substanz" weiter zu charakterisieren.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Im Rasterelektronenmikroskop ergibt beispielsweise Mischung **MIX** ein anderes Bild, verglichen mit der physikalischen Mischung.

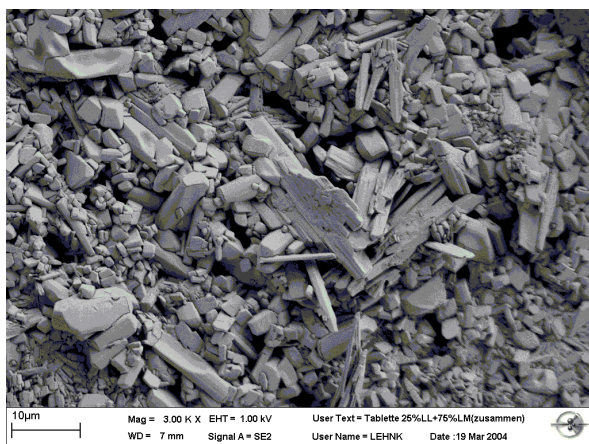


Abbildung 4.25: REM Aufnahme der Oberfläche einer Tablette aus MIX; 3000fach vergrößert

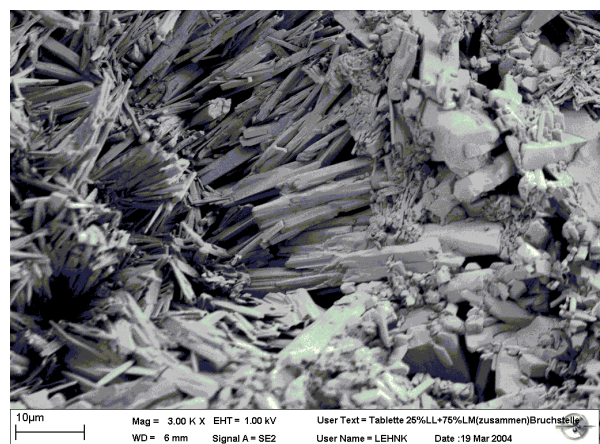


Abbildung 4.26: REM Aufnahme der Bruchstelle einer Tablette aus MIX; 3000fach vergrößert

Auf der Oberfläche der Tablette sind keine spitzen Nadeln, sondern stumpfere und dickere längliche Strukturen zu erkennen. Es sieht aus, als seien die Nadeln des Lyo-Mannit mit der kompakten Masse der Lyo-Lactose überzogen.

Im Innern der Tabletten – an der Bruchstelle – findet man Strukturen, die auf den vorangegangenen Bildern zu erkennen waren: feine, spitze Nadeln des Lyo-Mannits und Teilbereiche mit der kompakten Masse der Lyo-Lactose. Zusätzlich sieht man dickere, längliche Strukturen, wie sie auf der Tablettenoberfläche vorkommen.

Somit kann man den „neuen“ Stoff, der durch die Lyophilisation entsteht und zu anderen Tabletteneigenschaften führt, mikroskopisch erkennen.

DSC-Diagramme

In den DSC-Diagrammen finden sich Unterschiede zwischen den physikalischen Mischungen und denjenigen Mischungen, die gemeinsam gefriergetrocknet wurden.

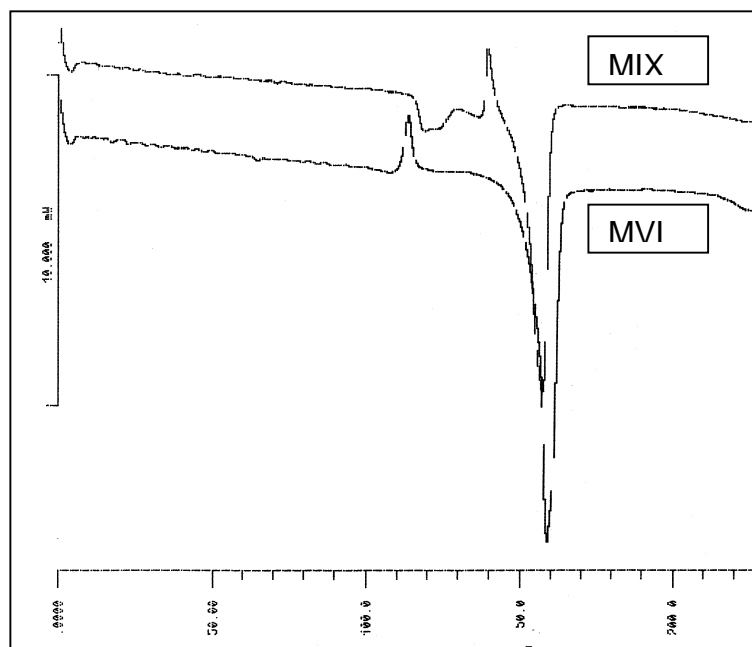


Abbildung 4.27: DSC-Diagramme der Mischungen MVI bzw. MIX

Oben sind beispielhaft die Kurvenverläufe von **MVI** und **MIX** dargestellt.

In der physikalischen Mischung **MVI** erkennt man deutlich die zwei Komponenten der Mischung. Der Anteil an Lyo-Lactose ist zwar so gering, dass man keinen Glasübergang mehr erkennt, jedoch zeigt der exotherme Peak bei ca. 120°C eine

Kristallisation des amorphen Zuckers. Der große endotherme Peak bei ca. 160°C bedeutet ein Schmelzen des Lyo-Mannits.

Der Kurvenverlauf von **MIX** ist anders. Hier ist nur noch der endotherme Schmelzpeak von Lyo-Mannit deutlich zu sehen. Die anderen thermischen Ereignisse deuten auf einen "neuen" Stoff hin.

Röntgendiffraktometrische Untersuchungen

Mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie lässt sich bestimmen, ob ein Stoff amorph oder kristallin vorliegt. Kristalline Stoffe sind hochgeordnete Strukturen, die viele Ebenen vorweisen. Ein einfallender Röntgenstrahl wird an dieser Vielzahl von Ebenen reflektiert, d.h. gebeugt (Kayser, 2002). Mit der verwendeten Methode kann man kristalline Anteile ab einem Gehalt von 10% detektieren. Wenn ein Stoff kristallin vorliegt, ergeben sich im Diagramm scharfe Peaks (Yamamura und Momose, 2001), bei einer amorphen Struktur ist davon nichts zu sehen.

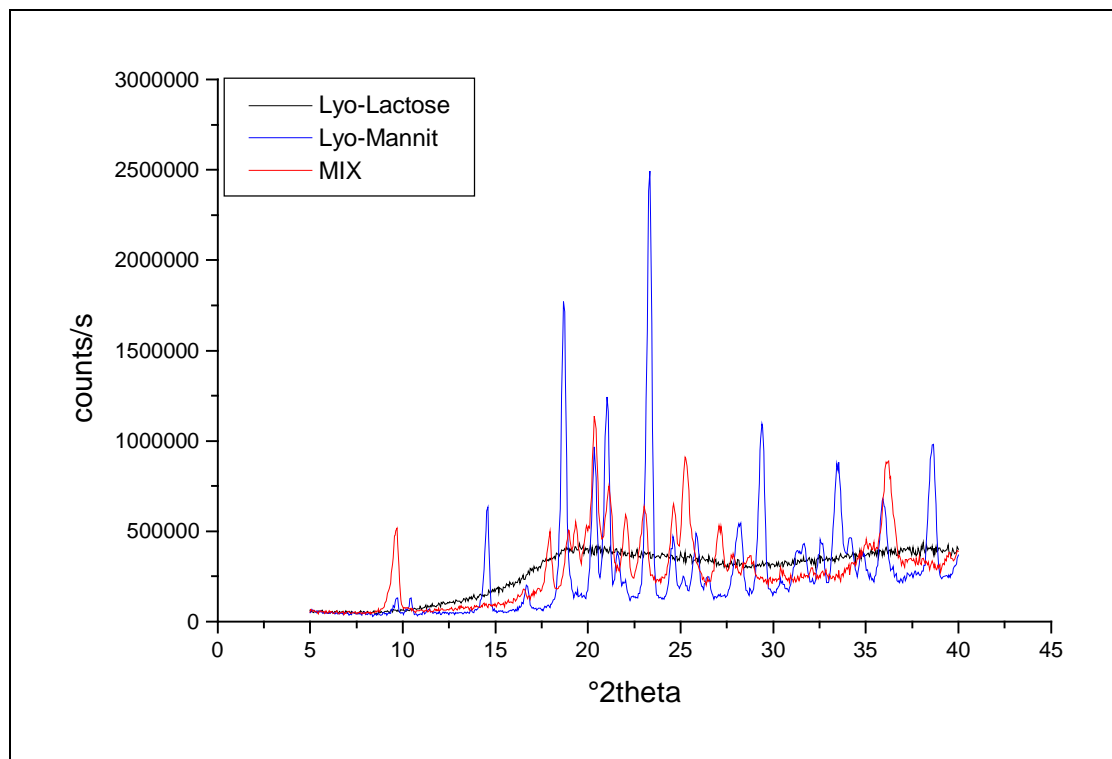


Abbildung 4.28: Röntgendiffraktometrische Untersuchung von Lyo-Lactose, Lyo-Mannit bzw. der Mischung MIX (Pulver)

Bei der Untersuchung der *Pulver* ergibt sich, dass reine Lyo-Lactose amorph vorliegt. Es sind keinerlei scharfe Peaks zu erkennen, was auf kristalline Anteile schließen lässt. Lyo-Mannit dagegen zeigt sehr viele dieser scharfen Peaks und ist somit kristallin (Yu et al., 1999). Beim Abgleichen des Plots mit verschiedenen polymorphen Mustern von Lyo-Mannit kann man erkennen, dass es sich um β -Mannit handelt (Yoshinari et al., 2002). Die Mischung aus beiden Stoffen **MIX** zeigt Eigenschaften beider Stoffe. Es gibt einzelne niedrigere Peaks, gleichzeitig wird die amorphe Kurve nachgeahmt. Daher liegt dieser Stoff teilweise kristallin vor.

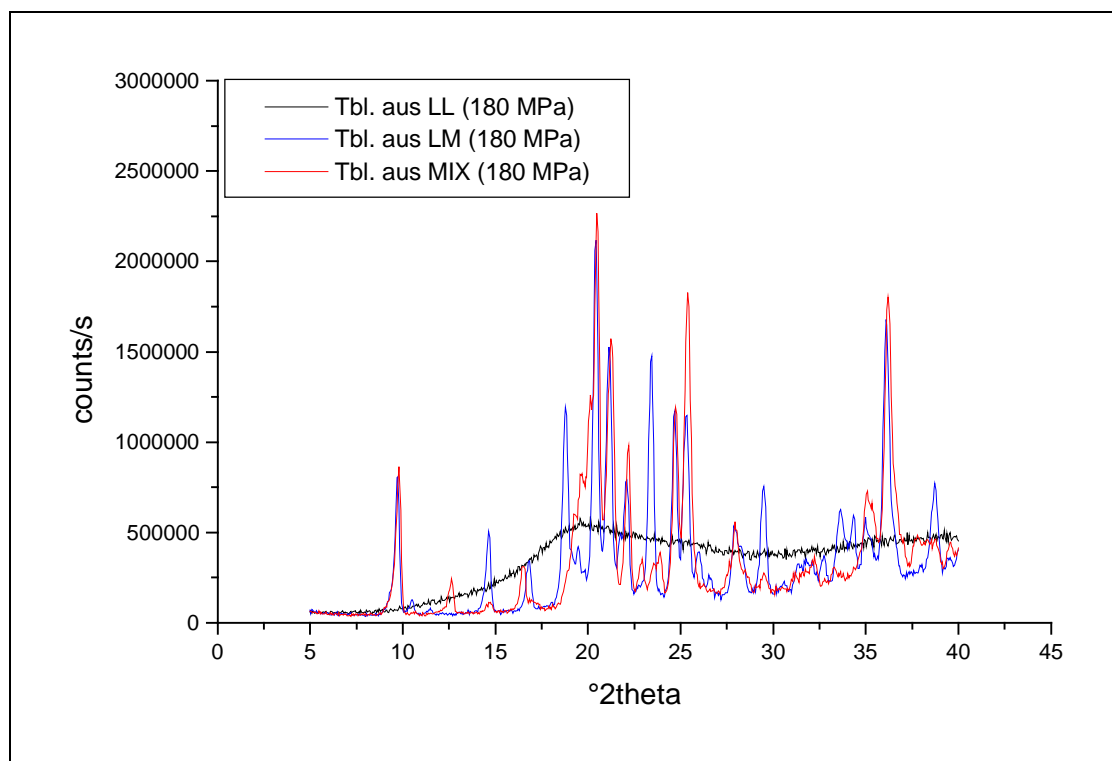


Abbildung 4.29: Röntgendiffraktometrische Untersuchungen von Tabletten aus Lyo-Lactose, Lyo-Mannit bzw. der Mischung **MIX**

Untersucht man hingegen *Tabletten* aus oben untersuchten Substanzen, hat sich der Graph von Lyo-Lactose nicht verändert, d. h. dieser Stoff liegt auch nach dem Pressen amorph vor. Auch wenn verschiedene Pressdrücke angelegt werden, ändert sich nichts an der amorphen Struktur der Lyo-Lactose (s. Anhang). Auch Lyo-Mannit zeigt als Tablette das gleiche Profil wie als Pulver. Dieser Stoff bleibt kristallin. Dieser Zustand ist der thermodynamisch stabilere, so dass das Ergebnis nicht überraschend ist. Wird jedoch die Mischung **MIX** verpresst, so ändert sich das Profil im Vergleich zum Pulver: Es sind deutlich mehr und höhere Peaks erkennbar, d. h. in der Tablette

sind mehr kristalline Anteile vorhanden als im Pulver. Es ist wahrscheinlich, dass die Änderung der Kristallstruktur durch den (hohen) Pressdruck zustande kommt. Ob sie sich aber unmittelbar beim Pressen ändert oder dadurch der Kristallisationsprozess angestoßen und durch die Lagerung fortgesetzt wird, lässt sich aus den Daten nicht nachvollziehen. Zwischen der Herstellung, Verarbeitung und Untersuchung der Substanzen lagen nämlich - aufgrund der begrenzten analytischen Rahmenbedingungen - mehrere Tage.

Aus den diversen Untersuchungen ergibt sich, dass durch die gemeinsame Lyophilisation ein Stoff entsteht, der sich schon optisch von der physikalischen Mischung unterscheidet. Hier tauchen Strukturen auf, die bei keinem der Einzelstoffe bzw. der binären Mischung entdeckt wurden.

Des Weiteren zeigt die Substanz, die schon vor der Gefriertrocknung gemischt und dann erst gefriergetrocknet wurde, andere thermische Eigenschaften.

Außerdem scheint dieser Stoff durch das Pressen in seinem inneren Aufbau verändert zu werden. Während beide Einzelstoffe keine Umwandlung mitmachen, liegt er nach dem Tablettieren kristalliner vor. Dies wäre eine Erklärung dafür, dass die Tabletten eine größere Bruchfestigkeit aufweisen. In der Literatur wurde nämlich schon beschrieben, dass Tabletten mit einer größeren Bruchfestigkeit resultierten, wenn amorphe Lactose, die nachfolgend kristallisierte, gepresst als wenn von vornherein kristalline Lactose verwendet wurde (Sebhatu et al., 1994).

Aus den Ergebnissen, die DSC-Untersuchungen, Röntgendiffraktometrie sowie elektronenmikroskopische Bilder liefern, lässt sich folgern, dass durch das Lyophilisieren eines Gemisches ein "neuer Stoff" entsteht, der andere Stoffeigenschaften mit sich bringt, als es sich aus den Einzelkomponenten ableiten lässt. Insgesamt scheint bei dem Beispiel der Lyo-Lactose/Lyo-Mannit-Mischungen ein Stoff zu resultieren, der sich zu Tabletten mit einer größeren Bruchfestigkeit verpressen lässt.

4.3.3.2 Verdichtungsverhalten der Mischungen

Bei der Untersuchung des Verdichtungsverhaltens der Mischungen ergab sich folgendes Bild:

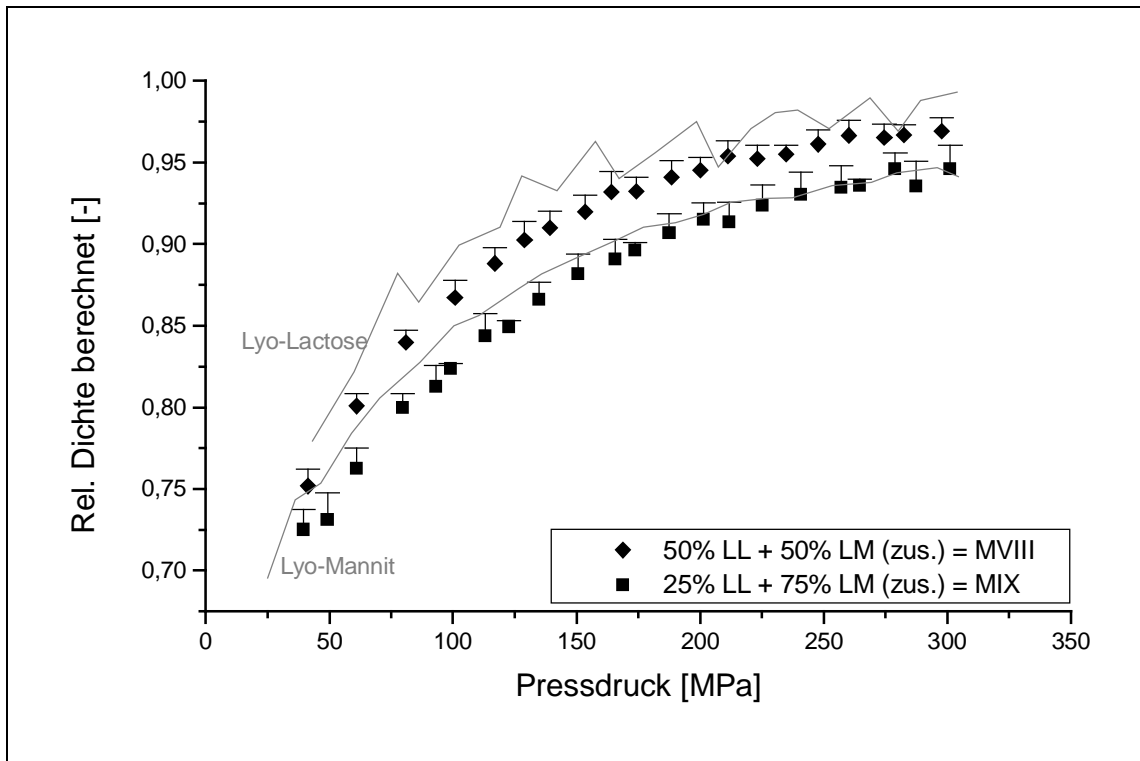


Abbildung 4.30: Verdichtungsplot der binären Lyo-Lactose/Lyo-Mannit-Mischungen, die als Mischung lyophilisiert wurden mit steigendem Pressdruck; Verdichtungsverhalten von reiner Lyo-Lactose bzw. reinem Lyo-Mannit ist angedeutet

Beide Mischungen zeigen den typischen gekrümmten Kurvenverlauf. Die Werte von Mischung **MVIII** befinden sich nahezu mittig der beiden Kurven der Einzelstoffe. Die Werte von Mischung **MIX** liegen dagegen tiefer als es das Mischungsverhältnis erwarten lässt. Bei niedrigen Pressdrücken (<170 MPa) ist die Dichte der Tabletten geringer als bei denjenigen aus Lyo-Mannit. Bei höheren Pressdrücken (>170 MPa) werden etwa die Werte von reinem Lyo-Mannit erreicht.

	Anfangsdichte $\Gamma_{r(0)}$ [%]	Enddichte $\Gamma_{r(max)}$ [%]	Verdichtungs- konstante k_D [MPa ⁻¹]
Lyo-Lactose (bis 127 MPa, $\Gamma_r = 94,18\%$)	61,00 ± 3,91	98,43 ± 1,40	0,01244 ± 0,0026
50% LL + 50% LM (zus.) = MVIII (bis 153 MPa, $\rho_r = 91,99\%$)	60,28 ± 1,74	98,08 ± 1,85	0,01214 ± 0,0014
25% LL + 75% LM (zus.) = MIX (bis 211 MPa, $\rho_r = 91,37\%$)	59,14 ± 2,72	95,70 ± 2,02	0,01033 ± 0,0013
Lyo-Mannit	63,16 ± 2,52	95,85 ± 1,32	0,01066 ± 0,0012

Tabelle 4.11: Parameter der Ausgleichsgeraden der relativen Dichte gegen den Logarithmus der Bruchfestigkeit von binären Lyo-Lactose/Lyo-Mannit-Mischungen, die als Mischung lyophilisiert wurden (\pm Standardabweichung).

Die Anfangsdichten beider Mischungen liegen bei ungefähr 60% und zeigen somit keinen signifikanten Unterschied zu den Werten der physikalischen Mischungen.

Bei den maximal erreichbaren Enddichten kommt es auf das Mischungsverhältnis an. So zeigt **MVIII** mit ca. 98% verglichen mit Lyo-Lactose keine, verglichen mit Lyo-Mannit dagegen eine hochsignifikant höhere Verdichtung ($p < 0,01$). Gleichzeitig ist auch der Wert für die Verdichtungskonstante k_D signifikant erhöht ($p < 0,05$). Bei **MIX** ist es umgekehrt. Hier zeigen sich die Unterschiede nur im Vergleich mit Lyo-Lactose. Der iterative Wert der Enddichte (ca. 96%) liegt niedriger als bei Lyo-Lactose ($p < 0,01$). Auch die Verdichtungskonstante ist niedriger ($p < 0,05$). So lassen sich Mischungen mit einem höheren Lactoseanteil zu Tabletten mit einer geringeren Porosität verpressen.

4.3.3.3 Beziehung zwischen Bruchfestigkeit und relativer Dichte

Auch bei diesen Mischungen lässt sich eine lineare Beziehung zwischen der Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit herstellen. Sie gilt wieder nur in einem bestimmten Pressdruckbereich.

	Steigung b	y-Achsen-abschnitt a	Korrelations- koeffizient r
Lyo-Lactose (bis 127 MPa, $\rho_r = 94,18\%$)	2,61916	-1,61733	0,98878
50% LL + 50% LM (zus.) = MVIII (bis 153 MPa, $\rho_r = 91,99\%$)	3,04521	-1,78367	0,9912
25% LL + 75% LM (zus.) = MIX (bis 211 MPa, $\rho_r = 91,37\%$)	3,49877	-2,08423	0,9826
Lyo-Mannit	4,17225	-2,92104	0,99594

Tabelle 4.12: Parameter der Ausgleichsgeraden der relative Dichte gegen den Logarithmus der Bruchfestigkeit von Lyo-Lactose/Lyo-Mannit-Mischungen, die als Mischung lyophilisiert wurden.

Je höher der Anteil an Lyo-Mannit in der Mischung, desto höher der Pressdruck bis zu dem diese lineare Beziehung gilt. Des weiteren sind die Geraden, verglichen mit denjenigen der physikalischen Mischungen, steiler, d.h. bei gleicher Verdichtung zeigen diese Tabletten eine größere Härte. Dadurch lässt sich auch hier der Grad der Verdichtung, bis zu den angegebenen Pressdrücken, anhand der Bruchfestigkeit der Tabletten verfolgen.

4.3.3.4 Zusammenfassung des Kompressionsverhaltens binärer Mischungen aus Lyophilisaten

Insgesamt lässt sich sagen, dass das Verpressen von physikalischen Mischungen aus Lyo-Lactose und Lyo-Mannit zu Tabletten führt, die eher eine höhere Bruchfestigkeit zeigen als die Tabletten aus den Einzelkomponenten. Der typische Lyo-Lactose-Effekt kann durch Zumischen von Lyo-Mannit zu höheren Pressdrücken verschoben bzw. abgemildert werden.

Lyo-Lactose verleiht Tabletten eine größere Härte, aber auch einen unruhigen Verlauf der Bruchfestigkeiten. Lyo-Mannit dagegen liefert eine lineare Beziehung zwischen Pressdruck und Bruchfestigkeit. Bei dem Verdichtungsverhalten scheint

Lyo-Lactose der dominierende Part in der Mischung zu sein. Sobald dieser Stoff in zugemischt wird, resultiert eine stärker gekrümmte Kurve. Ansonsten verhalten sich die physikalischen Mischungen, wie man es entsprechend ihrer Anteile berechnen kann.

Mischungen, die schon vor der Gefriertrocknung zusammengestellt wurden, zeigen ein abweichendes Verhalten. Die Tabletten erzielen schon bei niedrigen Pressdrücken eine überadditive Bruchfestigkeit.

Bei näheren Untersuchungen zeigten die Colyophilisate andere thermische Eigenschaften. Des weiteren waren auf elektronenmikroskopischen Bildern deutliche Unterschiede auszumachen. Mittels Röntgendiffraktometrie ließ sich erkennen, dass der Stoff als Pulver teilweise amorph und teilweise kristallin vorliegt. Nach dem Pressen waren die kristallinen Anteile erhöht. Dieser Umlagerungsprozess ist eventuell verantwortlich für die gestiegene Bruchfestigkeit.

Im allgemeinen lässt sich durch einen höheren Lyo-Mannit-Anteil in der Mischung erreichen, dass das Bruchfestigkeitsprofil gleichmäßiger verläuft, d. h. dass sich bis zu einem Pressdruck von 300 MPa ein nahezu linearer Verlauf der Bruchfestigkeiten ergibt und es nicht zu der abknickenden Kurve kommt, die man bei Lyo-Lactose beobachtet. Des weiteren lässt sich die Verdichtung anhand der Bruchfestigkeit über einen größeren Pressdruckbereich verfolgen. Ein höherer Lyo-Lactose-Anteil führt bei Extrapolation auf unendlichen Pressdruck zu einer geringeren Porosität in der Tablette.

Aus den Ergebnissen lässt sich erkennen, dass es einen Unterschied macht, ob man Mischungen schon vor oder erst nach der Gefriertrocknung zusammenstellt, da die resultierenden Stoffe unterschiedliche Kompressionseigenschaften aufweisen. Durch das Zumischen lassen sich bestimmte Nachteile in den Kompressionseigenschaften von Einzelstoffen zumindest teilweise ausmerzen. So lässt sich der unruhige Verlauf im Bruchfestigkeitsprofil, den reine Lyo-Lactose zeigt, durch ein Zumischen von Lyo-Mannit zu höheren Pressdrücken verschieben bzw. glätten. So ergibt die Kombination mehrerer Stoffe die Möglichkeit, Tabletteneigenschaften gezielt anzusteuern.

4.4 Abrieb der Tabletten

Tabletten werden während ihrer Herstellung, Verpackung, ihres Transportes und der Lagerung zum Teil mechanisch stark beansprucht. Beim Zusammenprallen mit anderen Tabletten bzw. mit Maschinen- und Verpackungsteilen stoßen bevorzugt scharfkantige Ecken und Kanten ab. Besitzen Tabletten eine geringe Bruchfestigkeit, können sie sich abscheuern und so einen Teil ihres Wirkstoffes verlieren. Das Europäische Arzneibuch schreibt deshalb einen Abrieb vor, der unter einem Prozent liegen muss (EuAB, 2002a).

4.4.1 Abrieb von Tabletten aus nativen bzw. lyophilisierten Substanzen (jeweils mit und ohne Magnesium-Stearat)

Der Abrieb an den Tabletten wurde an den zwei Modellstoffen Lactose und Mannit untersucht. Verglichen wurden die Ergebnisse, die Tabletten aus nativen bzw. lyophilisierten Materialien lieferten. Des weiteren wird der Einfluss von 0,5% Magnesium-Stearat auf den Abrieb überprüft, da in der Praxis meist nicht ohne Schmiermittel auszukommen ist.

Pressdruck [MPa]	Friabilität [%]							
	<i>Lactose</i>	<i>Lyo- Lactose</i>	<i>Lactose + 0,5% Mg- Stearat</i>	<i>Lyo- Lactose + 0,5% Mg- Stearat</i>	<i>Mannit</i>	<i>Lyo- Mannit</i>	<i>Mannit + 0,5% Mg- Stearat</i>	<i>Lyo- Mannit + 0,5% Mg- Stearat</i>
60	8,51 ± 3,24	1,04 ± 0,6	5,78 ± 0,25	1,71 ± 0,20	2,39 ± 0,67	0,72 ± 0,10	4,06 ± 0,31	0,90 ± 0,05
120	1,23 ± 0,08	0,75 ± 0,05	1,44 ± 0,22	0,88 ± 0,12	1,19 ± 0,39	0,35 ± 0,10	1,64 ± 0,12	0,56 ± 0,10
180	0,76 ± 0,02	0,84 ± 0,29	0,89 ± 0,15	0,62 ± 0,08	1,13 ± 0,63	0,30 ± 0,09	1,30 ± 0,06	0,43 ± 0,09
240	0,60 ± 0,04	0,74 ± 0,05	0,80 ± 0,10	0,60 ± 0,04	0,66 ± 0,36	0,32 ± 0,03	1,12 ± 0,14	0,39 ± 0,13
300	0,51 ± 0,01	0,55 ± 0,27	0,49 ± 0,07	0,84 ± 0,33	0,56 ± 0,28	0,28 ± 0,03	1,06 ± 0,02	0,37 ± 0,07

Tabelle 4.13: Friabilität der Tabletten aus Lactose bzw. Mannit mit bzw. ohne Zusatz von Magnesium-Stearat (± Standardabweichung)

In der Tabelle sind diejenigen Zellen grau unterlegt, deren Ergebnis in jedem Fall den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches entspricht. Man kann erkennen, dass Tabletten aus nativen Materialien einen deutlich höheren Abrieb zeigen als Tabletten aus gefriergetrockneten Materialien. Tabletten aus Lactose entsprechen den Anforderungen erst ab einem Pressdruck von 180 MPa, Tabletten aus Mannit sogar erst ab 300 MPa. Ab diesen Pressdrücken scheinen die Tabletten eine genügende Festigkeit zu besitzen, den Beanspruchungen in der "Roche-Trommel" Widerstand zu leisten. Allerdings ist die biplane Form der Tabletten mit ihren scharfen Kanten anfällig für einen hohen Abrieb.

Wird Magnesium-Stearat zugesetzt erfüllen Lactose-Tabletten erst ab 240 MPa, Mannit-Tabletten bei keinem der angewandten Pressdrücke die Anforderungen. Schmiermittel stehen im allgemeinen der Tablettenhärte (Voigt, 1993b) entgegen und das bedingt einen größeren Abrieb.

Dagegen besitzen Tabletten aus Lyo-Lactose schon ab 120 MPa (Ausnahme: 180 MPa), Tabletten aus Lyo-Mannit sogar schon ab 60 MPa eine genügende Festigkeit, um den Anforderungen zu entsprechen.

Daran ändert sich nichts, wenn Magnesium-Stearat zugegeben wird. Die Tabletten sind ausreichend hart und zeigen kaum Abrieb. Nur im Falle von Lyo-Lactose mit Magnesium-Stearat erfüllen die Tabletten, die mit 300 MPa hergestellt wurden, nicht mehr die Anforderungen. Sie erscheinen sehr spröde und sind eventuell überpresst.

4.5 Zerfall der Tabletten

Eine weitere wichtige Tabletteneigenschaft ist die Zerfallszeit, weil der Zerfall einer Tablette die erste Voraussetzung für das (Heraus-)Lösen des Arzneistoffes ist. Das Europäische Arzneibuch schreibt für nichtüberzogene Tabletten eine Zerfallszeit von 15 Minuten vor. In dieser Zeit sind die Tabletten üblicherweise noch im Magen, d.h. dort kann sich der Arzneistoff herauslösen und aufgenommen werden.

4.5.1 Zerfall von Tabletten aus nativen Substanzen (mit und ohne Magnesium-Stearat)

Die Tabletten aus den Modellstoffen Lactose und Mannit ergeben folgende Zerfallszeiten.

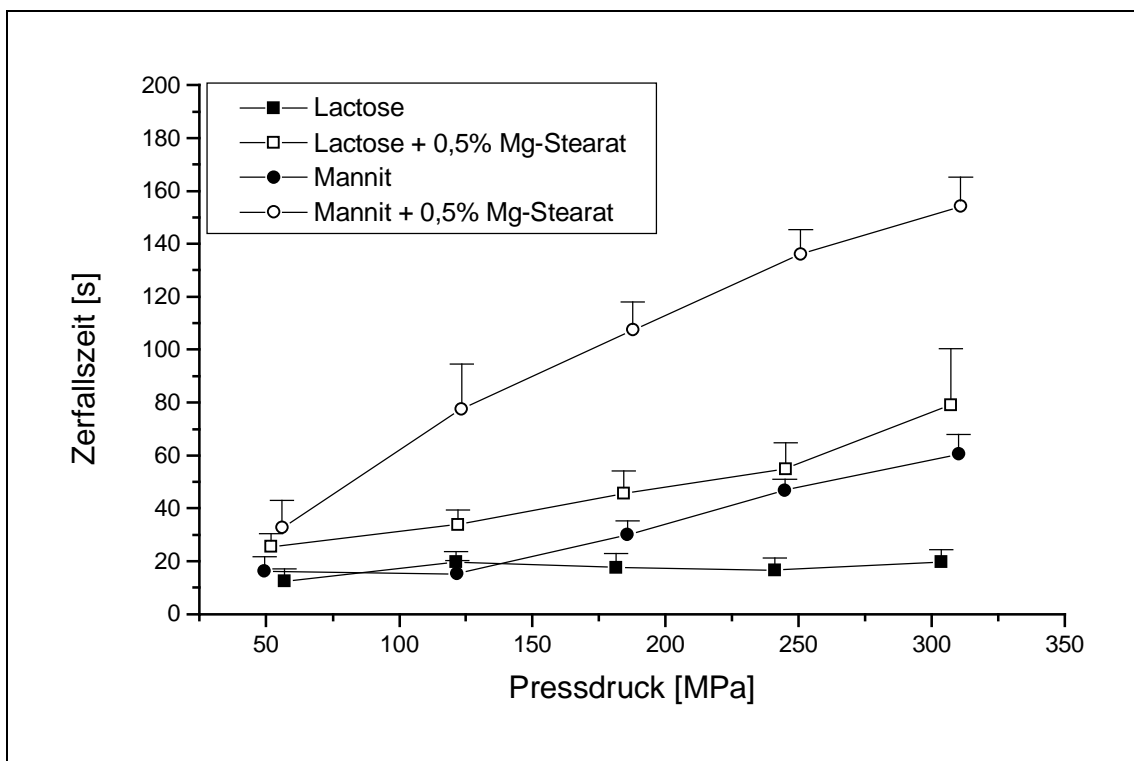


Abbildung 4.31: Zerfallszeit der Tabletten aus nativer Lactose bzw. nativem Mannit, jeweils mit und ohne einem Zusatz von 0,5% Magnesium-Stearat

Sowohl Lactose- als auch Mannit-Tabletten zeigen einen Zerfall, der den Vorgaben des Europäischen Arzneibuches entspricht. Tabletten aus Lactose zerfallen im Mittel

innerhalb von 20 Sekunden, gleichgültig bei welchem Druck sie gepresst wurden. Die Zerfallszeit der Tabletten aus Mannit dagegen steigt mit härter werdenden Tabletten an, bleiben aber unter einer Minute. Eventuell steht hier die geringere Porosität bei hohem Pressdruck dem schnellen Zerfall entgegen. Beim Zerfallen dringt das Wasser in vorhandene Poren ein und bewirkt das Auseinanderfallen der Tablette bzw. Lösen des Mannits. Sind weniger Poren vorhanden, verzögert sich der Zerfall. Bei beiden verwendeten Substanzen zerfallen die Tabletten und lösen sich gleichzeitig auf.

Wird den Substanzen – wie in der Praxis üblich – noch ein Schmiermittel wie Magnesium-Stearat zugesetzt, dann sinkt durch diese Oberflächenhydrophobisierung die Benetzbarkeit und die Auflösengeschwindigkeit. Die Zerfallszeiten der Tabletten mit Magnesium-Stearat verdreifachen sich nahezu. Trotzdem liegen auch diese noch innerhalb der Spezifikationen des Europäischen Arzneibuches. Die verzögerte Zerfallszeit von Tabletten aus Lactose mit einem Zusatz an 0,5% Magnesium-Stearat wurde in der Literatur schon beschrieben (van Kamp et al., 1986).

4.5.2 Zerfall von Tabletten aus lyophilisierten Substanzen (mit und ohne Magnesium-Stearat)

Lyophilisate zeichnen sich einerseits durch eine hohe Auflösengeschwindigkeit aus. Andererseits besitzen Tabletten aus diesen Stoffen eine große Bruchfestigkeit, die einem schnellen Zerfall eventuell entgegensteht.

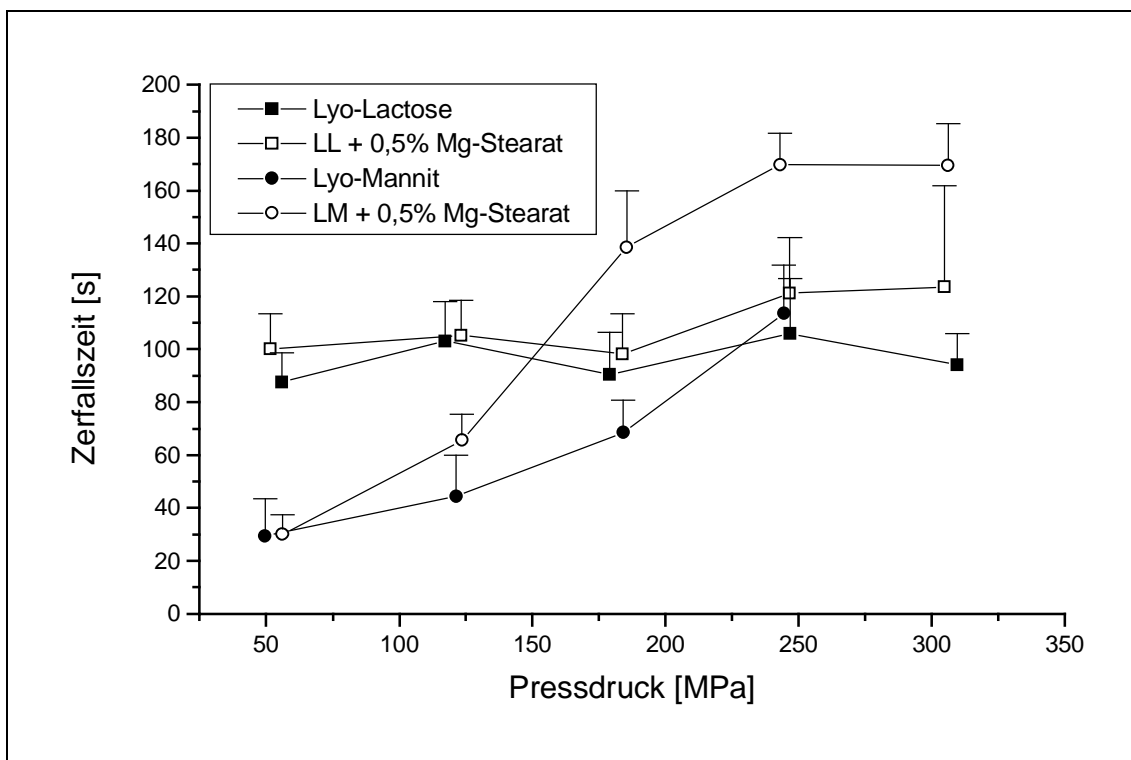


Abbildung 4.32: Zerfallszeit der Tabletten aus lyophilisierter Lactose bzw. lyophilisiertem Mannit, jeweils mit und ohne einen Zusatz von 0,5% Magnesium-Stearat

Die Zerfallszeiten der Tabletten aus gefriergetrocknetem Material haben sich im Vergleich zum nativen Material verlängert, liegen aber mit einer Zeit von höchstens 200 Sekunden noch deutlich unter den geforderten 15 Minuten. Da die Porositätsunterschiede nur minimal sind, könnten die Bindungen der Moleküle untereinander der Grund für die verlängerte Zerfallszeit sein. In den Tabletten aus Lyophilisaten liegen aufgrund der großen inneren Oberfläche mehr Bindungspunkte vor, die zu quantitativ mehr Bindungen zwischen den Molekülen führen können. Das "Knacken" dieser Bindungen beim Zerfall der Tablette nimmt daher mehr Zeit in Anspruch, wenn zahlreichere Bindungen vorhanden sind.

Auffällig ist, dass Tabletten aus Lyo-Lactose eine Zerfallszeit unabhängig vom Pressdruck besitzen, wohingegen Tabletten aus Lyo-Mannit eine mit steigendem Pressdruck verzögerte Zerfallszeit zeigen.

Der Zusatz von Magnesium-Stearat verzögert den Zerfall, allerdings sind diese Auswirkungen nicht so stark wie bei den Ergebnissen aus dem nativen Material. Auch hier wird die Benetzbarkeit der Tabletten und daher auch die Zerfallsdauer herabgesetzt. Ohne äußeres Schmiermittel konnten keine Tabletten aus Lyo-Mannit bei 300 MPa gepresst werden. Daher wurden diese Daten nicht ermittelt.

4.6 Mischungen aus Lyophilisat und Tablettierhilfsstoff

4.6.1 Zumischung von Tablettierhilfsstoff zu Lyophilisat

Da davon auszugehen ist, dass vor allem hochpotente (Arznei-)Stoffe lyophilisiert werden und deren Masse dann alleine nicht ausreicht, um Tabletten zu pressen, stellt sich die Frage nach dem passenden Füllmittel.

Eine Möglichkeit bestünde darin, mit lyophilisierten Hilfsstoffen aufzufüllen. Solche Fälle wurden in 4.3.2 exemplarisch behandelt. Nachteilig wirkt sich hier jedoch das große Volumen dieser Stoffe aus, das eventuell das Matrizenvolumen übersteigt. Auch die schlechten Fließeigenschaften und die teilweise große Hygroskopizität stehen einer Produktion im größeren Maßstab entgegen. Zudem ist die Lyophilisation ein energievereschlingender Prozess, der mit hohen Kosten verbunden ist. Gleichzeitig ist der Durchsatz begrenzt.

Vorstellbar ist deswegen auch, das Lyophilisat unter konventionelle Tablettierhilfsstoffe zu mischen. Das heißt, nur der Arzneistoff würde gegebenenfalls unter Zusatz eines notwendigen Hilfsstoffes (s. 1.1.5) gefriergetrocknet, und dessen Masse mit nativen Hilfsstoffen aufgefüllt. Mit diesen ließen sich Tabletten-eigenschaften wunschgemäß steuern und einige Nachteile, die sich beim Umgang mit Lyophilisaten ergeben, umgehen. Normalerweise besitzen die nativen Hilfsstoffe ein weit geringeres Schüttvolumen als die lyophilisierten und bei einem genügend großen Anteil in der Mischung lassen sich Eigenschaften wie die Hygroskopizität zumindest für den Zeitraum der Herstellung überdecken.

Diese Theorie liefert zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten, angefangen von verschiedenen Hilfsstoffen bis zu unterschiedlichen Mischungsverhältnissen und Verarbeitungsparametern wie z. B. der Pressdruck. Um möglichst rasch eine Übersicht zu bekommen und die Anzahl der Versuche gleichzeitig zu beschränken, wurden verschiedene Mischungsverhältnisse aus vier verschiedenen Hilfsstoffen und vier Lyophilisaten bei zufällig gewählten Drücken verpresst. Diese Daten sollten einem Neuronalen Netz eingespeist werden, das gegebenenfalls einen Zusammenhang zwischen den einzelnen eingegebenen und resultierenden Daten

herstellen kann. So ließen sich die entsprechenden Daten für unbekannte Mischungsverhältnisse errechnen.

4.6.2 Eigenschaften von Tabletten aus Tablettierhilfsstoff und Lyophilisat

Insgesamt betrachtet ließen sich alle hergestellten Mischungen einfach verarbeiten. Sie mussten nicht einzeln wie die reinen Lyophilisate portioniert werden und konnten volumendosiert in die Matrize eingestrichen werden. Auf die Daten der Mischung aus Lyo-Mannit und sprühgetrocknetem Mannit musste verzichtet werden, weil diese Tabletten trotz Magnesium-Stearat-Zusatz an dem Presswerkzeug festklebten.

Die ermittelten Daten (Pressdruck, Bruchfestigkeit, Porosität und Zerfallszeit) sind im Anhang tabellarisch dargestellt.

Die Tabletten mit einem Anteil an mikrokristalliner Cellulose zeichnen sich erwartungsgemäß durch eine große Bruchfestigkeit aus. Gleichzeitig ist die Zerfallszeit der Tabletten mit diesem Zusatz manchmal außerhalb der vom Arzneibuch geforderten Grenze von 15 Minuten. Durch den Zusatz eines Sprengmittels ist die Zerfallszeit wieder deutlich innerhalb dieser Grenzen. Allerdings ist der gewählte Pressdruck von ca. 120 MPa für diesen plastischen Stoff recht hoch gewählt. Es ist davon auszugehen, dass bei einem niedrigeren Pressdruck die Ergebnisse den Anforderungen entsprechen.

Der Zusatz eines Lyophilisats zu nativer Lactose oder Mannit, die alleine verpresst keine Tabletten mit hoher Bruchfestigkeit liefern, erhöht diese, ohne die Zerfallszeit negativ zu beeinflussen. Zwar ist sie leicht erhöht, die kritischen Grenzbereiche werden aber noch deutlich unterschritten.

4.6.3 Bestimmung der Tabletteneigenschaften mit Hilfe eines Neuronalen Netzes

In das Neuronale Netz wurden 38 Versuchsdatensätze eingespeist. Diese beinhalteten Informationen über Mischungsverhältnis von Lyophilisat und Tablettierhilfsstoff, eingesetztem Pressdruck und resultierender Porosität,

Bruchfestigkeit sowie Zerfallszeit der Tablette. Daraus ergibt sich eine gute Prognosequalität. Die tatsächlichen Messwerte und die rechnerisch ermittelten zeigen eine gute Korrelation bei gleichzeitig geringem Prognosefehler der Einzelergebnisse. Das heißt, der Rechner kann eine Beziehung zwischen diesen Daten ausmachen. Aufgetragen sind in folgenden Abbildungen die Werte, die auf den Wertebereich 0...1 normalisiert wurden, für den Pressdruck, die Porosität und Zerfallszeit.

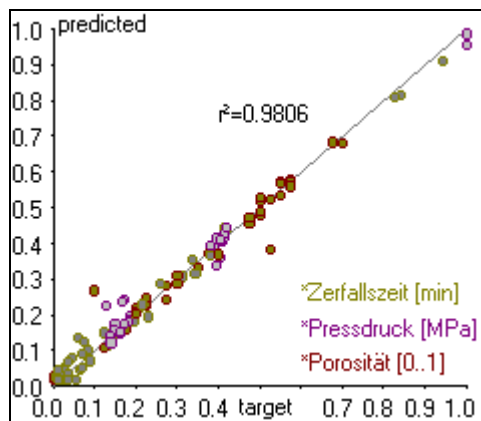


Abbildung 4.33: Korrelation zwischen vorhergesagten und tatsächlichen Werten der Trainingsdatensätze.

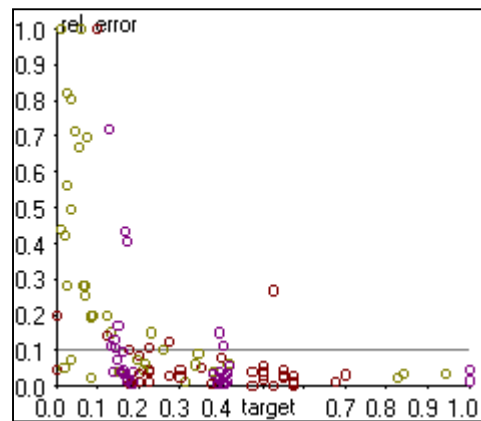


Abbildung 4.34: Relativer Fehler über den Versuchswerten

Zur Überprüfung der Vorhersagequalität bei unbekanntem Daten wurde das Netz mit den sechs verbliebenen Testdatensätzen konfrontiert. Auch hier zeigte sich eine erfreuliche Korrelation bei einem durchweg geringen Prognosefehler.

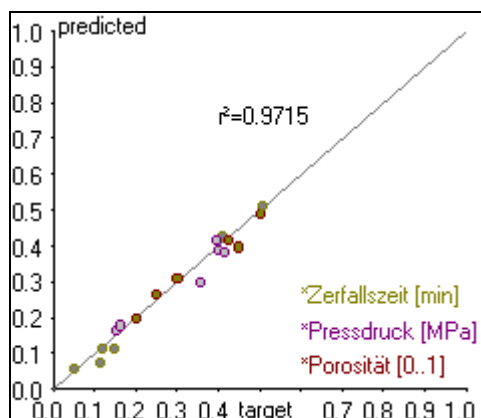


Abbildung 4.35: Korrelation zwischen vorhergesagten und tatsächlichen Daten der Testdatensätze

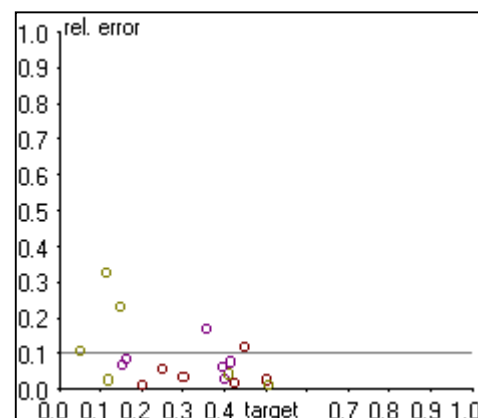


Abbildung 4.36: Relativer Fehler über den Versuchswerten der Testdaten

Die Gesamtheit aus Trainings- und Testdatensätzen liefert eine schöne Korrelation:

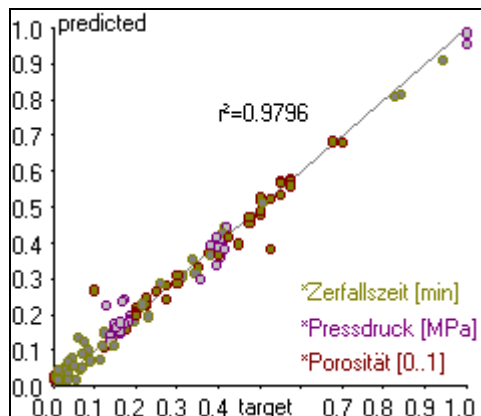


Abbildung 4.37: Korrelation zwischen vorhergesagten und tatsächlichen Daten aller Datensätze

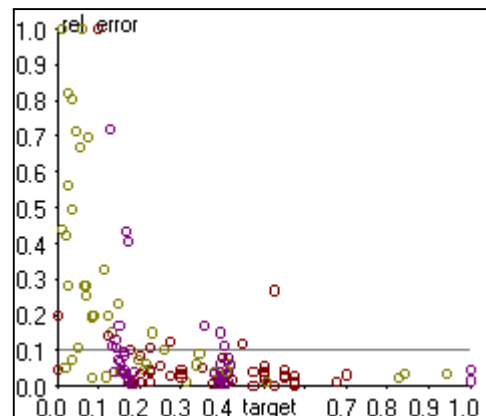


Abbildung 4.38: Relativer Fehler über den Werten aller Datensätze

Für ein Neuronales Netz ist es somit möglich, einen Zusammenhang zwischen eingesetzten Stoffen bzw. deren Mischungen und dem Pressdruck sowie den korrespondierenden Tablettendaten wie Bruchfestigkeit, Porosität und Zerfallszeit zu finden. Ist das Netz erst einmal trainiert, lassen sich beliebige Kombinationen aus Substanzen und Bruchfestigkeit vorgeben und die resultierenden Tablettendaten berechnen. Mit diesem Instrument lassen sich viele Versuchsreihen ersparen - verbunden mit Zeit- und Geldaufwand.

Sollten weitere Substanzen oder Tabletteneigenschaften als Input oder Output aufgenommen werden, muss das Netz wieder neu trainiert werden.

4.6.4 Zusammenfassung des Kompressionsverhaltens von binären Mischungen aus nativer und lyophilisierter Substanz

Das Verpressen von Mischungen aus nativem Tablettenhilfsstoff und Lyophilisat gelingt mühelos. Einige Nachteile wie großes Füllvolumen und Hygroskopizität, die reine Lyophilisate mit sich bringen, können durch die nativen Stoffe kaschiert werden. Gleichzeitig lässt sich die Bruchfestigkeit von nativen Stoffen wie Lactose und Mannit moderat steigern, ohne die Zerfallszeit negativ zu beeinflussen. Mikrokristalline Cellulose als alleiniger Zusatz eignet sich bei dem verwendeten

Pressdruck nur bedingt, weil die Tabletten eine sehr lange Zerfallszeit besitzen, die nicht mehr den Anforderungen des Arzneibuches entspricht. Die schnell löslichen Lyophilisate können diesen Zerfall nicht so beschleunigen, dass dieser arzneibuchkonform ist. Hier liefert die Verarbeitung bei niedrigeren Pressdrücken wahrscheinlich ein besseres Ergebnis bzw. diesem Pulver sollte ein Sprengmittel zugesetzt werden.

Die Mischversuche können erfolgreich in ein Neuronales Netz eingespeist werden, das einen Zusammenhang zwischen Mischverhältnis, Pressdruck, Porosität, Bruchfestigkeit und Zerfallszeit bei geringem Prognosefehler finden kann. Somit lassen sich mit diesem trainierten Netz für weitere - bislang unbekannte - Mischverhältnisse aus oben genannten Stoffen bestimmte Tabletteneigenschaften wie Porosität und Zerfallszeit sowie der dafür benötigte Pressdruck voraussagen.

4.7 Verpressen von Lysozym als Modellprotein

Abschließend wurde Lysozym als Modellprotein gefriergetrocknet, verpresst und anschließend die Aktivität bestimmt. Leider steht als Vergleich kein natives Protein zur Verfügung, da Lysozym – wenn man es käuflich erwirbt – schon gefriergetrocknet vorliegt. Diese Substanz wurde dennoch aufgelöst und unter den bisher gewählten Bedingungen lyophilisiert.

4.7.1 Kompressionsverhalten von Lysozym und Lyo-Lysozym

Nach dem Verpressen taten sich einige Unterschiede in den Bruchfestigkeiten der Tabletten auf.

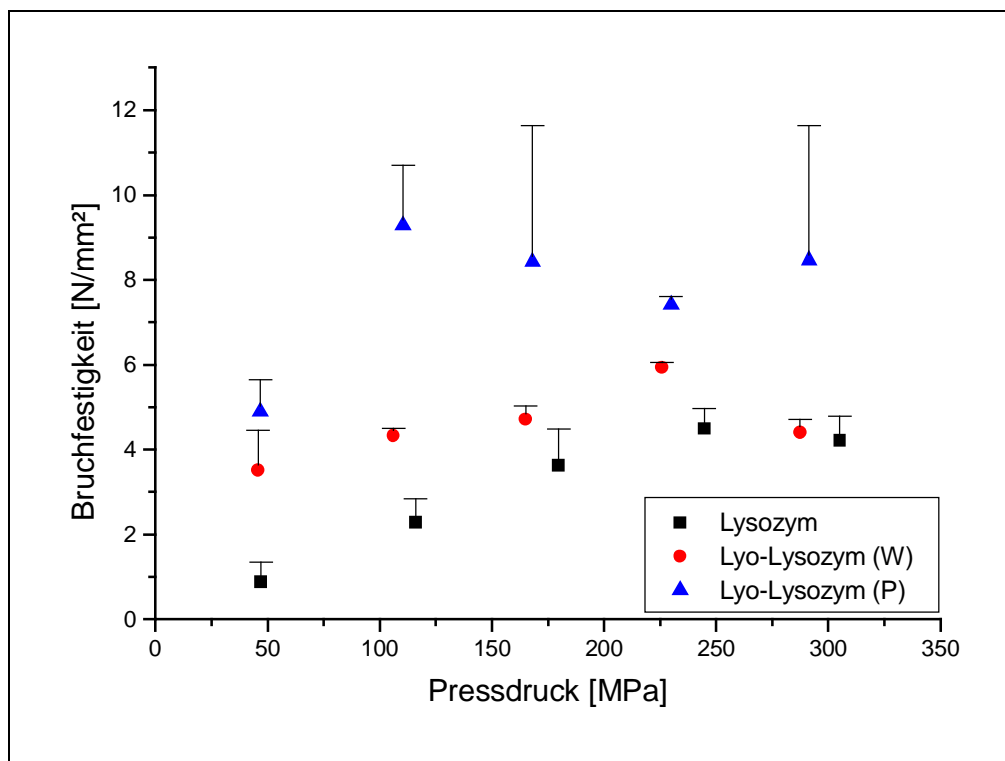


Abbildung 4.39: Entwicklung der Bruchfestigkeiten von Tabletten aus Lysozym bzw. Lyo-Lysozym (gefriergetrocknet in Wasser (W) bzw. Puffer (P)).

Bei Lysozym zeichnet sich bis ca. 250 MPa eine lineare Steigerung der Bruchfestigkeiten von 1 bis 4 N/mm² mit steigendem Pressdruck ab. Bei höherem Pressdruck bleibt diese Bruchfestigkeit konstant.

Lyo-Lysozym (W) zeigt ebenfalls eine lineare Entwicklung der Bruchfestigkeiten. Hier steigt die Festigkeit von 3 N/mm² bei 50 MPa auf 6 N/mm² bei 225 MPa. Wird der Pressdruck weiter erhöht, sinkt sie auf 4 N/mm² ab.

Lyo-Lysozym (P) unterscheidet sich von diesen beiden Profilen. Die anfängliche Bruchfestigkeit bei 50 MPa liegt bei 5 N/mm². Bei höherem Pressdruck sind die Werte nicht mehr reproduzierbar. Zwar lassen die Mittelwerte ahnen, dass sich die Bruchfestigkeit noch steigern lässt, aber die Schwankungen um die Mittelwerte sind sehr groß.

Vergleicht man die Bruchfestigkeiten der Tabletten bei gleicher Porosität (12%), zeigen Tabletten aus Lysozym und Lyo-Lysozym (W) keine signifikanten Unterschiede. Da Lyo-Lysozym (P) nie eine Porosität von 12% erreichte, war mit diesem Stoff kein Vergleich möglich.

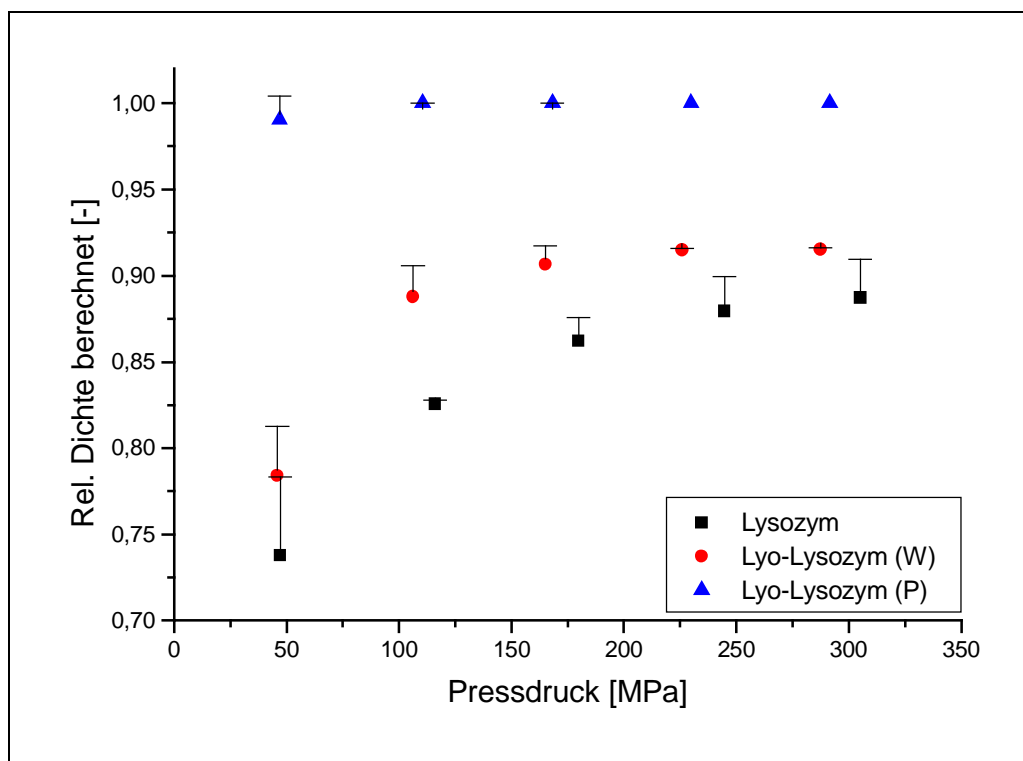


Abbildung 4.40: Verdichtungsverhalten von Lysozym bzw. Lyo-Lysozym (gefriergetrocknet in Wasser (W) bzw. Puffer (P)).

Im Verdichtungsverhalten gibt es wieder Parallelen zwischen Lysozym und Lyo-Lysozym (W). Hier resultieren gekrümmte Kurvenverläufe. Lyo-Lysozym (W) bildet

dabei aber bei jedem untersuchten Pressdruck dichtere Kugelpackungen aus, was sich in einem größeren Wert der relativen Dichte zeigt.

Für Lyo-Lysozym (P) wurden bei jedem Pressdruck Werte von 1 ermittelt. Dort wird man das zugrunde liegende Rechenmodell nicht unkritisch auf diesen Stoff übertragen dürfen. Eventuell bringt eine erweiterte Analyse der stofflichen Eigenheiten Näheres zutage und machen die Ergebnisse erklärbar. Da die Substanz jedoch schon als Pulver einen deutlichen Aktivitätsverlust zeigte (s. 4.7.2), wurde auf weiteres Arbeiten mit diesem Stoff und damit auch auf eine weitere Analyse verzichtet. Da die Werte konstant bleiben, wird im Folgenden auf ihre Darstellung verzichtet.

	Anfangsdichte $\Gamma_{r(0)}$ [%]	Enddichte $\Gamma_{r(max)}$ [%]	Verdichtungskonstante k_D [MPa ⁻¹]
Lysozym	62,60 ± 13,51	93,87 ± 5,54	0,00911 ± 0,0066
Lyo-Lysozym (W)	44,09 ± 8,46	91,17 ± 0,65	0,02868 ± 0,0045

Tabelle 4.14: Verdichtungsparameter von Lysozym bzw. Lyo-Lysozym (± Standardabweichung)

Beide Stoffe liefern im Vergleich zu den schon untersuchten Substanzen Verdichtungsparameter mit großen Schwankungen. Um die Versuche besser vergleichen zu können, werden von beiden Stoffen nachfolgend diejenigen Versuche miteinander verglichen, welche die extremsten und damit ungünstigsten Parameter liefern. Das bedeutet, dass bei geringen Pressdrücken schon hohe Verdichtungen erzielt werden.

	Anfangsdichte $\Gamma_{r(0)}$ [%]	Enddichte $\Gamma_{r(max)}$ [%]	Verdichtungs-konstante k_D [MPa ⁻¹]
Lysozym	50,49	89,23	0,01496
Lyo-Lysozym (W)	37,73	91,61	0,03257

Tabelle 4.15: "Ungünstigste" Verdichtungsparameter von Lysozym bzw. Lyo-Lysozym (gefriergetrocknet in Wasser (W)).

Der zusätzliche Lyophilisationsprozess bei Lyo-Lysozym (W) scheint ein verändertes Verdichtungsverhalten nach sich zu ziehen. So ist die Anfangsdichte gegenüber "nativem" Lysozym signifikant erniedrigt ($p < 0,05$) und der Kurvenverlauf sehr viel stärker gekrümmt ($p < 0,01$). Eventuell ist die bei dem zusätzlichen Lyophilisationsprozess entstehende Substanz poröser als gekaufte. Leider stehen zu der gekauften Substanz keine weiteren Informationen bezüglich Konzentration der getrockneten Lösung oder Trocknungsparameter vor, so dass abschließend nicht geklärt werden kann, ob es sich tatsächlich um einen veränderten Stoff handelt oder - die wahrscheinlichere Alternative - ob die Unterschiede durch einen Prozess mit anderen zugrundeliegenden Parametern zustande kommen.

Die maximale Verdichtung, die bei unendlichem Pressdruck erreicht wird, ist bei beiden Stoffen nahezu gleich.

Für Lysozym und Lyo-Lysozym lässt sich eine lineare Beziehung zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit herstellen.

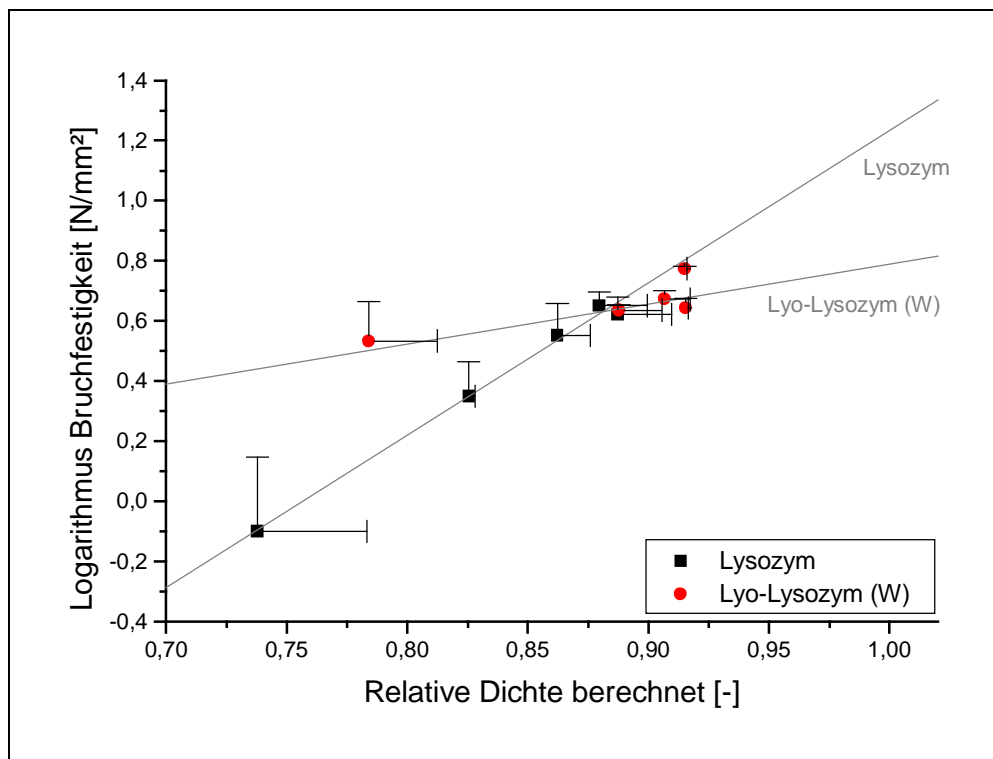


Abbildung 4.41: Beziehung zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit von Lysozym und Lyo-Lysozym (gefriergetrocknet in Wasser (W)).

Beide Stoffe sind chemisch betrachtet identisch. Sie sind Lyophilisate, wobei bei Lyo-Lysozym ein zusätzlicher Gefriertrocknungsprozess hinzukommt.

In ihrem Kompressionsverhalten unterscheiden sie sich dennoch. Bei beiden gibt es eine lineare Beziehung zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit. Bei Lysozym gilt diese Beziehung über den gesamten Druckbereich, bei Lyo-Lysozym nur bis zu einem Pressdruck von 165 MPa. Ab diesem Punkt lässt sich auch bei Steigerung des Drucks keine weitere Verdichtung mehr erzielen.

	Steigung b	y-Achsenabschnitt a	Korrelationskoeffizient r
Lysozym	5,06781	-3,83462	0,99651
Lyo-Lysozym (W)	1,32748	-0,53865	0,95444

Tabelle 4.16: Geradenparameter der Ausgleichsgeraden der Beziehung zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit

Die Lageparameter der zwei resultierenden Geraden unterscheiden sich deutlich. Einfluss auf den Verlauf der Verdichtung bzw. die resultierenden Bruchfestigkeiten der Tabletten könnte hier der höhere Wassergehalt von Lyo-Lysozym genommen haben (s. 3.8.3). Des Weiteren ist möglich, dass durch die zusätzliche Gefriertrocknung ein poröseres Ausgangsmaterial zur Verfügung steht. Schließlich hat diese Substanz auch eine niedrigere Anfangsdichte. Denkbar ist auch, dass nach der Zerkleinerung andere Partikelgrößen und -formen entstehen als sie im Ausgangsmaterial vorkommen. Das war zwar optisch nicht festzustellen, ist aber für Verdichtungs Vorgänge von großer Bedeutung.

4.7.2 Aktivität von Lysozym und Lyo-Lysozym

Nach der Gefriertrocknung liegt das Protein als Kuchen bzw. Pulver vor. Es ist bekannt, dass sich Lysozym nach der Gefriertrocknung bei der Rehydratation reversibel entfaltet (Carpenter et al., 1998). Ein Bioassay für Lysozym sollte klären, ob Lysozym nach dem Einfrier- und Trocknungsprozess noch biologisch aktiv ist.

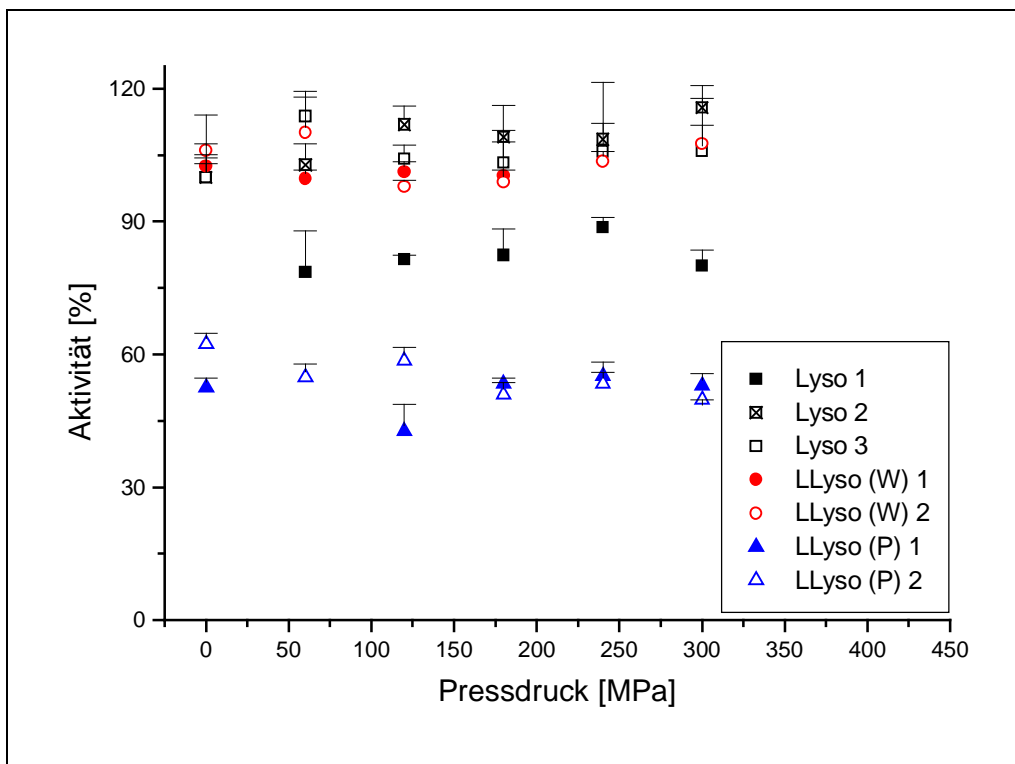


Abbildung 4.42: Aktivität von „nativem“ und lyophilisiertem Lysozym bei verschiedenen Pressdrücken

Um die Aktivität des Lysozyms einordnen zu können, wurde die Absorptionsrate pro mg Substanz der Lysozymlösung aus „nativem“ Pulver auf hundert Prozent festgesetzt. Alle anderen bestimmten Absorptionsraten wurden auf diesen Wert bezogen. Man erkennt, dass „natives“ Lysozym auch nach dem Verpressen seine Aktivität behält. An einem Versuchstag nahm die Aktivität nach dem Verpressen auf 90% ab. Der angelegte Pressdruck spielte dabei keine Rolle. An einem anderen Versuchstag stieg dagegen die Aktivität unabhängig vom Pressdruck auf 110%. Diese Fehlerquoten sind bei biologischen Assays jedoch üblich.

In Wasser lyophilisiertes Lysozym weist sowohl in Pulverform als auch gepresst bei allen Pressdrücken ebenfalls eine Aktivität von hundert Prozent auf. Lysozym ist stabil genug, die gewählten Bedingungen der Lyophilisation sowie des Pressens zu überstehen.

Dagegen zeigt Lyo-Lysozym, das in Pufferlösung gefriergetrocknet wurde, schon als Pulver eine deutliche Abnahme der Aktivität verglichen mit der "nativen" Substanz.

Der Zusatz von Puffersalzen zur Lösung schadet Lysozym bei der Lyophilisation. Das Pressen nimmt dagegen keinen weiteren Einfluss. Die Aktivität verbleibt auf 50%, verglichen mit der "nativen" Substanz.

Die Porosität scheint ein wichtiger Faktor zu sein, der für den Erhalt bzw. Verlust der Aktivität von verpressten Proteinen verantwortlich ist. Eine Korrelation zwischen diesen Größen beschrieben schon Zarrintan et al. Die Autoren verpressten das Protein Lipase, das ab einem Pressdruck von 175 MPa einen Aktivitätsverlust zeigte. Gleichzeitig konnten sie diesen Aktivitätsverlust mit der Porosität der Tablette in Zusammenhang bringen (Zarrintan et al., 1990).

Auch Teng und Groves verpressten ein Protein. Urease zeigte erst ab einem Pressdruck von 474 MPa einen Aktivitätsverlust, für den sie die Volumenreduktion verantwortlich machten (Teng und Groves, 1988).

Kuny und Leuenberger machten ebenso die Porosität als wichtigen Faktor für den Aktivitätsverlust aus. Sie bestimmten für Lactase einen sprödebrüchigen Kompressionsmechanismus. Ein zugemischter plastisch verformbarer Stoff ließ die Aktivität sinken (Kuny und Leuenberger, 2003).

4.7.3 Zusammenfassung des Kompressionsverhaltens von Lysozym

Insgesamt zeigt sich, dass das Verpressen von Proteinen zu Tabletten mit einer zufriedenstellenden Festigkeit führt. Durch eine (weitere) Lyophilisation kann die Bruchfestigkeit noch gesteigert werden. Allerdings ist hier der Einfluss äußerer Faktoren wie der Teilchengröße oder der Feuchtigkeit wahrscheinlicher als eine Stoffänderung durch den Prozess. Die beobachteten Bruchfestigkeiten bei Lyo-Lysozym sind jedoch nicht so groß wie bei anderen Lyophilisaten.

Lysozym und Lyo-Lysozym lassen sich nicht so stark verdichten wie die anderen untersuchten Substanzen. Ihre iterativ ermittelten Enddichten liegen niedriger als diejenigen der anderen Substanzen.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich Proteine – wie in diesem Fall das Lysozym – durchaus verpressen lassen. Der angelegte Pressdruck scheint hier zu keinem Verlust der Bioaktivität zu führen. Allerdings spielt die „Vorbehandlung“ des Proteins eine große Rolle wie z.B. die Wahl des Lösungsmittels bei der Gefriertrocknung bzw. der Zusatz von Puffersalzen. Auch ist diese Unempfindlichkeit gegenüber Druck nicht auf jedes Protein übertragbar und muss bei der Wahl eines anderen Stoffes erneut überprüft werden.

5 Expertensystem

Die ermittelten Daten über native Stoffe, Lyophilisate, diverse Mischungen und über das Modellprotein Lysozym wurden zusammengefasst und in ein Expertensystem eingespeist. Mit Hilfe dieser Software soll ein Unerfahrener in der Lage sein, bei verschiedenen Problemen auf eben dieses Wissen zurückgreifen zu können.

5.1 Aufbau des Expertensystems und Dateneingabe

Dem Benutzer öffnet sich nach dem Starten des Programms eine Maske, in der er gefragt wird, ob er eine Entwicklung starten oder eine Anleitung erhalten will. Je nachdem, welchen Weg er einschlägt, muss er verschiedene Fragen beantworten. Teilweise muss der Anwender aus vorgegebenen Antworten wählen, da das Programm nur über Daten von bestimmten Stoffe verfügt. An anderen Stellen kann er jedoch Parameter eigenständig eingeben.

Nachfolgend werden die verschiedenen Programmteile näher ausgeführt. Das Programm selbst ist im Anhang dargestellt.

5.2 Rezepturenentwicklung

In diesem Teil erhält der Benutzer Hilfestellung bei der Entwicklung einer (neuen) Rezeptur. Er wird zunächst über die Anforderungen an das Produkt befragt wie z. B. den Gehalt an Wirkstoff pro abgeteilte Arzneiform, Gesamtmasse und Bruchfestigkeit. Danach handelt das Programm zunächst die Gefriertrocknungsphase ab, in der über verschiedene benötigte Hilfsstoffe entschieden werden kann. Anschließend gibt das Programm einen Rezepturvorschlag für die anzusetzende Lösung vor und macht Angaben über die Herstellung der Lösung sowie zu Parametern der Gefriertrocknung. Es folgt die Zerkleinerung des Kuchens sowie die Tablettierungsphase. Hier wird über einen Zusatz an Füllmittel und Schmiermittel entschieden. Gleichzeitig können verschiedene "Wunschparameter" des Anwenders wie die Bruchfestigkeit der Tablette eingegeben werden. Das Programm endet, indem es ein Dokument ausgibt,

auf dem die vorgeschlagene Formulierung mit empfohlenem Pressdruck sowie die zu erwartenden Tablettendaten genau verzeichnet sind. Um dieses Ergebnis zu veranschaulichen, werden die Daten zusätzlich in Diagrammform angezeigt (s. Anhang).

5.3 Anleitung zum System

Wählt der Benutzer eine Anleitung zum System, bekommt er sowohl Hilfestellung bezüglich Bedienung desselben wie zur Einspeisung weiterer Daten. Hier wiederum wird unterschieden, ob eine z. B. Substanz oder Maschine völlig neu aufgenommen werden soll oder, ob die bisherigen Substanzdaten von einem Stoff erweitert werden sollen. Beide Fälle werden im Anhang exemplarisch behandelt. Der Anwender bekommt dabei Texte zur Verfügung gestellt (s. Anhang).

5.4 Zusammenfassung

Das Expertensystem dem Anwender stellt in einer sehr übersichtlichen Weise sein Wissen zur Verfügung. Zur Lösung diverser Probleme hat der Benutzer Fragen zu beantworten bzw. erhält einen erläuternden Text. Somit wird der gesamte angehäuften Wissensschatz gut zugänglich und kann in der Praxis auch von Unerfahrenen genutzt werden.

6 Zusammenfassung und Diskussion

Wiegel bestimmte für verschiedene native Substanzen das Kompressionsverhalten (Wiegel, 1996). Dabei benutzte er die Parameter der Anfangsdichte $\rho_{r(0)}$, der maximal erreichbaren Enddichte $\rho_{r(max)}$ und der Verdichtungskonstante k_D . Zusätzlich konnte er eine lineare Beziehung zwischen der relativen Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit herstellen. So kann man die Verdichtung des Pulvers, welche wiederum für diverse Tabletteneigenschaften interessant ist, anhand der Bruchfestigkeit der Tablette verfolgen.

In dieser Arbeit wurde das Kompressionsverhalten von weiteren nativen Hilfsstoffen bestimmt und mit ihren lyophilisierten Pendanten verglichen. Dabei wurden verschiedene Stoffgruppen wie Zucker, Zuckeralkohole und Polymere untersucht. Bei den nativen Substanzen ließen sich keine typische Kompressionscharakteristiken der einzelnen Stoffgruppen ausmachen. Vielmehr zeigt jede Substanz einen eigenen Kurvenverlauf. Teilweise ähneln sich diese, wie es bei Lactose, Mannit und Trehalose der Fall war. Für alle Stoffe ließ sich eine lineare Beziehung zwischen relativer Dichte und Bruchfestigkeit der Tablette herstellen. Bei Maltose und Dextran galt diese Beziehung nur in einem Teilbereich.

Aus lyophilisierten Hilfsstoffen ließen sich - mit Ausnahme des Dextrans - Tabletten mit zufriedenstellenden Eigenschaften produzieren. Bei Dextran ergab sich die Schwierigkeit des reproduzierbaren Zerkleinerns, so dass hier keine Daten zur Tablettierung vorliegen. Auffällig war bei den Tabletten aus diesen Stoffen die große Bruchfestigkeit bei niedrigem Pressdruck. Der Normwert von 1,5 bis 2,5 N/mm² (Martin et al., 1987) wird dabei bei allen vier untersuchten Lyophilisaten schon bei einem Pressdruck von lediglich 50 MPa erreicht. Bei den nativen Substanzen waren hierfür teilweise Pressdrücke von 150 MPa nötig. Somit können zur Herstellung von Tabletten aus Lyophilisaten sehr milde Bedingungen gewählt werden. Diese bedeuten im Regelfall eine Schonung des zu verpressenden Wirkstoffs und der Presswerkzeuge, das Risiko eines eventuell druckbedingten Wirksamkeitsverlust wird hierdurch reduziert bzw. sogar eliminiert.

Auch bei diesen Stoffen ließ sich der Verdichtungsgrad anhand der Bruchfestigkeit feststellen. Bei Lyo-Mannit war das über den gesamten beobachteten Druckbereich möglich, bei den Zuckern dagegen nur in einem Teilbereich (bis ca. 120 MPa).

Bei den lyophilisierten Hilfsstoffen zeichnete sich eine stoffgruppenspezifische Kompressionscharakteristik ab. Die Zucker lieferten ein ähnliches Bruchfestigkeitsprofil, das sich deutlich von demjenigen von Lyo-Mannit unterschied. Um diese These zu untermauern, bedarf es der Untersuchung noch weiterer Vertreter der einzelnen Stoffgruppen.

Die Daten für den Abrieb und den Zerfall sprechen für das Verpressen von Lyophilisaten. Schon bei geringen Pressdrücken entsprechen die untersuchten Tabletten den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches. Wurde den Substanzen ein Schmiermittel beigefügt, waren die Anforderungen bei geringeren Pressdrücken erreicht, als für das gleiche Ergebnis für native Substanzen benötigt würden.

Obwohl die Tabletten aus gefriergetrockneten Materialien eine hohe Bruchfestigkeit aufwiesen, waren die Zerfallszeiten sehr schnell. Sie betragen höchstens 120 Sekunden. Damit ist noch sehr viel Puffer zu der vom Arzneibuch geforderten Grenze von 15 Minuten.

Auffällig ist, dass die Art der Mischung das Kompressionsverhalten bestimmen kann. Wird eine Lösung aus zwei Stoffen hergestellt und gefriergetrocknet, resultiert ein Stoff mit anderen Kompressionseigenschaften, als wenn die Substanzen erst nach der Gefriertrocknung aber im gleichen Verhältnis gemischt werden. Durch die gemeinsame Lyophilisation können sich die Partikel eventuell näher kommen und stark durchdrungene Gemische ergeben. Diese Gemische können andere Stoffeigenschaften mit sich bringen. Dazu gehören die morphologische Erscheinung (kristallin oder amorph oder Mischform) und die zugehörigen Eigenschaften wie die Glasübergangs- und Schmelztemperatur. So ist es möglich, dass verschiedene Mischungen mit der gleichen quantitativen Zusammensetzung Tabletten mit unterschiedlichen Tabletteneigenschaften ergeben. Es fiel auf, dass die Colyophilisate schon bei niedrigen Pressdrücken Tabletten mit einer sehr hohen

Bruchfestigkeit ergaben. Dies könnte aus Umlagerungsprozessen während des Pressens resultieren.

Des Weiteren wurden diverse Mischungen aus klassischen (nativen) Tablettenhilfsstoffen und Lyophilisaten untersucht. Durch das Zumischen ließen sich einige Nachteile der Lyophilisate kaschieren. Es war möglich, die Pulver nach ihrem Volumen zu dosieren und in die Matrize einzustreichen. Zudem war die Hygroskopizität der Mischungen erwartungsgemäß nicht mehr so ausgeprägt wie für die Lyophilisate alleine. Die resultierenden Tabletten besaßen zufriedenstellende Eigenschaften. Einzig die Zerfallszeiten der Tabletten, bei denen mikrokristalline Cellulose zugesetzt wurde, waren so lange, dass sie teilweise nicht mehr den Vorgaben des Europäischen Arzneibuches entsprachen. Jedoch war für diese Mischungen der angelegte Pressdruck sehr hoch gewählt. Bei niedrigeren wären wohl auch die Zerfallszeiten wieder in den Grenzen der Vorgaben gewesen. Um Rückschlüsse aus diesem heterogenen Datenkollektiv zu bekommen, wurden die Ergebnisse der Versuche in ein Neuronales Netz eingespeist. Dieses fand einen Zusammenhang zwischen angelegtem Pressdruck sowie Bruchfestigkeit, Porosität und Zerfallszeit der Tabletten. Somit ist es möglich, dem Netz weitere - unbekannte - Mischungsverhältnisse aus diesen Stoffen und eine gewünschte Bruchfestigkeit vorzugeben. Es gelingt ihm, daraus den für diese Eigenschaft benötigten Pressdruck zu berechnen sowie Angaben zur Porosität und Zerfallszeit zu prognostizieren.

Ermutigt durch Literaturdaten wurde ein Modellprotein verpresst. Leider konnte man keinen Vergleich zu "nativer" Substanz ziehen, da man Lysozym handelsüblich nur als Lyophilisat beziehen kann. Die Tabletten aus ("nativem") Lysozym ergaben eine ausreichende Festigkeit. Gleichzeitig nahm das Protein durch das Pressen keinen Schaden. Es wies auch bei höchstem Pressdruck noch eine Aktivität von 100% auf. Auch eine erneute Lyophilisation mit einem anschließenden Pressvorgang "überlebte" Lysozym. Dieses Enzym scheint bis 300 MPa nicht druckempfindlich zu sein. Vorsicht walten muss man bei diesem Stoff jedoch mit Zusätzen bei der Lyophilisation. Nach der Zugabe von Puffersalzen, zeigte Lysozym nur noch eine Aktivität von 60% verglichen mit der Ausgangssubstanz.

Es hat sich gezeigt, dass Lyophilisate verpressbar sind. Man kann für diese Stoffe - wie schon für native Substanzen gezeigt - ein bestimmtes Kompressionsverhalten erkennen. Die resultierenden Tabletten zeigen einen geringen Abrieb und eine kurze Zerfallszeit.

Nachfolgend wurde das Wissen zusammengetragen und daraus ein Expertensystem erstellt. Möglich sogar war, ein Neuronales Netz mit einem Expertensystem zu kombinieren. Somit ist auch für unerfahrene Anwender möglich, auf einfache Weise Zugang zum gesammelten Expertenwissen zu bekommen. Dieses besteht aus Stoffmonographien, bei denen verschieden Parameter der Einzelstoffe verzeichnet sind, dazu spezifisch zusammengestellte Fakten und Regeln. In dem konzipierten Computerprogramm wird der Benutzer über einfache Fragen zur Lösung seines Problems geführt. Er bekommt Hilfestellung bei der Rezepturenentwicklung sowie bei bestimmten Herstellungsschritten und -parametern. Des weiteren kann er sich Anleitung zur Systembedienung beschaffen sowie Informationen darüber, wie es gelingen kann, die Wissensbank um weitere Substanzen oder Eigenschaftswerte selbständig zu erweitern.

Nicht zuletzt lassen sich so auch in beträchtlichem Maße Geld- und Zeiteinsatz ersparen.

7 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde das Kompressionsverhalten verschiedener lyophilisierter Hilfsstoffe und eines lyophilisierten Modellproteins untersucht. Eine Weiterführung wäre in der Hinsicht interessant, dass noch weitere Hilfsstoffe aus den unterschiedlichen Stoffgruppen untersucht würden. Hierbei sollten weiterhin solche charakterisiert werden, die in der Lyophilisation eingesetzt werden. Die Kenntnis über das Kompressionsverhalten von diesen Stoffen würde die kommerzielle Entwicklung einer Tablette mit einem lyophilisierten (Wirk-)Stoff deutlich erleichtern.

Von Interesse wäre außerdem, weitere Proteine oder andere Wirkstoffe, die klassischerweise gefriergetrocknet werden, auf ihr Kompressionsverhalten und ihre Druckstabilität zu untersuchen. Denkbar wären hier vor allem Stoffe, die lokal im Gastro-Intestinal-Trakt wirken, von dort in den Körper aufgenommen werden sollen oder aber als Tablette auf eine andere Art und Weise appliziert werden.

Da schon der Lyophilisationsprozess für viele Stoffe problematisch ist, müsste zunächst eine Rezeptur ermittelt werden, damit dieser Stoff den Lyophilisationsprozess "überlebt". Zumeist werden dazu mehrere Stoffe kombiniert. Anschließend sollten die resultierenden Eigenschaften wie Bruchfestigkeit, Verdichtung, Zerfall und Abrieb der Tabletten aus dieser Formulierung ermittelt werden. Hier kann die gefundene Rezeptur durchaus andere Kompressionseigenschaften zeigen als die einzelnen Stoffkomponenten.

Die Aktivität des Proteins sollte sich nach dem Lyophilisations- bzw. Pressvorgang wenn überhaupt dann nur bedingt vermindern. Von Einfluss sind hier die Rezepturzusammensetzung, dazu die Press- und Lagerbedingungen.

Bislang wurde die Aktivität des Modellproteins sofort nach der Herstellung untersucht. Dabei ließ sich feststellen, dass die Aktivität von Lysozym weder durch den Lyophilisations- noch durch den Pressvorgang abnahm. In der Praxis müssen diese Aktivitäten aber auch über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten werden. Nötig wäre hier eine Untersuchung der Lagerstabilität.

Als weiterer Schritt würde die Überprüfung der oralen Bioverfügbarkeit der verpressten Substanzen naheliegen. Liegen die Substanzen nach der Gefriertrocknung z. B. in einer anderen polymorphen Form vor, kann sich dieses auf Auflösegeschwindigkeit und anschließende Bioverfügbarkeit auswirken.

Da die Versuche mit Mischungen aus Lyophilisat und klassisch verwendetem Tablettierhilfsstoff erfreuliche Ergebnisse lieferten, bietet sich die Untersuchung weiterer Hilfsstoffe an. Die gängigen Tablettierhilfsstoffe sind bei weitem nicht vollständig untersucht. Hier sind noch viele Kombinationsmöglichkeiten aus Hilfsstoffen und Lyophilisaten denkbar. Diese "neuen" Substanzen und Mischungen könnten noch einmal in ein Neuronales Netz eingespeist werden, um ein heterogenes Datenkollektiv auswerten zu können. Bei einer möglichen Ergänzung des Netzes, muss es in jedem Fall neu konditioniert werden.

Die neu gewonnenen Erkenntnisse lassen sich in das entstandene Expertensystem aufnehmen. Der Benutzer des Systems ist dazu selbst in der Lage. Auch können weitere Herstellungsverfahren wie beispielsweise ein anderer Gefriertrockner oder andere Herstellungsparameter charakterisiert und eingespeist werden.

8 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ρ_P	scheinbare Komprimatdichte bei Pressdruck P [mg/mm ³]
ρ_r	relative Komprimatdichte
$\rho_{r(0)}$	relative Komprimatdichte bei Pressdruck 0 MPa (Verdichtungskonstante)
$\rho_{r(max)}$	relative Komprimatdichte bei Pressdruck ∞ MPa (Verdichtungskonstante)
ρ_w	wahre Dichte [mg/mm ³]
ε	Porosität
a	Bruchkonstante
A	axiale Tablettenquerschnittsfläche [mm ²]
A_H	Heckel-Konstante
AXS	Autolearning eXpert System
b	Bruchkonstante
BF	Bruchfestigkeit
D	Tablettendurchmesser [mm]
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EuAB	Europäisches Arzneibuch
f	Faktor
F_B	radiale Bruchkraft [N]
F_P	Presskraft [N]
FR	Friabilität [%]
GSH	Galenisches Entwicklungssystem Heidelberg
h	Tablettenhöhe [mm]
J	Carstensen-Konstante
k_D	Verdichtungskonstante [MPa ⁻¹]
k_H	Heckel-Konstante [MPa ⁻¹]
K	Kompressibilität
m	Masse [mg]
P	Pressdruck [MPa]
r	Korrelationskoeffizient
RTF	Rich Text Format
s_d	Standardabweichung
t	Zeit [s]
t_p	Druckhaltezeit [s]
T_{Eut}	Eutektische Temperatur [°C]
T_G	Glasübergangstemperatur [°C]
T_{Krist}	Kristallisationstemperatur [°C]
$T_{Schmelz}$	Schmelztemperatur [°C]
V	Volumen [mm ³]
V_0	Volumen bei Pressdruck 0 MPa [mm ³]
V_P	Volumen bei Pressdruck P [mm ³]
V_T	Tablettenvolumen [mm ³]
V_w	wahres Volumen [mm ³]
X_A	Mischungsanteil des Stoffes A in der Mischung

9 Anhang

9.1 Stabilität *Micrococcus*-Suspension

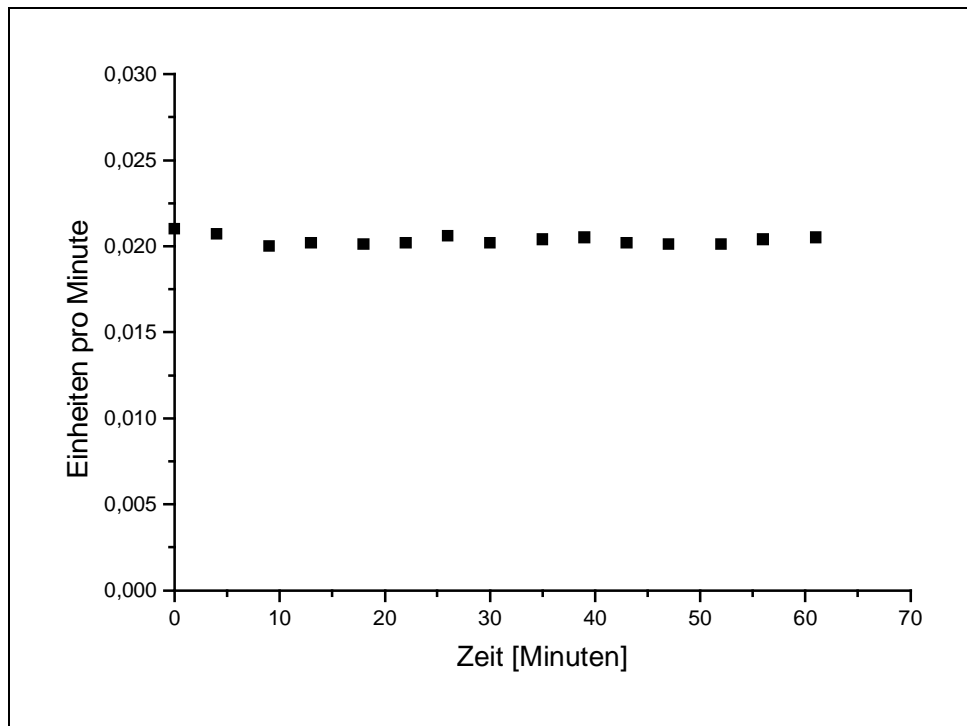


Abbildung 9.1: Photometrische Überprüfung der Stabilität der verwendeten *Micrococcus*-Suspension

9.2 Zusammenhang zwischen den Bruchkonstanten *a* und *b*

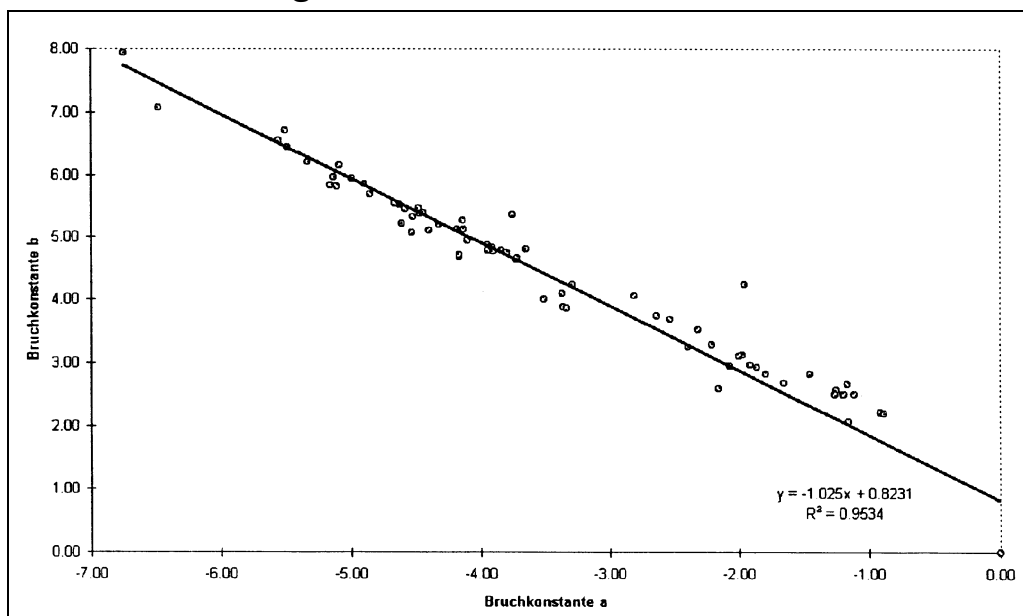


Abbildung 9.2: Linearer Zusammenhang zwischen Bruchkonstanten *a* und *b* (nach Bultmann, 1998)

9.3 Bruchfestigkeiten von Tabletten (Exzenterpresse)

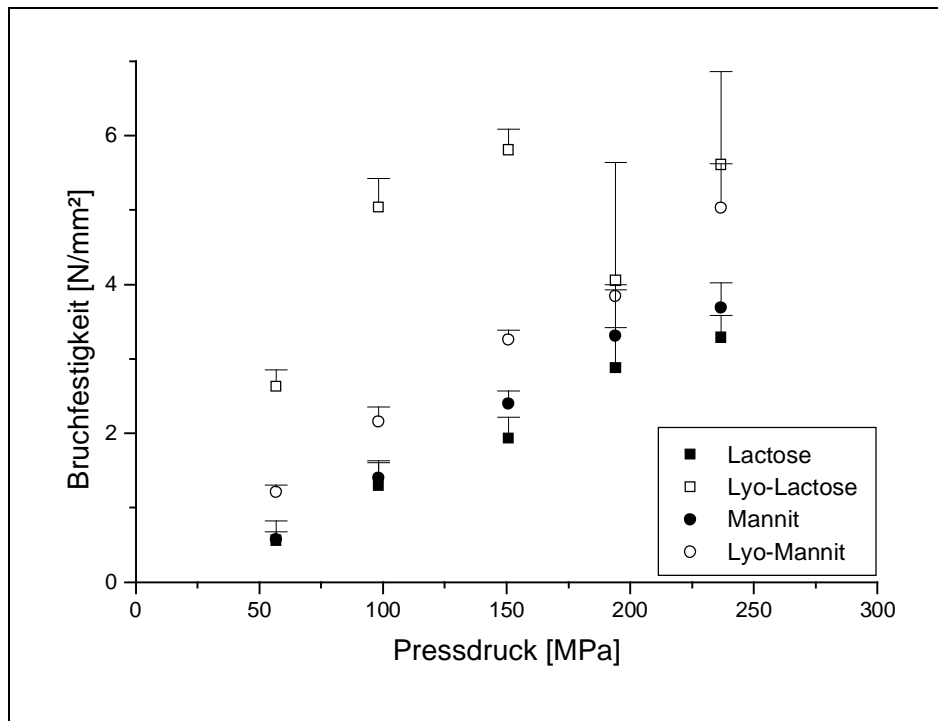


Abbildung 9.3: Resultierende Bruchfestigkeiten, nach dem Pressen der Substanzen auf einer Exzenterpresse

9.4 Röntgendiffraktometrische Untersuchungen

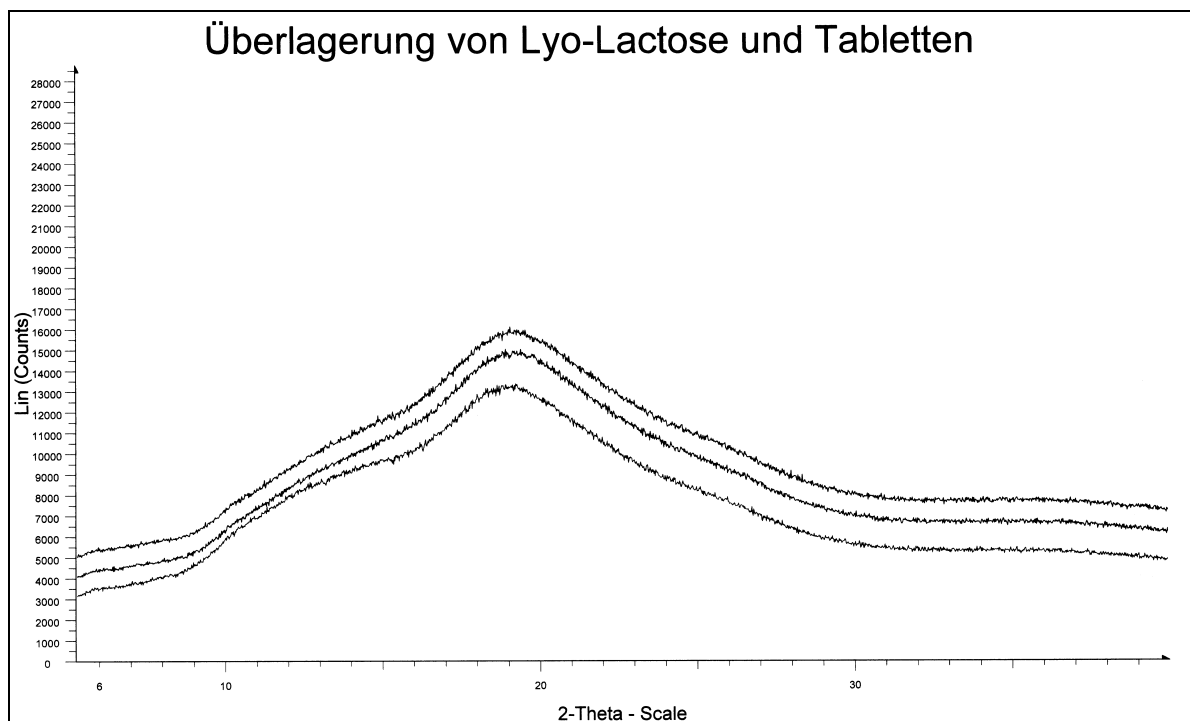


Abbildung 9.4: Röntgendiffraktometrische Aufnahme von Lyo-Lactose und Tabletten aus Lyo-Lactose, gepresst bei verschiedenen Pressdrücken

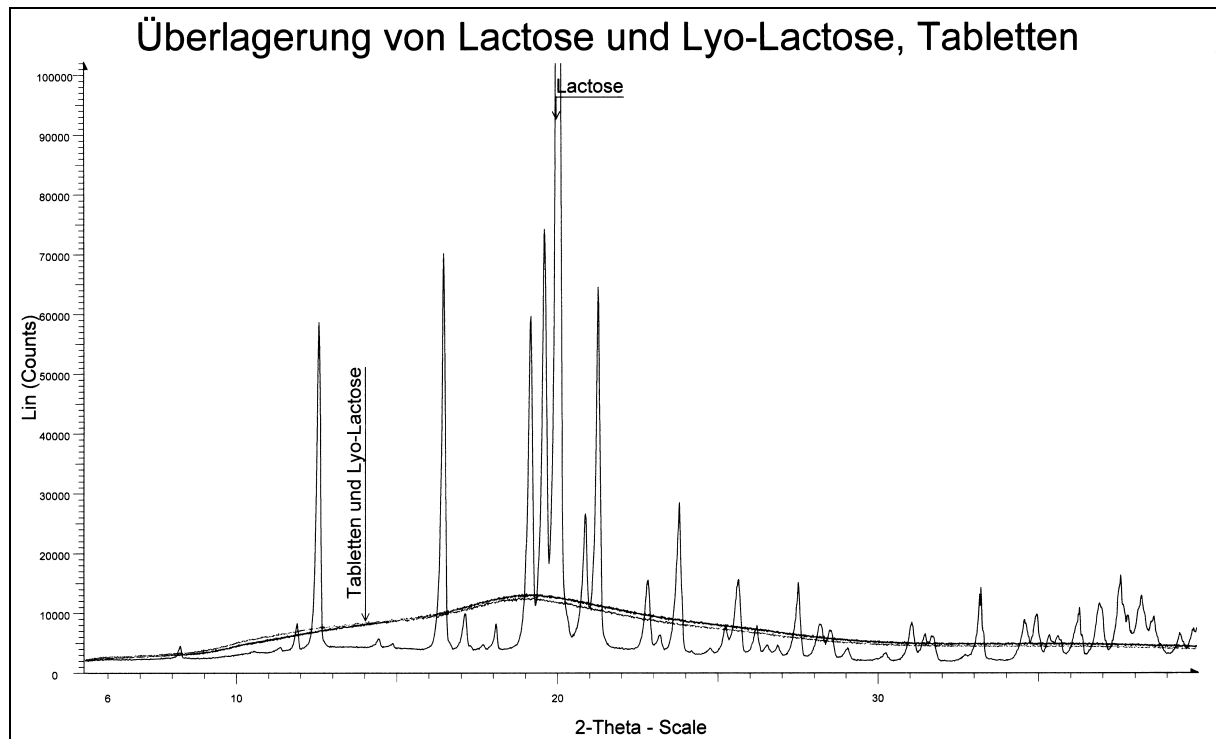


Abbildung 9.5: Röntgendiffraktometrische Aufnahme von kristalliner Lactose, Lyo-Lactose und Tabletten aus Lyo-Lactose

9.5 Bruchfestigkeit und Verdichtung Tabletten aus Lyo-Maltose und Lyo-Trehalose

Substanz	Pressdruck [MPa]	Bruchfestigkeit [N/mm ²]	Relative Dichte r_r [%]
Lyo-Maltose	31,55	1,74 ± 0,62	74,38 ± 4,37
	46,50	2,47 ± 0,32	79,65 ± 2,80
	60,88	3,75 ± 0,14	89,40 ± 0,95
	73,86	3,87 ± 0,79	87,08 ± 5,18
	90,27	4,71 ± 0,85	89,96 ± 4,09
	101,96	5,69 ± 0,18	96,56 ± 0,28
	113,62	5,86 ± 0,77	93,29 ± 4,02
	131,97	6,32 ± 1,10	95,59 ± 3,28
	142,24	6,55 ± 0,78	97,21 ± 3,14
	155,92	6,74 ± 1,10	95,88 ± 2,80
	171,09	6,21 ± 1,18	97,93 ± 2,29
	184,13	6,23 ± 0,61	97,30 ± 2,17
	195,63	4,23 ± 0,76	98,52 ± 2,06
	203,32	5,53 ± 0,76	98,37 ± 1,97
	218,84	5,61 ± 1,10	97,90 ± 1,62
	228,12	6,87 ± 1,76	99,87 ± 0,04
	240,52	5,24 ± 1,02	98,60 ± 1,39
	256,64	5,04 ± 0,88	99,05 ± 1,24
263,60	5,18 ± 0,58	98,26 ± 1,13	
280,51	5,22 ± 0,55	99,97 ± 0	
294,83	5,21 ± 0,93	99,98 ± 0	

Lyo-Trehalose	40,58	$2,44 \pm 0,34$	$78,87 \pm 0,70$
	60,68	$3,72 \pm 0,37$	$85,82 \pm 0,51$
	79,58	$5,14 \pm 0,47$	$90,25 \pm 0,57$
	97,48	$5,69 \pm 0,44$	$93,15 \pm 0,82$
	115,98	$6,07 \pm 0,94$	$95,23 \pm 0,77$
	133,29	$6,14 \pm 1,02$	$96,59 \pm 0,62$
	151,00	$5,75 \pm 0,92$	$97,56 \pm 0,70$
	167,78	$5,64 \pm 1,07$	$98,19 \pm 0,65$
	177,06	$6,09 \pm 0,89$	$98,73 \pm 0,13$
	187,89	$5,05 \pm 0,46$	$98,74 \pm 0,65$
	203,14	$5,33 \pm 0,85$	$99,03 \pm 0,58$
	215,26	$5,48 \pm 0,96$	$99,42 \pm 0,06$
	223,48	$5,44 \pm 0,91$	$99,21 \pm 0,67$
	236,00	$5,15 \pm 0,94$	$99,40 \pm 0,56$
	250,27	$5,77 \pm 0,85$	$99,71 \pm 0,02$
	259,76	$5,06 \pm 0,84$	$99,55 \pm 0,55$
	275,21	$4,98 \pm 0,57$	$99,82 \pm 0,03$
	287,72	$5,30 \pm 0,95$	$99,86 \pm 0,02$
	300,40	$4,06 \pm 1,26$	$99,89 \pm 0,02$

Tabelle 9.1: Genaue Daten für Lyo-Maltose und Lyo-Trehalose bezüglich der Bruchfestigkeit und der Verdichtung der Tabletten (\pm Standardabweichung)

9.6 Pulver mit Magnesium-Stearat-Zusatz

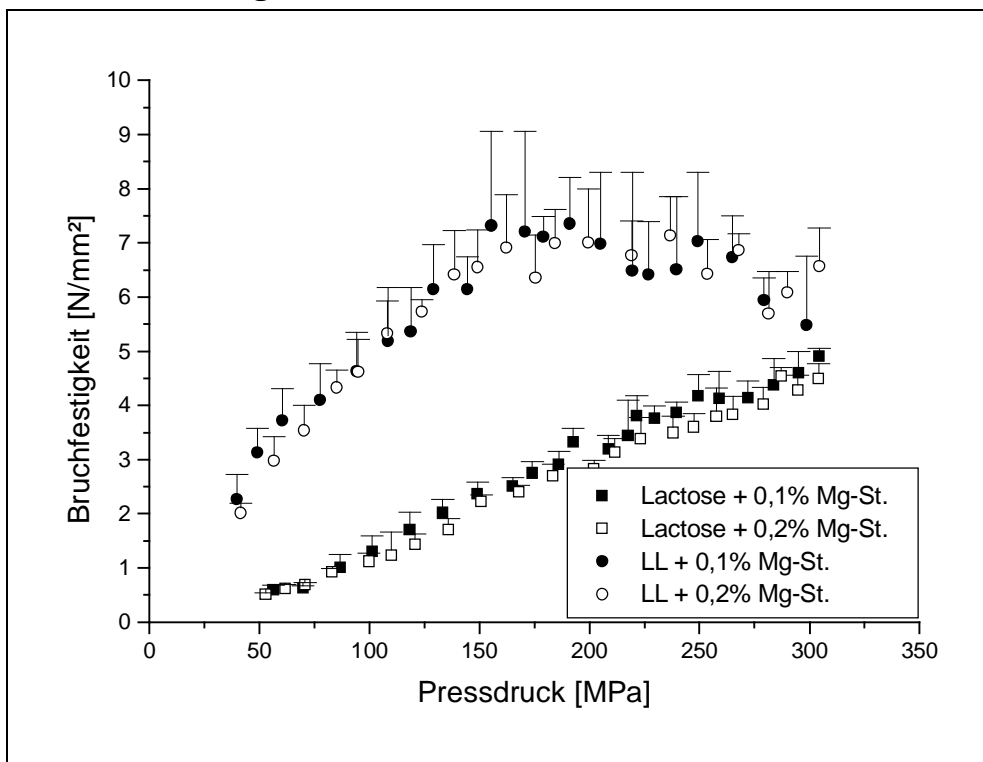


Abbildung 9.6: Einfluss von Magnesium-Stearat auf die Bruchfestigkeiten von Tabletten aus Lactose bzw. Lyo-Lactose

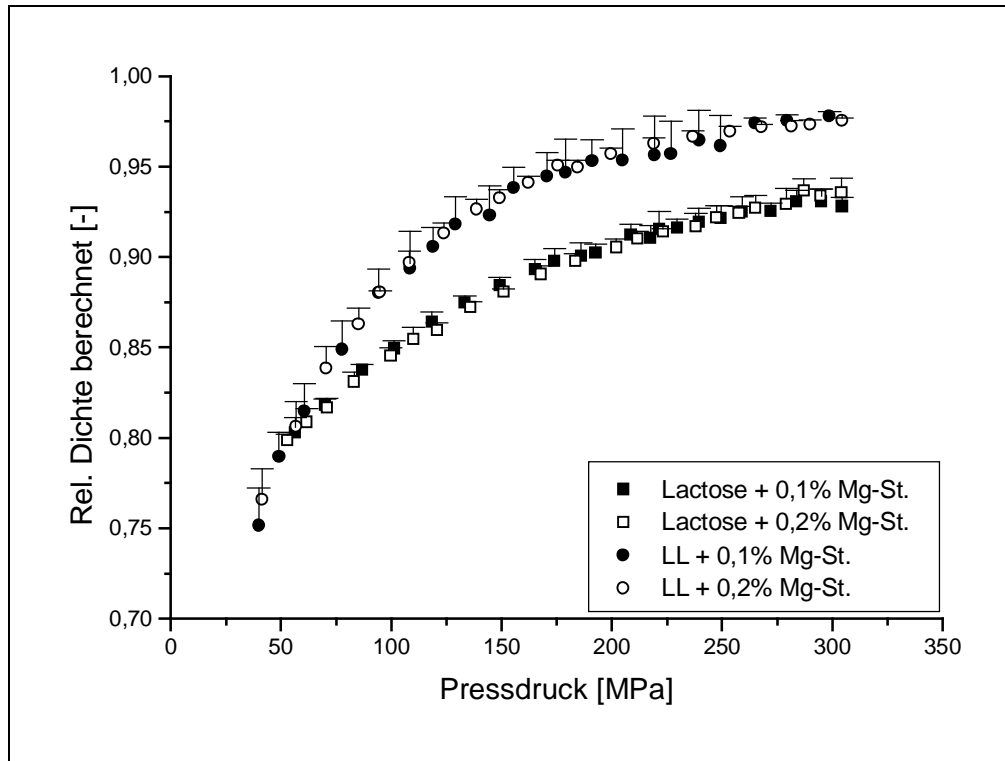


Abbildung 9.7: Einfluss von Magnesium-Stearat auf die Verdichtung von Lactose bzw. Lyo-Lactose

	Anfangsdichte $\Gamma_{r(0)}$ [-]	Enddichte $\Gamma_{r(max.)}$ [-]	Verdichtungskonstante k_D [MPa ⁻¹]
Lactose + 0,1% Mg-St.	70,62 ± 1,89	94,69 ± 0,80	0,00905 ± 0,0010
Lactose + 0,2% Mg-St.	72,40 ± 0,94	96,39 ± 1,64	0,00714 ± 0,0010
LL + 0,1% Mg-St. (bis 155 MPa, $r_r = 93,83\%$)	57,33 ± 4,84	97,60 ± 3,15	0,01504 ± 0,0028
LL + 0,2% Mg-St. (bis 123 MPa, $\rho_r = 91,32\%$)	60,77 ± 1,76	99,09 ± 1,0	0,01301 ± 0,0011

Tabelle 9.2: Verdichtungskonstanten von Lactose bzw. Lyo-Lactose mit einem Zusatz von 0,1% bzw. 0,2% Magnesium-Stearat (± Standardabweichung)

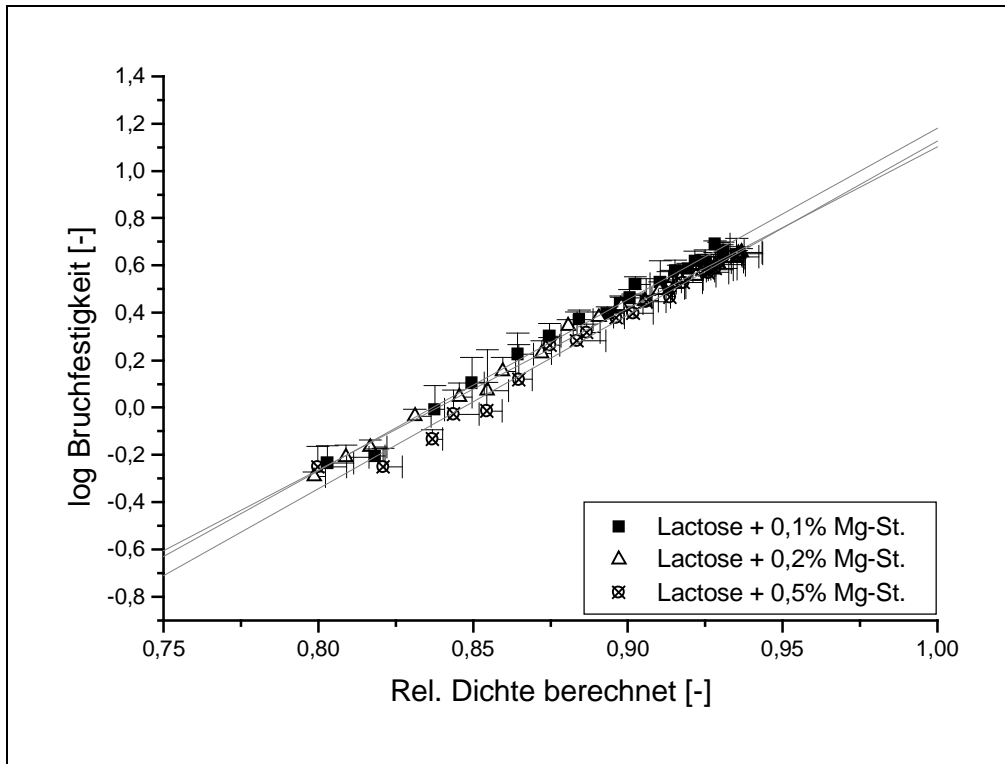


Abbildung 9.8: Beziehung zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit von Lactosetabletten mit verschiedenen Magnesium-Stearat-Zusätzen

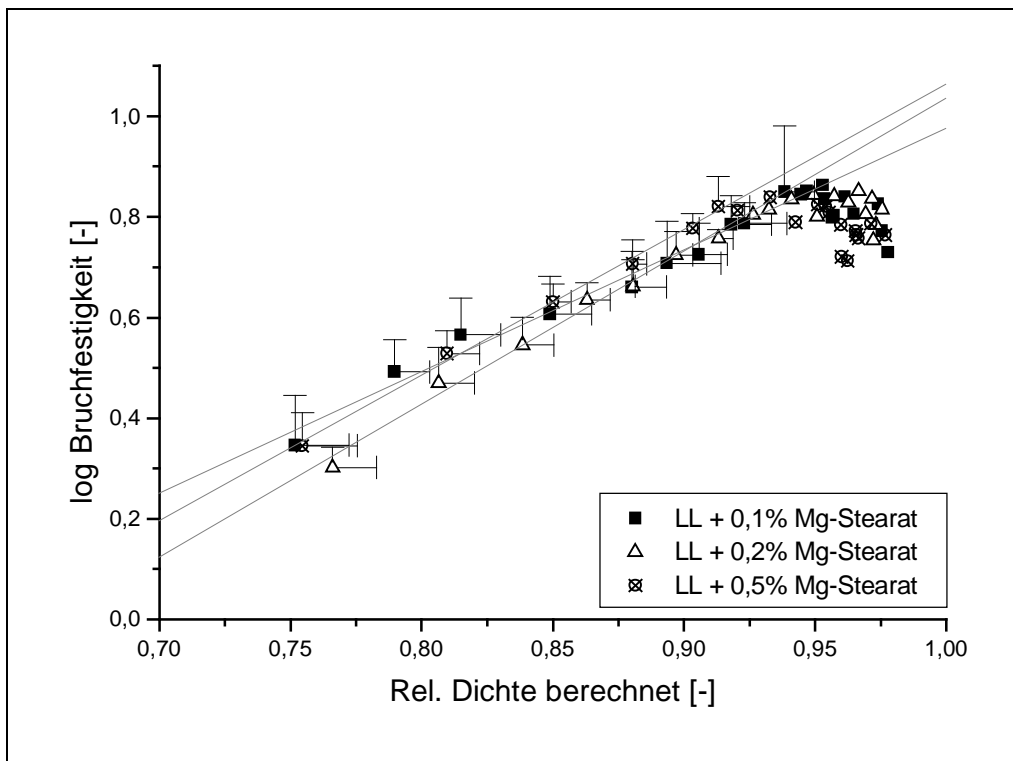


Abbildung 9.9: Beziehung zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit von Lyo-Lactose-Tabletten mit verschiedenen Magnesium-Stearat-Zusätzen

	Steigung b	y-Achsenabschnitt a	Korrelations- koeffizient r
Lactose + 0,1% Mg-St.	7,23821	-6,05973	0,99475
Lactose + 0,2% Mg-St.	6,82409	-5,72396	0,99764
Lactose + 0,5% Mg-St.	7,35524	-6,22902	0,99215
LL + 0,1% Mg-St. (bis 144 MPa; $r = 93,83\%$)	2,41483	-1,43944	0,98868
LL + 0,2% Mg-St. (bis 123 MPa; $r = 91,23\%$)	3,04211	-2,00689	0,99473
LL + 0,5% Mg-St. (bis 123 MPa; $r = 91,31\%$)	2,89451	-1,83085	0,99826

Tabelle 9.3: Geradenparameter der Ausgleichsgeraden aus Abbildung 9.5 bzw. 9.6

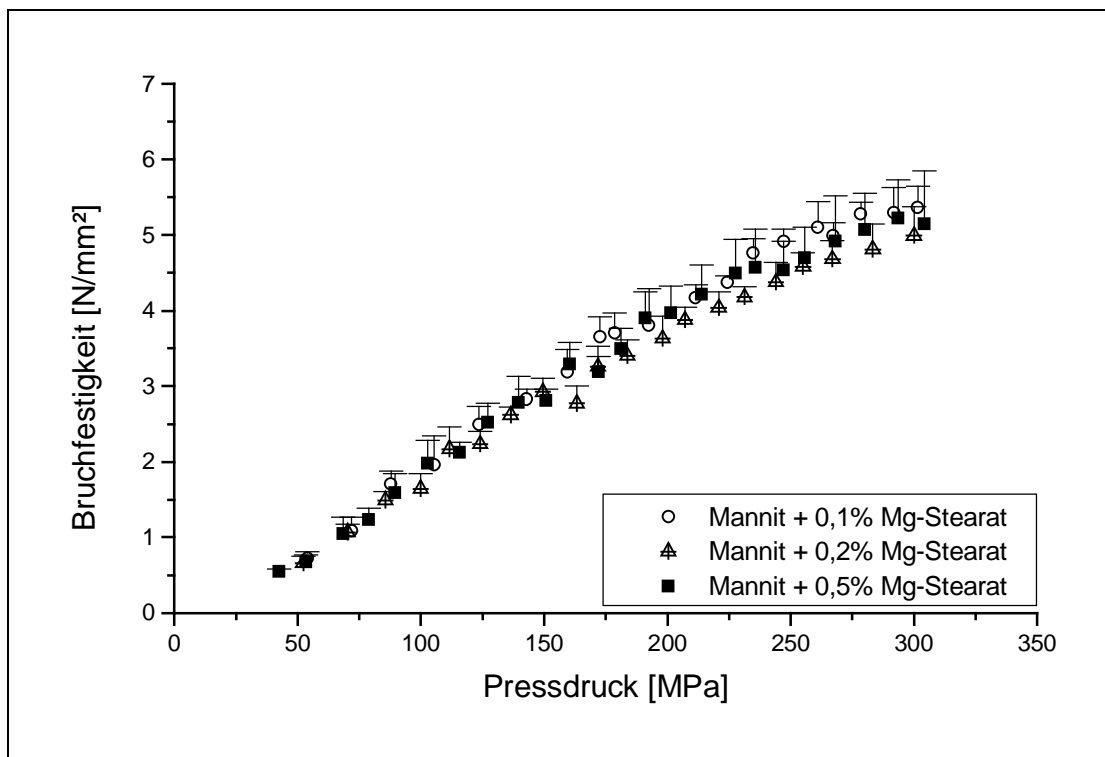


Abbildung 9.10: Einfluss von Magnesium-Stearat auf die Bruchfestigkeit von Tabletten aus Mannit

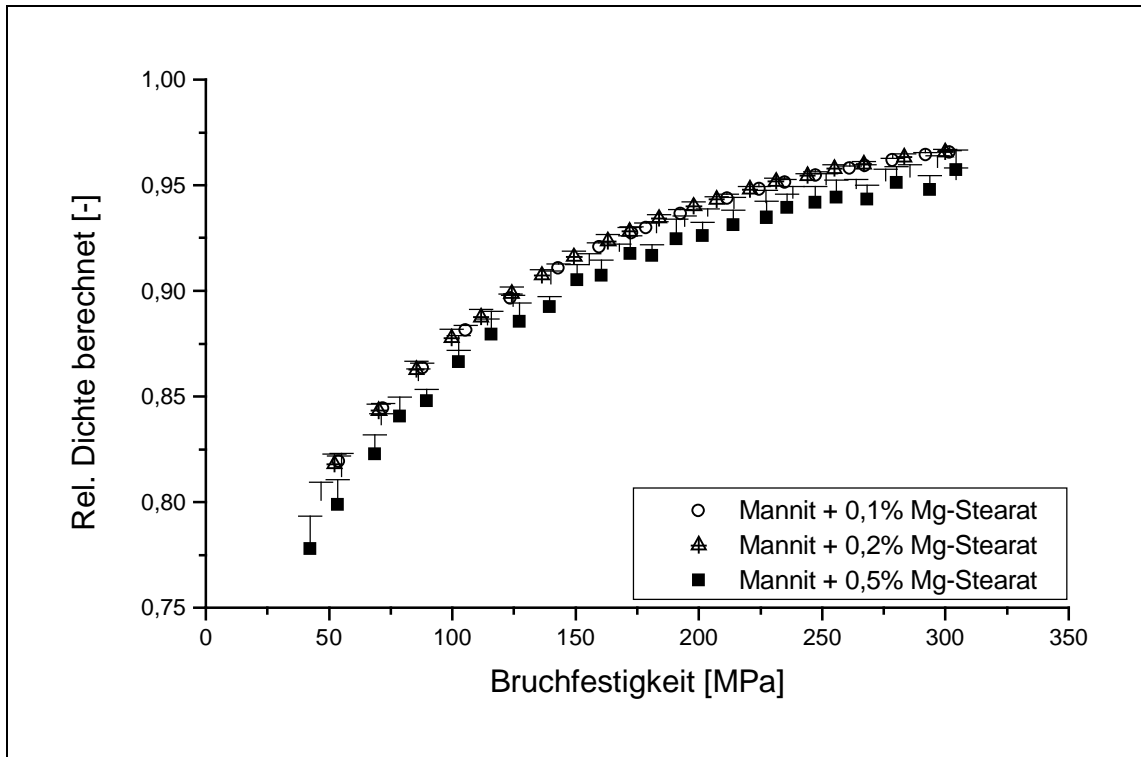


Abbildung 9.11: Einfluss von Magnesium-Stearat auf das Verdichtungsverhalten von Mannit

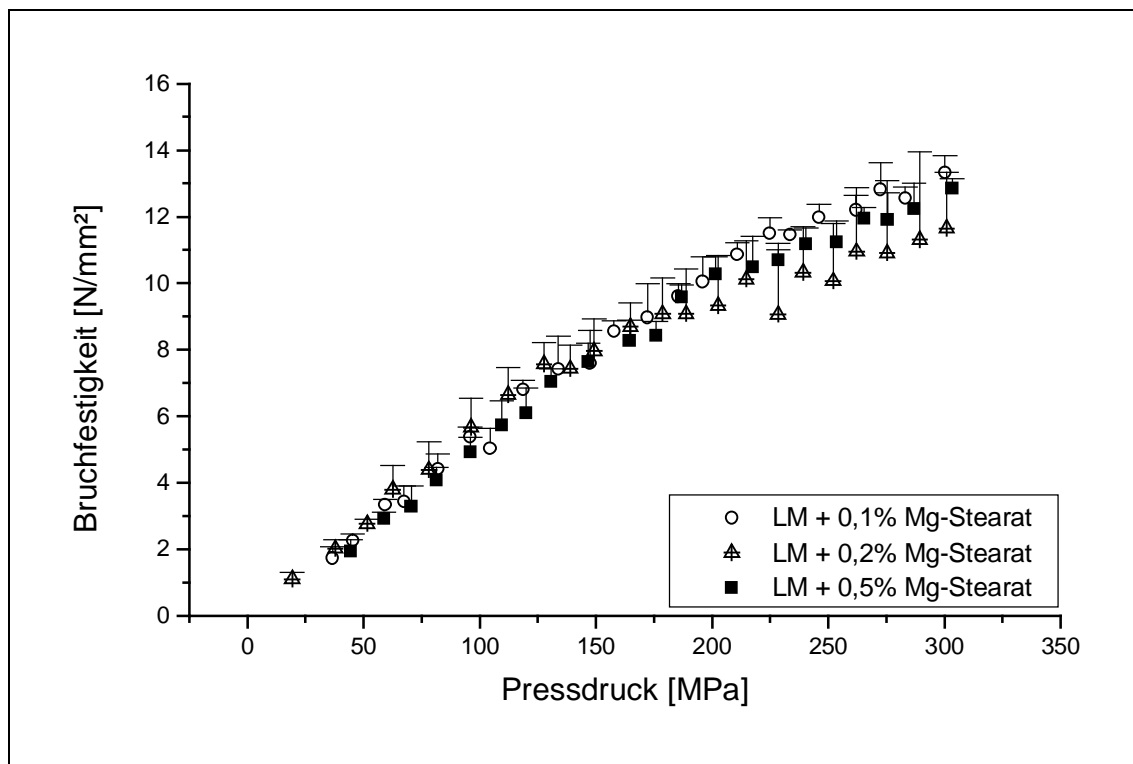


Abbildung 9.12: Einfluss von Magnesium-Stearat auf die Bruchfestigkeit von Tabletten aus Lyo-Mannit

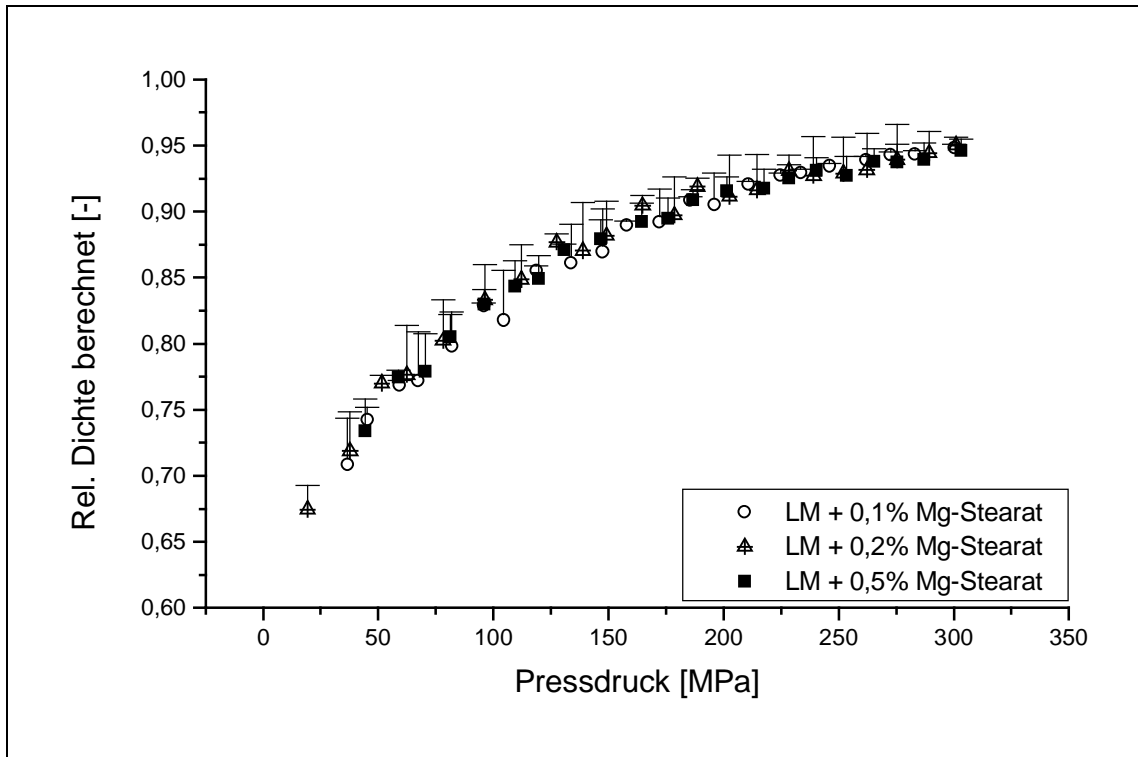


Abbildung 9.13: Einfluss von Magnesium-Stearat auf das Verdichtungsverhalten von Lyo-Mannit

	Anfangsdichte $\Gamma_{r(0)}$ [-]	Enddichte $\Gamma_{r(max)}$ [-]	Verdichtungs- konstante k_D [MPa ⁻¹]
Mannit + 0,1% Mg-St.	71,88 ± 1,22	98,33 ± 0,32	0,00902 ± 0,0006
Mannit + 0,2% Mg-St.	71,80 ± 1,03	98,29 ± 0,34	0,00921 ± 0,0005
Mannit + 0,5% Mg-St.	68,68 ± 1,66	96,57 ± 0,95	0,00987 ± 0,0006
LM + 0,1% Mg-St.	61,75 ± 2,34	96,75 ± 0,94	0,00912 ± 0,001
LM + 0,2% Mg-St.	61,04 ± 4,03	95,59 ± 2,42	0,01039 ± 0,0009
LM + 0,5% Mg-St.	60,96 ± 3,53	96,12 ± 1,28	0,00996 ± 0,0006

Tabelle 9.4: Verdichtungsparameter von Mannit bzw. Lyo-Mannit mit verschiedenen Magnesium-Stearat-Zusätzen (± Standardabweichung)

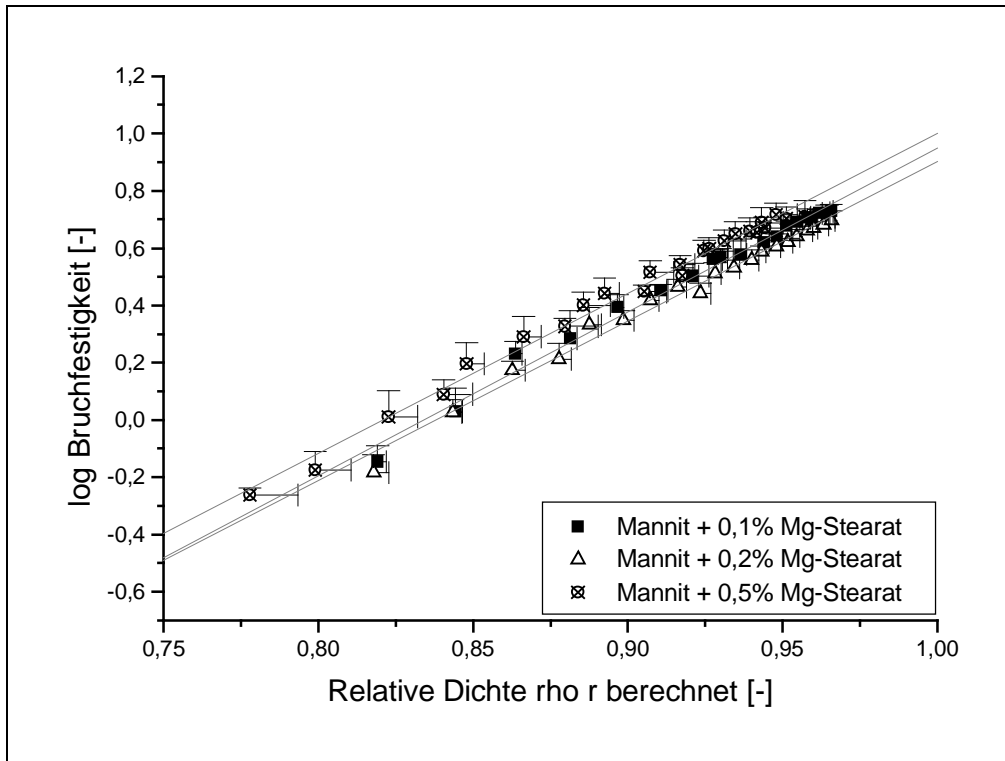


Abbildung 9.14: Beziehung zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit von Tabletten aus Mannit mit verschiedenen Magnesium-Stearat-Zusätzen

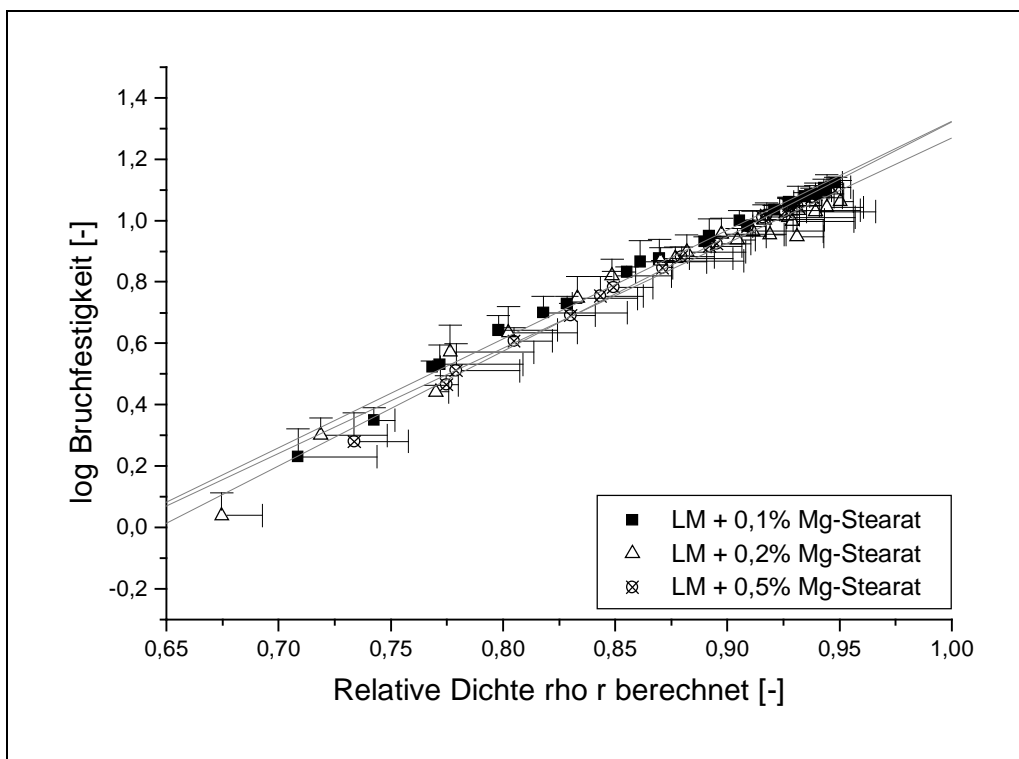


Abbildung 9.15: Beziehung zwischen relativer Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit von Tabletten aus Lyo-Mannit mit verschiedenen Magnesium-Stearat-Zusätzen

	Steigung b	y-Achsenabschnitt a	Korrelationskoeffizient r
Mannit + 0,1% Mg-St.	5,71905	-4,77049	0,99427
Mannit + 0,2% Mg-St.	5,57432	-4,67288	0,99348
Mannit + 0,5% Mg-St.	5,58722	-4,58714	0,99507
LM + 0,1% Mg-St.	3,55107	-2,22916	0,99494
LM + 0,2% Mg-St.	3,42846	-2,16037	0,98434
LM + 0,5% Mg-St.	3,73829	-2,41824	0,99777

Tabelle 9.5: Geradenparameter der Ausgleichsgeraden aus Abbildung 9.14 bzw. 9.15

9.7 Pulvermischungen

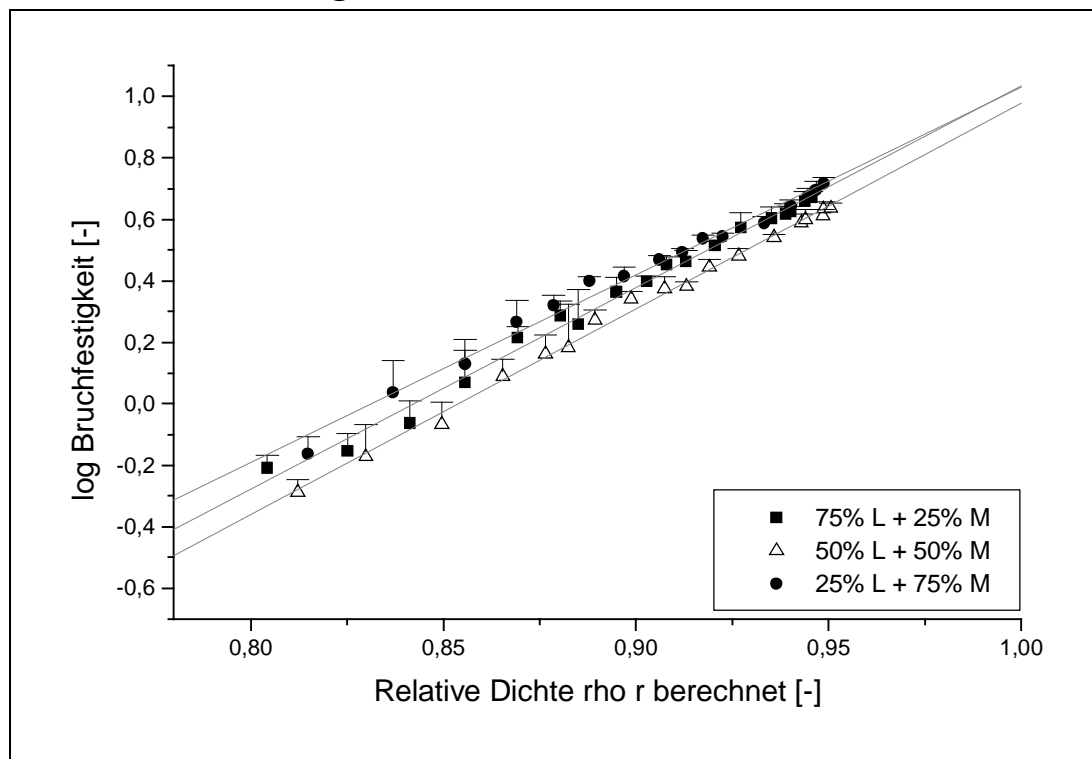


Abbildung 9.16: Beziehung zwischen der relativen Dichte und dem Logarithmus der Bruchfestigkeit von Tabletten aus Mischungen von Lactose und Mannit

9.8 Neuronales Netz

9.8.1 Einzelergebnisse

	Lac	Avicel	Man	Avicel Spreng	Lyo-Mannit	Lyo-Lactose	Lyo-Treh	Lyo-Malt	Pressdruck [MPa]	Porosität [0..1]	BF [N/mm ²]	Zerfallszeit [min]
min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
max	1	1	1	1	1	1	1	1	300	1	200	30
Lac	1	0	0	0	0	0	0	0	52	0,2	0,57	0,43
Lac	1	0	0	0	0	0	0	0	122	0,14	1,37	0,56
Avicel	0	1	0	0	0	0	0	0	56	0,22	7,15	6,21
Avicel	0	1	0	0	0	0	0	0	123	0,08	16,2	16,83
Man	0	0	1	0	0	0	0	0	56	0,19	0,77	0,55
Man	0	0	1	0	0	0	0	0	123	0,11	2,64	1,29
Avi+ Spreng	0	0	0	1	0	0	0	0	43	0,27	5,32	0,5
Avi+ Spreng	0	0	0	1	0	0	0	0	121	0,09	15,78	1,21
Lyo-Mannit	0	0	0	0	1	0	0	0	56	0,23	2,93	0,5
Lyo-Mannit	0	0	0	0	1	0	0	0	124	0,15	6,1	1,09
Lyo-Lactose	0	0	0	0	0	1	0	0	52	0,19	3,39	1,67
Lyo-Lactose	0	0	0	0	0	1	0	0	123	0,09	6,66	1,76
Lyo-treh	0	0	0	0	0	0	1	0	300	0	4,06	4,21
Lyo-malt	0	0	0	0	0	0	0	1	300	0	5,21	3,88
Mix 1a	0	0,5	0	0	0	0	0,5	0	46	0,2	5,12	10,17
Mix 1b	0	0,5	0	0	0	0	0,5	0	120	0,07	13,01	18,83
Mix 7a	0,75	0	0	0	0	0,25	0	0	40	0,23	0,91	3,04
Mix 7b	0,75	0	0	0	0	0,25	0	0	119	0,12	2,7	5,21
Mix 15a	0	0	0	0,75	0	0,25	0	0	41	0,28	4,31	0,25
Mix 15b	0	0	0	0,75	0	0,25	0	0	124	0,09	14,63	6,88
Mix 13a	0	0	0	0,75	0	0	0,25	0	47	0,23	5,45	0,71
Mix 13b	0	0	0	0,75	0	0	0,25	0	120	0,08	14,93	8,17
Mix 6a	0,5	0	0	0	0	0	0	0,5	50	0,21	4,5	2,5
Mix 6b	0,5	0	0	0	0	0	0	0,5	119	0,04	5,39	4,29
Mix 2a	0	0,75	0	0	0	0	0	0,25	48	0,2	6,44	1,46
Mix 2b	0	0,75	0	0	0	0	0	0,25	114	0,07	14,58	16,5
Mix 9a	0	0	0,5	0	0	0	0,5	0	51	0,2	1,81	1,71
Mix 9b	0	0	0,5	0	0	0	0,5	0	118	0,1	3,94	2,33
Mix 8a	0,5	0	0	0	0,5	0	0	0	39	0,16	2,36	1,38
Mix 8b	0,5	0	0	0	0,5	0	0	0	107	0,12	2,94	1
Mix 3a	0	0,5	0	0	0	0,5	0	0	49	0,21	4,83	7,58
Mix 3b	0	0,5	0	0	0	0,5	0	0	117	0,08	11,74	8,33
Mix 10a	0	0	0,75	0	0	0	0	0,25	54	0,2	1,61	0,92
Mix 10b	0	0	0,75	0	0	0	0	0,25	118	0,12	3,44	2,69

Mix 4a	0	0,75	0	0	0,25	0	0	0	48	0,23	3,04	0,71
Mix 4b	0	0,75	0	0	0,25	0	0	0	122	0,08	9,09	1,42
Mix 14a	0	0	0	0,5	0	0	0	0,5	49	0,17	5,94	2,92
Mix 14b	0	0	0	0,5	0	0	0	0,5	119	0,05	12,67	6,71
Mix 5a	0,75	0	0	0	0	0	0,25	0	44	0,22	0,84	0,75
Mix 5b	0,75	0	0	0	0	0	0,25	0	126	0,11	2,73	4,58
Mix 11a	0	0	0,5	0	0	0,5	0	0	45	0,22	2,02	1,71
Mix 11b	0	0	0,5	0	0	0,5	0	0	124	0,18	4,32	2,25
Mix 16a	0	0	0	0,5	0,5	0	0	0	42	0,21	2,56	0,25
Mix 16b	0	0	0	0,5	0,5	0	0	0	119	0,09	6,2	0,38

Tabelle 9.6: Mischungsversuche mit konventionellem Tablettierhilfsstoff und Lyophilisat; Mittelwerte aus n(relative Dichte)=11, n(Bruchfestigkeit)=5 und n(Zerfall)=6

9.8.2 Numerische Struktur des Neuronalen Netzes:

MBNN Netfile

1.0

No of input neurons: 9
 No of hidden neurons: 14
 No of output neurons: 3
 Output error: 0.120524653875724
 activation factor: 0.1

Inputs

name	min	max
Lactose	0	1
Avicel	0	1
Mannit	0	1
Sprengmittel	0	1
Lyo Mannit	0	1
Lyo Lactose	0	1
Lyo Trehalose	0	1
Lyo Maltose	0	1
BF [N/mm ²]	0	16.2

Outputs

name	min	max
Porosität [0..1]	0	0.4
Pressdruck [MPa]	0	300
Zerfallszeit [min]	0	20

1st Layer (inputs to hidden layer)

bias: 13.273187661315
 weights 1 to 9:
 -44.29254 -30.51972 -19.42516 133.428 22.27966 6.253448 -12.23559 -42.15548 16.53601

bias: 11.7499915068751
 weights 1 to 9:
 -22.198 -24.14892 -5.742181 11.53921 32.78967 30.08555 5.175479 -15.57344 -96.09714

bias: -8.32656156794226
 weights 1 to 9:
 -32.2778 2.07448 3.580515 133.625 -14.12223 -78.11674 -1.330739 -21.24447 2.277891

Anhang

bias: -4.63750305132046
weights 1 to 9 :
-28.72398 -16.75365 -9.749997 123.5188 -22.79313 2.885759 -16.85402 -35.42342 20.7886

bias: 10.3030511739314
weights 1 to 9 :
10.04123 -30.11281 17.49217 101.8023 3.895512 -23.90184 -33.54758 -35.12429 9.673548

bias: 38.0254957676711
weights 1 to 9 :
40.03672 16.86476 34.85714 59.78075 7.644701 -14.29895 -41.60836 -64.96735 -56.70517

bias: 4.76130786740644
weights 1 to 9 :
-24.93484 1.150045 -41.12863 81.41465 -19.46283 -52.48111 -17.50994 77.76778 -26.95406

bias: -7.76855195293802
weights 1 to 9 :
32.28482 33.76562 -1.020236 58.73901 5.611176 -66.29852 -31.00601 -39.6875 -19.91907

bias: 2.64009812923356
weights 1 to 9 :
18.11815 -20.8695 0.4789256 14.22428 7.186988 -21.95697 -13.30695 17.66773 -94.41183

bias: -2.21003525619941
weights 1 to 9 :
-2.813467 -34.63311 22.93584 -22.30331 45.8694 18.24548 -3.942577 -25.77596 101.149

bias: 46.3468005215094
weights 1 to 9 :
72.76021 74.93011 57.12256 2.122015 -3.301582 -2.840783 -74.40286 -79.404 -3.340074

bias: -21.7140828672495
weights 1 to 9 :
-41.84012 -72.57636 -10.69599 9.812527 28.02818 45.55803 33.94413 -13.55131 -0.3518917

bias: 71.388877510292
weights 1 to 9 :
5.24749 -66.101 6.493646 147.1393 35.69467 -3.156039 -49.49724 -5.115131 -23.07059

bias: 3.64942792488453
weights 1 to 9 :
-5.253237 28.63924 -21.85188 41.16969 3.540108 -27.13674 -16.35815 -0.3256544 -31.42046

2nd Layer (hidden layer to output)
bias: -14.1096365892605
weights 1 to 14 :
7.148384 16.91346 0.3160078 6.408519 -3.439215 18.67415 4.296185 -19.83232 11.00624 -
33.01278 27.8725 -7.484877 -14.42867 11.47456
bias: 25.6474285489952
weights 1 to 14 :
-7.091031 -25.81302 -7.948246 -1.198641 20.90301 -10.92202 -6.374456 12.04141 -18.22865
20.37568 -48.63275 17.24104 5.157084 -3.409221
bias: 47.1802931282277
weights 1 to 14 :
-32.41312 4.531848 -37.8877 -32.75217 -26.69141 -16.49728 -27.83684 -14.61721 -10.69352
36.59917 14.76982 -14.59137 -43.14965 -7.019973

9.9 *Expertensystem*

9.9.1 Vollständiges Expertensystem

No: 1
Root: 0

Question:
Möchten Sie eine Entwicklung starten oder eine Anleitung erhalten?

Comment:
KEYTEXT "Entwicklung\Anleitung"

Branches:
Key: **e** branch to cell nr. 2
Key: **a** branch to cell nr. 3

No: 2
Root: 1

Question:
choose API

Comment:
KEYTEXT "New drug\already defined drug"

Branches:
Key: **n** branch to cell nr. 9
Key: **d** branch to cell nr. 10

Commandfile:
tablechoosefrom "API", "APIs.txt", "excipients", a\$, b\$, n
loadincomps "incomp.txt", "known"
clearincomps
if b\$ = "newdrug" then
 gotocell 9
else
 concat sect\$, b\$, ":api"
 tablereadvariables "APIs.txt", sect\$
 addtoincomps api.excipients\$, api.backbone\$, api.incomp\$
 gotocell 10
endif

No: 3
Root: 1

Question:
Möchten Sie eine Bedienungsanleitung des Systems oder eine Anleitung wie neue Substanzen oder Eigenschaften eingepflegt werden?

Comment:
KEYTEXT "Bedienungsanleitung\Neue Substanzen bzw. Eigenschaften"

Branches:
Key: **b** branch to cell nr. 4
Key: **n** branch to cell nr. 5

No: 4
Root: 3

Question:
Bedienungsanleitung

Branches:
Key: **n** branch to cell nr. **6**

Commandfile:
rtfload "Bedienungsanleitung.rtf"
rtfview
gotocell 6

No: 5
Root: 3

Question:
Möchten Sie neue Substanzdaten oder Eigenschaften einpflegen?

Comment:
KEYTEXT "Substanzdaten\Eigenschaften"

Branches:
Key: **s** branch to cell nr. **7**
Key: **e** branch to cell nr. **8**

No: 6
Root: 4

Answer:

Commandfile:
gotocell 1

No: 7
Root: 5

Answer:
Anleitung: Neue Substanzdaten

Commandfile:
rtfload "NeueSubstanzen.rtf"
rtfview
gotocell 6

No: 8
Root: 5

Answer:
Anleitung: Neue Eigenschaftsprognosen

Commandfile:
rtfload "NeueEigenschaftsprognosen.rtf"
rtfview
gotocell 6

No: 9
Root: 2

Question:

neue Arzneistoffdaten bei der Entwicklung eingeben

Branches:

Key: n branch to cell nr. 10

Commandfile:

```
askfor "API Name", "Arzneistoff", api.name$
api.fullname$ = api.name$
addtoincomps api.name$, "", ""
askfor "Lyokuchen", "Gibt Arzneistoff alleine einen akzeptablen Lyophilisatkuchen? [ja, nein]",
api.cakeok$
if api.cakeok$ = "ja" then
  askfor "Prozentigkeit der Lösung", "Max. Prozentigkeit der Lösung, die einen Kuchen ergibt [%] z.B.
  10", api.maxpercent
endif
askfor "Wahre Dichte", "Wahre Dichte des Arzneistoffes", api.rtrue
askfor "Restfeuchte", "Restfeuchte in lyophilisiertem Zustand", api.lwatercont
gotocell 10
```

No: 10
Root: 2

Question:

**Entwicklung beginnen
Produktanforderungen**

Branches:

Key: n branch to cell nr. 11

Commandfile:

```
***** Produkthanforderungen *****
tablechoosefrom "Produktprofil", "profile.txt", "excipients", profil.name$, profil.sname$, n
tablereadvariables "profile.txt", profil.sname$
showvariables
if api.dose = 0 then
  askfor "Dosis", "Dosis in mg pro einzeldosierte Arzneiform", api.dose
endif
if profil.sname$ = "newprofile" then
  askfor "Gesamtmasse", "Gesamtmasse in mg pro einzeldosierte Arzneiform", tbl.mass
  askfor "Bruchfestigkeit", "Bruchfestigkeit [N/mm2]", tbl.cs
  askfor "Zerfallszeit", "Zerfallszeit [min]", tbl.desint

endif
tablechoosefrom "Gefriertrocknungsanlage", "freezer.txt", "freezer", freezer.name$,
freezer.shortname$, n
concat sect$, freezer.shortname$, ":freezer"
tablereadvariables "freezer.txt", sect$
gotocell 11
```

No: 11
Root: 10

Question:

Hauptgerüstbildner

Branches:

Key: **n** branch to cell nr. **12**

Commandfile:

```
***** Hauptgerüstbildner *****
if api.cakeok$ = "ja" then
  'Wenn der Arzneistoff selbst schon einen Kuchen ergibt, braucht kein Gerüstbildner zugesetzt zu
  werden excip.fullname$ = "nicht notwendig"
  excip.mass = 0
  excip.present = 0
  sol.drymass = api.dose
  sol.totalmass = sol.drymass / api.maxpercent * 100
  sol.drymasswater = sol.drymass * ( 1 + api.lwatercont / 100 )
  sol.percent = sol.drymass / sol.totalmass * 100
else
  'Arzneistoff gibt keinen Kuchen, ein Gerüstbildner muss zugesetzt werden
  tablechoosefrom "Hauptgerüstbildner", "lyos.txt", "excipients", excip.fullname$, excip.name$, n
  concat sect$, excip.name$, ":excip"
  tablereadvariables "lyos.txt", sect$
  'Inkompatibilitäten checken
  checkincomps excip.name$, excip.backbone$, excip.incomp$

  ' *** Formulierung für Lösung berechnen ***
  excip.mass = api.dose / excip.maxother
  excip.present = 1
  sol.drymass = api.dose + excip.mass
  sol.totalmass = sol.drymass / excip.maxpercent * 100
  sol.drymasswater = api.dose * ( 1 + api.lwatercont / 100 ) + excip.mass * ( 1 + excip.lwatercont / 100 )
  sol.percent = sol.drymass / sol.totalmass * 100
endif

showvariables
if sol.drymasswater > tbl.mass then
  message "Problem", "Lyomasse überschreitet Tablettenmasse. Letztere wird angepasst (erhöht)."
  tbl.mass = sol.drymasswater
endif
cake.dens = sol.drymasswater / sol.totalmass
rtfload "anzusetzende_Lösung.rtf"
rtfvarreplace
rtfview
```

gotocell 12

 No: **12**
 Root: 11

Question:

Auffüllen erforderlich

Branches:

Key: **n** branch to cell nr. **13**

Commandfile:

```
***** Auffüllen erforderlich ? *****
if sol.drymasswater < tbl.mass then
  'Auffüllen notwendig
  message "Massendiskrepanz", "Die Trockenmasse ist kleiner als die angestrebte Tablettenmasse"
  tablechoosefrom "Auffüllen mit", "data1.txt", "auffuellen", secondf.name$, secondf.shortname$, n

  ' *** Auffüllen womit ? ***
  if secondf.shortname$ = "lyo" then
```

* Auffüllen mit Lyo *

```

if api.cakeok$ = "ja" then
  tablechoosefrom "Sek. Gerüstbildner", "lyos.txt", "excipients", excip.fullname$, excip.name$, n
  concat sect$, excip.name$, ":excip"
  tablereadvariables "lyos.txt", sect$
  checkincomps excip.name$, excip.backbone$, excip.incomp$
  addtoincomps excip.name$, excip.backbone$, excip.incomp$
  excip.present = 1
  extern.present = 0
  ext.mass = 0
  ext.amount = 0
  ext.fillername$ = "nicht benötigt"
endif
tablechoosefrom "Schmiermittel", "schmiermittel.txt", "excipients", lub.fullname$, lub.name$, n
concat sect$, lub.name$, ":lub"
tablereadvariables "schmiermittel.txt", sect$

if lub.name$ <> "nolub" then
  checkincomps lub.name$, lub.backbone$, lub.incomp$
  addtoincomps lub.name$, lub.backbone$, lub.incomp$
  askfor "Schmiermittelmenge", "Wieviel Schmiermittel soll zugesetzt werden [%]?", lub.amountperc
  lub.present = 1
else
  lub.present = 0
endif
lub.amount = lub.amountperc / 100
excip.mass = tbl.mass / ( 1 + 0.05 + lub.amount ) - api.dose

sol.drymass = api.dose + excip.mass
sol.totalmass = sol.drymass / excip.maxpercent * 100
sol.drymasswater = sol.drymass * 1.05
sol.percent = sol.drymass / sol.totalmass * 100
desint.amount = 0
desint.mass = 0
desint.name$ = "nicht benötigt"
desint.present = 0
cake.dens = sol.drymasswater / sol.totalmass
rtfload "anzusetzende_Lösung.rtf"
rtfvarreplace
rtfview

else
  * Auffüllen mit externer Phase *
  * Füllstoff
  tablechoosefrom "Füllstoff", "extern.txt", "excipients", ext.fillername$, ext.fillersname$, n
  concat sect$, ext.fillersname$, ":ext"
  tablereadvariables "extern.txt", sect$
  extern.present = 1
  * Sprengmittel
  tablechoosefrom "Sprengmittel", "spreng.txt", "excipients", desint.name$, desint.sname$, n
  concat sect$, desint.sname$, ":des"
  tablereadvariables "spreng.txt", sect$

  if desint.sname$ = "nodesint" then
    desint.amount = 0
    desint.name$ = "nicht verwendet"
    desint.present = 0
  else
    checkincomps desint.name$, desint.backbone$, desint.incomp$

```

```

addtoincomps desint.name$, desint.backbone$, desint.incomp$
askfor "Sprengmittelmenge", "Wieviel Sprengmittel soll eingesetzt werden [%]?", desint.amount
desint.present = 1
endif

```

```

* Schmiermittel

```

```

tablechoosefrom "Schmiermittel", "schmiermittel.txt", "excipients", lub.fullname$, lub.sname$, n
concat sect$, lub.sname$, ":lub"
tablereadvariables "schmiermittel.txt", sect$
if lub.sname$ = "nolub" then
  lub.amount = 0
  lub.fullname$ = "nicht verwendet"
  lub.present = 0
else
  checkincomps lub.name$, lub.backbone$, lub.incomp$
  addtoincomps lub.name$, lub.backbone$, lub.incomp$
  askfor "Schmiermittelmenge", "Wieviel Schmiermittel soll zugesetzt werden [%]?", lub.amount
  lub.present = 1
endif
endif
else
  'kein Auffüllen nötig
endif
lub.mass = tbl.mass * lub.amount / 100
desint.mass = tbl.mass * desint.amount / 100
ext.mass = tbl.mass - sol.drymasswater - lub.mass - desint.mass
excip.amount = excip.mass / tbl.mass * 100
ext.amount = ext.mass / tbl.mass * 100
lyo.amount = sol.drymasswater / tbl.mass * 100
gotocell 13
-----

```

No: 13

Root: 12

Question:

Eigenschaftsberechnung

Branches:

Key: n branch to cell nr. 14

Commandfile:

```

askfor "Eigenschaftsprognose für welche Bruchfestigkeit anstellen", "BF [N/mm²]", BF
tbl.cs = BF

```

```

if extern.present = 1 then
  nnload "lyopress.ann"
  nnclearinputs
  nni = api.amount / 100
  nnsetinput api.annname$, nni
  nni = ext.amount / 100
  nnsetinput ext.annname$, nni
  nni = desint.amount / 100
  nnsetinput "Sprengmittel", nni
  nnsetinput "BF [N/mm²]", BF
  nnggetoutput "Porosität [0..1]", tbl.poros
  tbl.rho = 1 - tbl.poros
  tbl.poros = tbl.poros * 100
  nnggetoutput "Pressdruck [MPa]", tbl.pressure
  nnggetoutput "Zerfallszeit [min]", tdes

```

```

else
if excip.present = 1 then
  mges = api.mass + excip.mass
  form.rhormax = api.lrhomax * api.mass / mges + excip.lrhomax * excip.mass / mges
  form.rhor0 = api.lrho0 * api.mass / mges + excip.lrho0 * excip.mass / mges
  form.kd = api.lkd * api.mass / mges + excip.lkd * excip.mass / mges
  form.a = api.la * api.mass / mges + excip.la * excip.mass / mges
  form.b = api.lb * api.mass / mges + excip.lb * excip.mass / mges
else
  form.rhormax = api.lrhomax
  form.rhor0 = api.lrho0
  form.kd = api.lkd
  form.a = api.la
  form.b = api.lb
endif

rhormax = form.rhormax
rhorn = form.rhor0
kd = neg(form.kd)
a = form.a
b = form.b
rrho = (log(tbl.cs) - a) / b

PD = lgn(1 - (rrho - rhorn) / (rhormax - rhorn)) / kd
if PD > 120 then
  advice.pressure$ = "- Notwendiger Druck übersteigt 120 MPa. Die geforderte Bruchfestigkeit wird
ggf. auch nach Druckerhöhung nicht erreicht werden können !"
else
  advice.pressure$ = ""
endif
tbl.pressure = PD
tbl.rho = rrho
tbl.poros = (1 - tbl.rho) * 100
tbl.csp = 10 ^ (a + b * rhorn)
'Zerfallszeit maximal 130s bei Lyophilisaten sofern kein Schmiermittel zugesetzt wird
tdes = 2.2

if form.rhor0 < .25 then
  concat advice.common$, advice.common$, "- Es könnte Volumenprobleme bei der Matrizenbefüllung
geben"
endif

endif

'Bei Schmiermittelzusatz wird durch die Hydrophobisierung eine Verlängerung der Zerfallszeit bewirkt.
'Bei 0.5% MgSt ist mit einer maximalen Verlängerung um den Faktor 1.6 zu rechnen.
tdeswc = tdes * 1.6

```

gotocell 14

No: 14
Root: 13

Answer:

Generierung des RTF Dokumentes

Commandfile:

tbl.realmass = sol.drymasswater + ext.mass + desint.mass + lub.mass

```

returnincomps incomp$
if incomp$ = "" then
  incomp$ = "Keine Inkompatibilitäten gefunden"
endif

if extern.present = 1 then
  rtfload "FormulierungTHS.rtf"
  clearDiagram
  diagram "Eigenschaften in Abh. von BF", "BF [N/mm²]", 0, 20, 2, "Pressdruck [MPa]", 0, 300, 50
  ngraph "PD [MPa]", "BF [N/mm²]", "", 1, "Pressdruck [MPa]", 1, 1
  rtfFindright "PDDiagramm"
  rtfreplace "PDDiagramm", ""
  clipDiagram
  rtfpaste
  rtfnl

  clearDiagram
  diagram "Eigenschaften in Abh. von BF", "BF [N/mm²]", 0, 20, 2, "Porosität [0..1]", 0, 0.4, .2
  ngraph "Porosität", "BF [N/mm²]", "", 1, "Porosität [0..1]", 1, 1
  rtfFindright "PorosDiagramm"
  rtfreplace "PorosDiagramm", ""
  clipDiagram
  rtfpaste
  rtfnl

  clearDiagram
  diagram "Eigenschaften in Abh. von BF", "BF [N/mm²]", 0, 20, 2, "Zerfallszeit [min]", 0, 20, 5
  ngraph "Zerfall", "BF [N/mm²]", "", 1, "Zerfallszeit [min]", 1, 1
  rtfFindright "tzDiagramm"
  rtfreplace "tzDiagramm", ""
  clipDiagram
  rtfpaste
  rtfnl

else
  rtfload "Formulierung.rtf"

  ' ***** rho r / P Diagramm *****
  clearDiagram
  diagram "Pressdruck / Dichteprofil", "Pressdruck [MPa]", 0, 300, 50, "relative Dichte [-]", 0, 1, .1
  kd = neg(form.kd)
  rhorn = form.rhorn0
  rhormax = form.rhormax
  rhorformula$ = "( 1 - exp( P * kd ) ) * ( rhormax - rhorn ) + rhorn"
  graph "nur bis 120 MPa", rhorformula$, "P", 1, 1

  rtfFindright "RHOPDiagramm"
  rtfreplace "RHOPDiagramm", ""
  clipDiagram
  rtfpaste
  rtfnl

  '***** B / rhor Diagramm *****
  clearDiagram
  diagram "Bruchfestigkeits / Dichteprofil", "relative Dichte [-]", 0, 1, .1, "log(Bruchfestigkeit [N/mm²])", -
  2, 2, .2
  a = form.a
  b = form.b
  logbformula$ = "a + b * rho"

```

```
graph "", logbformula$, "rho", 1, 1
```

```
rtffindright "BRHODiagramm"
rtfreplace "BRHODiagramm", ""
clipdiagram
rtfpaste
rtfnl
```

```
'tbl.rho = ( log(tbl.cs) - ext.a ) / b
```

```
'tbl.poros = ( 1 - tbl.rho ) * 100
```

```
'tbl.pressure = lgn(1 - ( tbl.rho - rhorn ) / ( rhormax - rhorn ) ) / kd
endif
```

```
rtfvarreplace
```

```
rtfview
```

```
END
```

9.9.2 Anleitungen zum System

9.9.2.1 Ziel

Das Expertensystem leitet Sie bei der Entwicklung von Formulierungen an, die als Tablette in den Handel kommen und einen lyophilisierten Arzneistoff enthalten sollen.

9.9.2.2 Handhabung

Um eine Rezeptur entwickeln zu können, benötigt das Programm einige Angaben. Diese können entweder einer bereits angelegten Datenbank entstammen (z.B. Daten zu den Hilfsstoffeigenschaften) oder sie sind vom Benutzer einzugeben, wie dies bei Arzneistoffname und Dosis der Fall sein kann.

Weiterhin erfordert das Programm an einigen Stellen Entscheidungen vom Benutzer, so z.B. ob eine Entwicklung gestartet oder eine Anleitung wie diese angezeigt werden soll. Ebenso sind Entscheidungen zu treffen, ob beispielsweise entdeckte Inkompatibilitäten übergangen werden oder die Auswahl eines anderen Hilfsstoffes zur Folge haben sollen.

Das Programm übernimmt auch einen Großteil der notwendigen Massenberechnungen. Bei einigen Massen wie z.B. bei Schmier- und Sprengmittel kann der Benutzer allerdings selber entscheiden, ob und in welcher Menge diese Mittel einzusetzen sind.

9.9.2.3 Umsetzung

Nach dem Programmstart und Laden der gewünschten Datenbank (Lyopress.xps) wird zunächst abgefragt, ob der Benutzer eine Entwicklung starten oder eine Anleitung einsehen möchte. Wählt er die Anleitungen, so kann er in weiteren Schritten zwischen der Bedienungsanleitung, einer Anleitung zum Erstellen neuer Eigenschaftsprognosen und einer Anleitung zum Eingeben neuer Substanzeigenschaften wählen.

Arzneistoffauswahl

Wird die Entwicklung gestartet, so wird zunächst nach dem Arzneistoff (API) gefragt. Hier kann entweder ein bereits in einer Datenbank (apis.txt) hinterlegter Arzneistoff ausgewählt oder ein neuer Arzneistoff eingegeben werden.

Im letzteren Fall sind mindestens folgende Daten parat zu halten:

Arzneistoffname

Gibt der Arzneistoff alleine einen akzeptablen Lyophilisatkuchen? Im Zweifelsfalle wird man hier "nein" eingeben

die maximale Prozentigkeit, der Lösung, die noch einen Kuchen ergibt. Bei vielen Substanzen ist man mit 10% auf der sicheren Seite, einige Substanzen erlauben jedoch bisweilen nur 2%.

Produktanforderungen

Als nächstes ist das Produkthanforderungsprofil auszuwählen. Hierunter versteht man die Ansammlungen der Angaben, über die das Endprodukt charakterisiert sein soll; so z.B. die Gesamtmasse der Tablette, gewünschte Bruchfestigkeit oder Zerfallszeit etc. Auch hier kann zwischen bereits hinterlegten Profilen gewählt oder ein neues eingegeben werden, wenn hierfür die Gesamtmasse die gewünschte Bruchfestigkeit und die gewünschte Zerfallszeit bereitgehalten werden.

Nun kann das Programm mit der Rezeptentwicklung beginnen:

Hauptgerüstbildner

Ergibt der Arzneistoff alleine keinen hinreichend mechanisch stabilen Lyophilisatkuchen, so ist ein Gerüstbildner zuzusetzen, andernfalls kann der Arzneistoff ohne weiteren Zusatz lyophilisiert werden. Die Auswahl des Gerüstbildners trifft der Benutzer, die Masse wird vom Programm aufgrund der hinterlegten Hilfsstoffdaten (wieviel weiteren (=Arznei)Stoff kann der Hauptgerüstbildner aufnehmen, ohne dass der Kuchen kollabiert?) berechnet.

Ein so hergestelltes Lyophilisat wird je nach verwendetem Gerüstbildner einen gewissen Restfeuchtegehalt aufweisen, der in der Massenbilanz zu berücksichtigen ist. Diese Restfeuchte wird ebenfalls berechnet.

Eine erste Formulierung zum Ansetzen der Lyophilisationslösung wird angezeigt.

Auffüllen

Als nächstes wird die Lyophilisatmasse mit der Sollmasse der zu entwickelnden Tablette verglichen. In dem wenigsten Fällen wird diese genau getroffen werden. Liegt die Lyophilisatmasse über der Tabletten Sollmasse, wird letztere entsprechend angepasst. Liegt sie darunter, so ist die Formulierung mit weiteren Hilfsstoffen aufzufüllen. Dies kann entweder mit einem inerten lyophilisierbaren Stoff geschehen und ergibt hinterher ein sehr hochvolumiges aber gut zu verdichtendes Pulver mit hervorragenden Bruchfestigkeiten schon bei kleinen Presskräften.

Das Auffüllen kann aber auch mit einem üblichen Tablettierhilfsstoff ("externe Phase") geschehen. In diesem Falle entsteht ein vergleichsweise gut fließendes, niedrigvoluminöses Pulver, das sich gemeinhin gut in dem zur Verfügung stehenden maximalen Matrizenfüllvolumen unterbringen lässt. Ein weiterer Vorteil sind die geringeren Produktionskosten in Verbindung mit einer rascheren Herstellung. Nachteilig könnte hierbei die geringere Bruchfestigkeit in Verbindung mit einem vergleichsweise langen Zerfall auftreten. Ein Sprengmittelzusatz könnte hilfreich sein.

Die Entscheidung, wie eine Massendiskrepanz aufgefüllt werden soll, bleibt dem Benutzer überlassen. Auch die Frage, ob und wieviel Spreng- und Schmiermittel zugesetzt werden sollen, beantwortet der Benutzer.

Nach jeder Hilfsstoffauswahl werden eventuelle Inkompatibilitäten automatisch abgeglichen und es erfolgt ggf. eine Mitteilung an den Benutzer, der dann über Verwerfen oder Akzeptieren der Inkompatibilität entscheidet. Im letzten Fall kann der Benutzer einen neuen Hilfsstoff auswählen.

Eigenschaftsberechnungen

Die Eigenschaften des Endproduktes werden ermittelt. Dies erfolgt entweder über hinterlegte Regeln und Formeln in den Fällen, wo lediglich Lyophilisate verpresst werden. Werden Lyophilisate mit konventionellen Hilfsstoffen der Tablettierung gemischt und verpresst, so erfolgt die Prognose mittels eines Neuronales Netzes.

Ausgabe der Formulierung

Die so erstellte Formulierung wird nach Art, Menge und Funktion der Stoffe aufgelistet, Herstellungsanweisungen werden ebenso wie allgemeine und spezielle Hinweise gegeben. Diese Angaben werden ergänzt durch die Eigenschaftsprognosen der fertigen Formulierung und Diagramme, die insbesondere die Verdichtung, die Bruchfestigkeit und ggf. den Zerfall in Abhängigkeit vom Druck darstellen.

Um sich mit der Funktionsweise vertraut zu machen, empfehlen wir, eine Entwicklung mit bereits hinterlegten Substanzen durchzuführen, z.B.:

API Lysozym
 Produktanforderung: IR 150mg
 Dosis 15mg
 auffüllen mit Lyophilisat
 und zwar mit Granulac 140
 geforderte Bruchfestigkeit 3N/mm²

Alternativ:

API Lysozym
 Produktanforderung: IR 150mg
 Dosis 15mg
 auffüllen mit externer Phase
 und zwar mit Mannitol
 geforderte Bruchfestigkeit 3N/mm²

9.9.3 Eingeben neuer Substanzdaten

Hier ist zu unterscheiden zwischen dem *Anlegen einer neuen Substanz* und dem *Erweitern bisheriger Substanzdaten* um eine neue Eigenschaft. In beiden Fällen sind jedoch folgende Dateien betroffen:

Substanzklasse	Datei
• Arzneistoffe	api.txt
• Gerüstbildner für die Lyophilisation	lyo.txt
• Tablettierfüllstoffe	extern.txt
• Schmiermittel	schmiermittel.txt
• Sprengmittel	spreng.txt
sowie	
• Gefriertrocknungsanlagen	freezer.txt

Anlegen einer neuen Substanz

Eine neue Substanz (oder auch ein Gefriertrockner) wird über die charakteristischen Eigenschaften der Substanzklasse definiert. Daher kann eine bereits angelegte Substanz als Vorlage herangezogen werden. Diese wird kopiert und am Dateiende angefügt. Schließlich werden lediglich die bei alter und neuer Substanz unterschiedlichen Eigenschaftswerte geändert und eine eindeutige Sektionskennung (diese steht vor den eigentlichen Eigenschaftsdefinitionen in eckigen Klammern und trägt die Endung ".DATA") vergeben.

Diese Sektionskennung ist anschließend noch am Textanfang in der Auswahlsektion (ebenfalls in eckigen Klammern; allerdings mit der Endung ".CHOICES") als auswählbares Element hinzuzufügen.

Beispielhaft soll eine neue fiktive Gefriertrocknungsanlage "SuperLyo der Firma Lyostar" definiert werden. Diese erhält die gleichen Eigenschaften wie die bisherige Gefriertrocknungsanlage, es werden jedoch z.T. unterschiedliche Eigenschaftswerte vergeben, da sich beide Anlagen hinsichtlich Bezeichnung, max. Vakuum, minimaler Einfriertemperatur und Standarddauer der Sekundärtrocknung unterscheiden. Die sich ergebenden Änderungen werden folgendermaßen dargestellt:

normal: bisheriger Text

kursiv: kopierter Text

unterstrichen: geänderte Eigenschaftswerte oder hinzugefügter Text

[freezer.CHOICES]

Christ Delta 1-20 KD, Delta120KD

Lyostar SuperLyo 123, SuperLyo

[Delta120KD.DATA]

shortname\$ = Delta120KD

brandname\$ = Christ Delta 1-20 KD

mintemp = -40
maxvac = 0.04
stdfreezetemp = -40
stdfreezepress = 1013
stdfreezetime = 7
stdprimarytemp = -10
stdprimarypress = 0.25
stdprimarytime = 18
stdsectemp = 20
stdsecpres = 0.04
stdsectime = 18
stdstartingtime\$ = Gefriertrocknung um 12-16 Uhr starten. Ende dann zwei Tage später morgens zwischen 7 und 11 Uhr.

[SuperLyo.DATA]
shortname\$ = SuperLyo
brandname\$ = Lyostar SuperLyo 123
mintemp = -70
maxvac = 0.01
stdfreezetemp = -40
stdfreezepress = 1013
stdfreezetime = 7
stdprimarytemp = -10
stdprimarypress = 0.25
stdprimarytime = 18
stdsectemp = 20
stdsecpres = 0.01
stdsectime = 10
stdstartingtime\$ = Gefriertrocknung um 8-10 Uhr starten. Ende dann einen Tag später zwischen 14 und 16 Uhr.

Erweitern bisheriger Substanzdaten

Sollen zu Substanzen oder Verfahren weitere Eigenschaften hinzugefügt werden, so sind lediglich in der korrespondierenden Datei diese Eigenschaften zu benennen und die betreffenden Eigenschaftswerte zu setzen. Dies sollte bei allen Substanzen oder Verfahren der gleichen Klasse einheitlich erfolgen.

Obiges Beispiel soll noch einmal herangezogen werden, um die definierten Gefriertrockner um zwei Eigenschaften zu erweitern: Beladungsrichtung und Hersteller. Es gelten die gleichen Farbcodes wie oben. Damit ergibt sich:

[freezer.CHOICES]
Christ Delta 1-20 KD, Delta120KD
Lyostar SuperLyo 123, SuperLyo

[Delta120KD.DATA]
shortname\$ = Delta120KD
brandname\$ = Christ Delta 1-20 KD
hersteller\$ = Christ, Osterode
beladungsart\$ = toploader
mintemp = -40
maxvac = 0.04
stdfreezetemp = -40
stdfreezepress = 1013
stdfreezetime = 7
stdprimarytemp = -10
stdprimarypress = 0.25
stdprimarytime = 18
stdsectemp = 20
stdsecpres = 0.04

stdsectime = 18
 stdstartingtime\$ = Gefriertrocknung um 12-16 Uhr starten. Ende dann zwei Tage später morgens zwischen 7 und 11 Uhr.

[SuperLyo.DATA]
 shortname\$ = SuperLyo
 brandname\$ = Lyostar SuperLyo 123
 hersteller\$ = Lyostar, Hierdorf
 beladungsart\$ = frontloader
 mintemp = -70
 maxvac = 0.01
 stdfreezetemp = -40
 stdfreezepress = 1013
 stdfreezetime = 7
 stdprimarytemp = -10
 stdprimarypress = 0.25
 stdprimarytime = 18
 stdsectemp = 20
 stdsecpress = 0.01
 stdsectime = 10
 stdstartingtime\$ = Gefriertrocknung um 8-10 Uhr starten. Ende dann einen Tag später zwischen 14 und 16 Uhr.

9.9.4 Erstellen neuer Eigenschaftsprognosen

Neue Prognosen von Eigenschaften können recht einfach erstellt werden, wenn folgendem Schema gefolgt wird:

1. Formel für die Eigenschaftsprognose aufstellen
2. Kontrollieren, ob alle Variablen, die in dieser Formel vorkommen auch irgendwann im Programmablauf belegt werden. Dies kann der Fall sein durch
 - * Direkte Eingabe durch den Benutzer infolge eines ASKFOR... Befehls
 - * Laden eines Eigenschaftswertes aus einer Datei infolge eines READVARIABLES... oder TABLEADVARIABLES... Befehls.
 Entsprechende Eigenschaften sollten für die einzulesenden Datensätze (Substanzen oder Verfahren) definiert sein.
 - * Zuweisung über eine andere Variable oder Formel
3. Abklären, ob alle obigen Variablen auch unter allen Umständen gesetzt werden. Dies kann z.B. bei (verschachtelten) IF... Bedingungen bisweilen vergessen worden sein und wäre dann nachzuholen.
4. Die Prognoseformel an einer geeigneten Stelle in den Programmablauf einfügen
5. Falls das Ergebnis nicht nur als Zwischenwert dienen sondern auch zur Ausgabe gebracht werden soll, so ist im Ausgabe-Template (eine RTF-Datei) ein zugehöriges Ausgabefeld anzulegen (die Variablenbezeichnung in eckigen Klammern an der vorgesehenen Stelle eingeben).

9.9.5 Beispieldurchläufe

9.9.5.1 Beispiel 1:

Anzusetzende Lösung (angenommen der Arzneistoff wird alleine lyophilisiert)

Rezeptur:

1	Arzneistoff	Lyozym	26 mg
2	Gerüstbildner		0 mg
3	Lösungsmittel	Aqua	ad 260 mg

Die Masse des Gerüstbildners ergibt sich aus seinem substanzspezifischen maximalen

Beimischungsanteil

Eigenschaften

Dies entspricht einer insgesamt 10%igen Lösung.

Es ergeben sich nach der Gefriertrocknung:

Kuchenmasse inklusive Restfeuchte etwa	28.47 mg.
Kuchendichte etwa	0.11 g/ml.

9.9.5.2 Beispiel 2:

Anzusetzende Lösung (angenommen der Arzneistoff braucht noch einen Zusatz an Hilfsstoff)

Rezeptur

1	Arzneistoff	Lysozym	26 mg
2	Gerüstbildner	Granulac G140	116.18 mg
3	Lösungsmittel	Aqua	ad 1421.8 mg

Die Masse des Gerüstbildners ergibt sich aus seinem substanzspezifischen maximalen Beimischungsanteil

Eigenschaften

Dies entspricht einer insgesamt 10%igen Lösung.

Es ergeben sich nach der Gefriertrocknung:

Kuchenmasse inklusive Restfeuchte etwa	149.29 mg.
Kuchendichte etwa	0.1 g/ml

9.9.5.3 Beispiel 3:

Fertige Formulierung (angenommen das Lyophilisat kann ohne weiteren Hilfsstoff verpresst werden)

Rezeptur (anzusetzende Lösung)

1	Arzneistoff	Lysozym	26 mg
2	Gerüstbildner	Granulac G140	116.18 mg
3	Lösungsmittel	Aqua	ad 1421.8 mg

Herstellung

1+2 unter Rühren in 3 vollständig lösen und anschließend schwebstofffrei filtrieren

Eigenschaften

Dies entspricht einer insgesamt 10%igen Lösung.

Es ergeben sich nach der Gefriertrocknung:

Kuchenmasse inklusive Restfeuchte etwa	149.29 mg.
Kuchendichte etwa	0.1 g/ml

Bedingungen der Gefriertrocknung

Einfrieren 7h, -40°C, 1013mbar

Primärtrocknung 18, -10°C, 0.25mbar

Sekundärtrocknung 18, 20°C, 0.04mbar

Gefriertrocknung um 12-16 Uhr starten. Ende zwei Tage später morgens zwischen 7 und 11 Uhr.

Weiterverarbeitung des Lyophilisates zu "Granulat"

Zerkleinerungsgerät: Granulator Typ Frewitt, Siebmaschenweite 800µm

Zügiges Arbeiten in trockener Umgebung ist anzuraten!

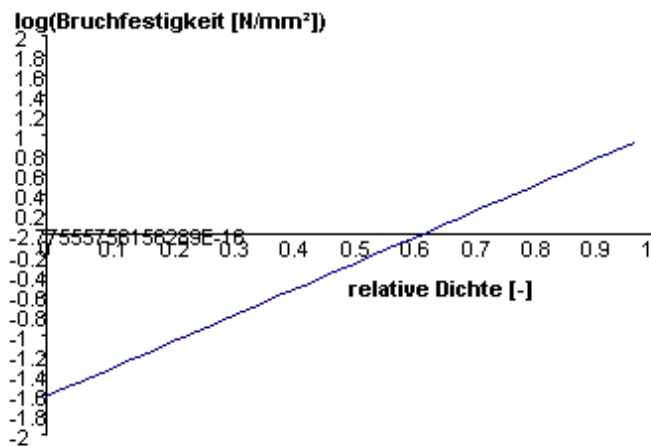
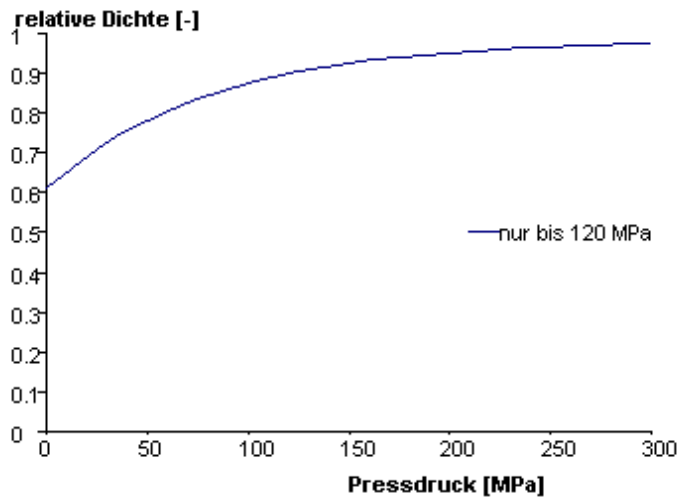
Anschließend ist das Produkt sofort weiter zu Tabletten zu verarbeiten.

Die Tabletten sind in abgeschlossenen Gefäßen unter Trockenmittel zu lagern und eine zeitabhängige Verminderung der physikalischen Stabilität ist zu erwarten.

Rezeptur

1	Lyophilisat	s. oben	149.29 mg	
2	Ext. Füllstoff	nicht benötigt	0.7 mg	0.5 %
3	Sprengmittel	nicht benötigt	0 mg	0 %
4	Schmiermittel	Magnesiumstearat	0.01 mg	0 %
			150 mg	

Eigenschaften



Bruchfestigkeit (gefordert)	3 N/mm ²
relative Dichte	0.8
rh ₀	0.61
rh _{max}	0.984
kD	0.0124
a	-1.62
b	2.62
notwendiger Pressdruck	57.4 MPa
zugehörige Porosität	20 %
Zerfallszeit	< 2.2 min
Zerfallszeit (worst case durch 0.5%Schmiermittel)	< 3.5 min

Hinweise

- Die Masse des evtl. vorhandenen Gerüstbildners ergibt sich aus seinem substanzspezifischen maximalen Beimischungsanteil
- Die angegebenen Eigenschaftsprognosen sind ca. Werte.
- Gefriertrocknung um 12-16 Uhr starten. Ende zwei Tage später morgens zwischen 7 und 11 Uhr.

Inkompatibilitäten

Keine Inkompatibilitäten gefunden.

9.9.5.4 Beispiel 4:**Fertige Formulierung (angenommen das Lyophilisat wird mit einem Hilfsstoff verpresst)****Rezeptur (anzusetzende Lösung)**

1	Arzneistoff	Lysozym	26 mg
2	Gerüstbildner		0 mg
3	Lösungsmittel	Aqua	ad 260 mg

Herstellung

1+2 unter Rühren in 3 vollständig lösen und anschließend schwebstofffrei filtrieren

Eigenschaften

Dies entspricht einer insgesamt 10%igen Lösung.

Es ergeben sich nach der Gefriertrocknung:

Kuchenmasse inklusive Restfeuchte etwa	28.47 mg.
Kuchendichte etwa	0.11 g/ml.

Bedingungen der Gefriertrocknung

Einfrieren 7h, -40°C, 1013mbar

Primärtrocknung 18, -10°C, 0.25mbar

Sekundärtrocknung 18, 20°C, 0.04mbar

Gefriertrocknung um 12-16 Uhr starten. Ende zwei Tage später morgens zwischen 7 und 11 Uhr.

Weiterverarbeitung des Lyophilisates zu "Granulat"

Zerkleinerungsgerät: Granulator Typ Frewitt, Siebmaschenweite 800µm

Zügiges Arbeiten in trockener Umgebung ist anzuraten!

Anschließend ist das Produkt sofort weiter zu Tabletten zu verarbeiten.

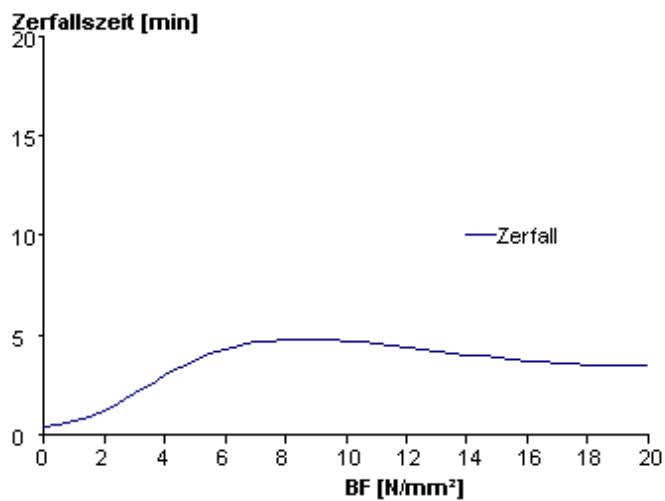
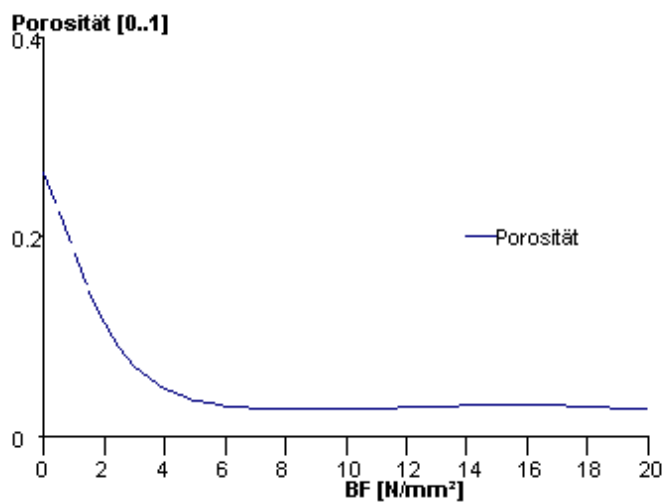
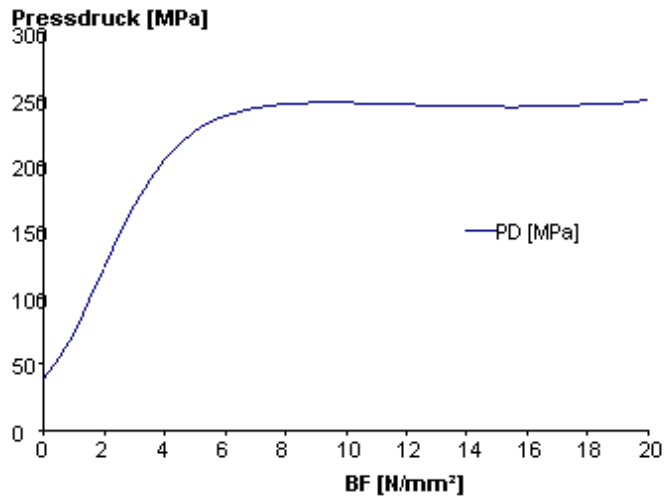
Die Tabletten sind in abgeschlossenen Gefäßen unter Trockenmittel zu lagern und eine zeitabhängige Verminderung der physikalischen Stabilität ist zu erwarten.

Rezeptur (Tabletten)

1	Lyophilisat	s. oben	28.47 mg	19 %
2	Ext. Füllstoff	Granulac 140	120.78 mg	80.5 %
3	Sprengmittel	nicht verwendet	0 mg	0 %
4	Schmiermittel	Magnesiumstearat	0.75 mg	0.5 %
			150 mg	

Eigenschaften

Bruchfestigkeit (gefordert)	3 N/mm ²
notwendiger Pressdruck	170.5 MPa
relative Dichte	0.93
Porosität	7 %
Zerfallszeit	< 2 min
Zerfallszeit (worst case durch 0.5% Schmiermittel)	< 3.2 min



Hinweise

- Die angegebenen Eigenschaftsprognosen sind ca. Werte und entstammen einem Neuronalen Netz.
- Gefriertrocknung um 12-16 Uhr starten. Ende dann zwei Tage später morgens zwischen 7 und 11 Uhr.

Inkompatibilitäten

Keine Inkompatibilitäten gefunden.

10 Literaturverzeichnis

- M. Adler und G. Lee:** "Stability and surface activity of lactate dehydrogenase in spray-dried trehalose", *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) Nr. 2, S. 199-208.
- S. D. Allison, M. C. Manning, T. W. Randolph, K. Middleton, A. Davis und J. F. Carpenter:** "Optimization of storage stability of lyophilized actin using combinations of disaccharides and dextran", *J. Pharm. Sci.* 89 (2000) Nr. 2, S. 199-214.
- N. A. Armstrong, G. E. Reier und D. A. Wadke,** "Mannitol", In: *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (A. Wade und P. J. Weller, Hrsg.), 2. Aufl., The Pharmaceutical Press, London 1994, S. 294.
- L. N. Bell, M. J. Hageman und L. M. Muraoka:** "Thermally induced denaturation of lyophilized bovine somatotropin and lysozyme as impacted by moisture and excipients", *J. Pharm. Sci.* 84 (1995) Nr. 6, S. 707-712.
- R. G. Berger und A. Hahn:** "In-vitro-Test von Sättigungscomprimaten", *DAZ* 143 (2003) Nr. 35, S. 50-56.
- D. Blattner, M. Kolb und H. Leuenberger:** "Percolation theory and compactibility of binary powder systems", *Pharm. Res.* 7 (1990) Nr. 2, S. 113-117.
- J. M. Bultmann:** "Wissensbasierte Entwicklung von Tabletten aus Granulaten", *Dissertation Universität Heidelberg* (1998), S. 166-168.
- J. M. Bultmann:** "Software MAX", <http://www.jmbnet.de/MAXde.html> (2004a).
- J. M. Bultmann:** "Software ANNe", http://www.jmbnet.de/ANNe_de.html (2004b).
- J. M. Bultmann, S. Schmitt und F. C. Lintz:** "Use of the self learning expert system "AXS" in roller compaction troubleshooting", *4th World Meeting APV/APGI, Florenz* (2002).
- A. Burger:** "DTA und DSC: Grundlagen, Methodik und Anwendung", *Pharmazie in unserer Zeit* 11 (1982) Nr. 6, S. 177-189.
- J. F. Carpenter, M. J. Pikal, B. S. Chang und T. W. Randolph:** "Rational design of stable lyophilized protein formulations: Some practical advice", *Pharm. Res.* 14 (1997) Nr. 8, S. 969-975.

- J. F. Carpenter, S. J. Prestrelski und A. Dong:** "Application of infrared spectroscopy to development of stable lyophilized protein formulations", *Eur. J. Biopharm.* 45 (1998), S. 231-238.
- J. T. Carstensen, J. Geoffrey und C. Dellamonica:** "Compression characteristics of binary mixtures", *Powder Technol.* 62 (1990) Nr. 2, S. 119-124.
- M. Celik:** "Overview of compaction data analysis techniques", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (1992), S. 767-810.
- B. S. Chang, B. S. Kendrick und J. F. Carpenter:** "Surface-induced denaturation of proteins during freezing and its inhibiting surfactants", *J. Pharm. Sci.* 85 (1996) Nr. 12, S. 1325-1330.
- S.-D. Clas, C. R. Dalton und B. C. Hancock:** "Differential scanning calorimetry: applications in drug development", *PSTT* 2 (1999) Nr. 8, S. 311-320.
- Cobalt A. I. Software:** "Neural networks, without the math", <http://www.cobaltai.com> (2001).
- S. Corveleyn und J. P. Remon:** "Stability of freeze-dried tablets at different relative humidities", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25 (1999) Nr. 9, S. 1005-1013.
- H. R. Costantino, K. G. Carrasquillo, R. A. Cordero, M. Mumenthaler, C. C. Hsu und K. Griebenow:** "Effect of excipients on the stability and structure of lyophilized recombinant human growth hormone", *J. Pharm. Sci.* 87 (1998) Nr. 11, S. 1412-1420.
- F. Cournarie, D. Auchere, D. Chevenne, B. Lacour, M. Seiller und C. Vauthier:** "Absorption and efficiency of insulin after oral administration of insulin-loaded nanocapsules in diabetic rats", *Int. J. Pharm.* 242 (2002), S. 325-328.
- M. T. DeCrosta, J. B. Schwartz, R. J. Wigent und K. Marshall:** "Thermodynamic analysis of compact formation; compaction, unloading, and ejection, I. Design and development of a compaction calorimeter and mechanical and thermal energy determinations of powder compaction", *Int. J. Pharm.* 198 (2000), S. 113-134.

- H. M. Derbyshire, Y. Feldman, C. R. Bland, J. Broadhead und G. Smith:** "A study of the molecular properties of water in hydrated mannitol", *J. Pharm. Sci.* 91 (2002) Nr. 4, S. 1080-1088.
- L. Dobbetti:** "Fast-melting tablets: Developments and technologies", *Pharm. Tech. Europe* 12 (2000) Nr. 9, S. 32-42.
- F. A. Dorkoosh, J. C. Verhoef, G. Borchard, M. Rafiee-Tehrani, J. H. M. Verheijden und H. E. Junginger:** "Intestinal absorption of human insulin in pigs using delivery systems based on superporous hydrogel polymers", *Int. J. Pharm.* 247 (2002), S. 47-55.
- M. Duberg und C. Nyström:** "Studies on direct compression of tablets VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction", *Acta Pharm. Suec.* 19 (1982) Nr. 6, S. 421-436.
- S. P. Duddu und P. R. Dal Monte:** "Effect of glass transition temperature on the stability of lyophilized formulations containing a chimeric therapeutic monoclonal antibody", *Pharm. Res.* 14 (1997) Nr. 5, S. 591-595.
- B. Eckhardt,** "Lyophilisation von niedermolekularen Substanzen, Peptiden und Proteinen", In: *Lyophilisation* (D. Essig und R. Oschmann, Hrsg.), 1. Aufl., Bd. 35, Kap. 6, WVG, Stuttgart 1993, S. 103-117.
- R. Eicher:** "Hochdruckinaktivierung und Aktivierung von Schimmelpilzsporen", *Dissertation Universität Heidelberg* (2000).
- H. J. C. Eriksson, W. L. J. Hinrichs, B. van Veen, G. W. Somsen, G. J. de Jong und H. W. Frijlink:** "Investigations into the stabilisation of drugs by sugar glasses: I. Tablets prepared from stabilised alkaline phosphatase", *Int. J. Pharm.* 249 (2002), S. 59-70.
- H. J. C. Eriksson, W. R. Verweij, K. Poelstra, W. L. J. Hinrichs, G. J. de Jong, G. W. Somsen und H. W. Frijlink:** "Investigations into the stabilisation of drugs by sugar glasses: II Delivery of an inulin-stabilised alkaline phosphatase in the intestinal lumen via oral route", *Int. J. Pharm.* 257 (2003), S. 273-281.
- EuAB,** "Friabilität von nichtüberzogenen Tabletten", In: *Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe, Grundwerk 2002*, Bd. 1, Kap. 2.9.7, Deutscher Apotheker Verlag und GOVI Verlag, Stuttgart und Eschborn 2002a, S. 247.

- EuAB**, "Bruchfestigkeit von Tabletten", In: *Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe, Grundwerk 2002*, Bd. 1, Kap. 2.9.8, Deutscher Apotheker Verlag und GOVI Verlag, Stuttgart und Eschborn 2002b, S. 248.
- EuAB**, "Tabletten", In: *Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe, Grundwerk 2002*, Bd. 1, Deutscher Apotheker Verlag und GOVI Verlag, Stuttgart und Eschborn 2002c, S. 763-766.
- EuAB**, "Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln", In: *Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe, 2. Nachtrag*, Kap. 2.9.1, Deutscher Apotheker Verlag und GOVI Verlag, Stuttgart und Eschborn 2002d, S. 3429-3430.
- J. T. Fell und J. M. Newton**: "Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose", *J. Pharm. Sci.* 60 (1971) Nr. 12, S. 1866-1869.
- Firmeninformation Capsugel**: "Expert system for formulation support" (1995).
- Firmeninformation Applichem GmbH**: "Maltose-Monohydrat" (2004).
- Firmeninformation Beckman Instruments**: "Beckman Model 930 Air Comparison Pycnometer" (1977), S. 1-6.
- Firmeninformation Cargill**: "Trehalose general properties", <http://www.cargill.com/sfi/treprop.htm> (2002), S. 1-2.
- Firmeninformation Sigma**: "Enzymatic assay of lysozyme" (1994), S. 1-3.
- Firmeninformation Worthington-Biochem.**: "Lysozyme", <http://www.worthington-biochem.com/manual/L/LY.html> (2000), S. 1-12.
- F. Franks**: "Freeze-drying of bioproducts: putting principles into practice", *Eur. J. Biopharm.* 45 (1998), S. 221-229.
- S. Fuchs**: "Systematik der Rezepturentwicklung von i.v., i.m. und s.c.-Injektionslösungen auf wässriger Basis als Grundlage für ein Wissensbasiertes System", *Dissertation Universität Heidelberg* (1995).
- O. Gloger, K. Witthohn und B. W. Müller**: "Lyoprotection of aviscumine with low molecular weight dextrans", *Int. J. Pharm.* 260 (2003), S. 59-68.

- .F. W. Goodhart**, "Lactose", In: *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (A. Wade und P. J. Weller, Hrsg.), 2. Aufl., The Pharmaceutical Press, London 1994, S. 252-261.
- B. C. Hancock und G. Zografi**: "The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids", *Pharm. Res.* 11 (1994) Nr. 4, S. 471-477.
- B. C. Hancock, S. L. Shamblin und G. Zografi**: "Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures", *Pharm. Res.* 12 (1995) Nr. 6, S. 799-806.
- B. C. Hancock, G. T. Carlson, D. D. Ladipo, B. A. Langdon und M. P. Mullarney**: "Comparison of the mechanical properties of the crystalline and amorphous forms of a drug substance", *Int. J. Pharm.* 241 (2002), S. 73-85.
- B. C. Hancock, J. T. Colvin, M. P. Mullarney und A. V. Zinchuk**: "The relative densities of pharmaceutical powders, blends, dry granulations, and immediate-release tablets", *Pharm. Tech.* 27 (2003) Nr. 4, S. 64-80.
- K.-H. Hartung**, "Technologie-Transfer: Gefriertrocknung im Lebensmittelbereich", In: *Lyophilisation* (D. Essig und R. Oschmann, Hrsg.), 1. Aufl., Bd. 35, Kap. 9, WVG, Stuttgart 1993, S. 151-158.
- R. W. Heckel**: "Density-pressure relationships in powder compaction", *Trans. Metall. Soc. AIME* 221 (1961), S. 671-675.
- M. Heinz**: "Gefrierschlaf für Papier-Preziosen", *Sonntag aktuell (Mannheimer Morgen)* (2002) Nr. 34, S. 3.
- L. E. Holman und H. Leuenberger**: "The relationship between solid fraction and mechanical properties of compacts - the percolation theory model approach", *Int. J. Pharm.* 46 (1988), S. 35-44.
- M. S. Hora, R. K. Rana und F. W. Smith**: "Lyophilized formulations of recombinant tumor necrosis factor", *Pharm. Res.* 9 (1992) Nr. 1, S. 33-36.
- A. S. Hussain, X. Yu und R. D. Johnson**: "Application of neural computing in pharmaceutical product development", *Pharm. Res.* 8 (1991) Nr. 10, S. 1248-1252.

- R.-C. Hwang, G. R. Peck, D. M. Besserman, C. E. Friedrich und M.K. Gemoules:** "Tablet relaxation and physicochemical stability of lactose, microcrystalline cellulose, and dibasic calcium phosphate", *Pharm. Tech.* 25 (2001) Nr. 11, S. 54-82.
- J. Ilkka und P. Paronen:** "Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation", *Int. J. Pharm.* 94 (1993), S. 181-187.
- K. Imamura, A. Fukushima, K. Sakaura, T. Sugita, T. Sakiyama und K. Nakanishi:** "Water sorption and glass transition behaviors of freeze-dried sucrose-dextran mixtures", *J. Pharm. Sci.* 91 (2002) Nr. 10, S. 2175-2181.
- K. Imamura, T. Ogawa, T. Sakiyama und K. Nakanishi:** "Effects of types of sugar on the stabilization of protein in the dried state", *J. Pharm. Sci.* 92 (2003) Nr. 2, S. 266-274.
- S. Inghelbrecht, J.-P. Remon, P. Fernandes de Aguiar, B. Walczak, D. L. Massart, F. van de Velde, P. de Baets, H. Vermeersch und P. de Backer:** "Instrumentation of a roll compactor and the evaluation of the parameter settings by neural networks", *Int. J. Pharm.* 148 (1997), S. 103-115.
- K. Isutzu und S. Kojima:** "Freeze-concentration separates proteins and polymer excipients into different amorphous phases", *Pharm. Res.* 17 (2000) Nr. 10, S. 1316-1322.
- K.-I. Izutsu, S. Yoshioka und S. Kojima:** "Increased stabilizing effects of amphiphilic excipients on freeze-drying of lactate dehydrogenase (LDH) by dispersion into sugar matrices", *Pharm. Res.* 12 (1995) Nr. 6, S. 838-843.
- P. J. Jarosz und E. L. Parrott:** "Effect of lubricants on tensile strengths of tablets", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 10 (1984) Nr. 2, S. 259-273.
- T. A. Jennings:** "Effect of formulation on lyophilization, part 1", *IVD Technology Magazine* (1997).
- T. A. Jennings:** "Role of product temperature in the lyophilization process", *INSIGHT* 1 (1998a) Nr. 2.
- T. A. Jennings:** "Yes, you have no eutectic", *INSIGHT* 1 (1998c) Nr. 10, S. 1-4.

- T. A. Jennings:** "Overview of the lyophilization process", *INSIGHT 1* (1998b) Nr. 9, S. 1-6.
- T. A. Jennings:** "Lyophilization by trial and error", *INSIGHT 2* (1999) Nr. 8, S. 1-3.
- T. A. Jennings:** "The interstitial region of the frozen matrix", *INSIGHT 4* (2001a) Nr. 9, S. 1-5.
- T. A. Jennings:** "Other applications of freeze-drying", *INSIGHT 4* (2001b) Nr. 12, S. 1-6.
- T. A. Jennings:** "How Primary Drying Works", *INSIGHT 5* (2002) Nr. 2, S. 1-5.
- W. E. Jetzer:** "Compaction characteristics of binary mixtures", *Int. J. Pharm.* (1986) Nr. 31, S. 201-207.
- S. Jiang und S. L. Nail:** "Effect of process conditions on recovery of protein activity after freezing and freeze-drying", *Eur. J. Biopharm.* 45 (1998), S. 249-257.
- R. E. Johnson, C. F. Kirchhoff und H. T. Gaud:** "Mannitol-sucrose mixtures - versatile formulations for protein lyophilization", *J. Pharm. Sci.* 91 (2002) Nr. 4, S. 914-922.
- L. S. Jones, T. W. Randolph, U. Kohnert, A. Papadimitriou, G. Winter, M.-L. Hagmann, M. C. Manning und J. F. Carpenter:** "The effects of Tween 20 and sucrose on the stability of anti-L-selectin during lyophilization and reconstitution", *J. Pharm. Sci.* 90 (2001) Nr. 10, S. 1466-1477.
- W. Kappler:** "Insulin und Tütensuppen", *PZ 148* (2003) Nr. 11, S. 18-21.
- N. V. Katre:** "The conjugation of proteins with polyethylene glycol and other polymers (Altering properties of proteins to enhance their therapeutic potential)", *Advanced Drug Delivery Reviews* 10 (1993), S. 91-114.
- O. Kayser:** "Seminar Teil 1: Thermoanalyse und Röntgendiffraktometrie: Röntgenspektroskopie (XAR)", *Online Veröffentlichung FU Berlin, Institut für Pharmazie* (2002), S. 50-65.
- V. L. Kett, D. Q. M. Craig, K. M. G. Taylor und D. Deutsch:** "Thermal analysis of a freeze dried formulation - the effect of drying time", *J. Pharm. Pharmacol.* 50 Sup (1998) Nr. 62, S. 62.

- J.-I. Kikuta und N. Kitamori:** "Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994) Nr. 3, S. 343-355.
- A. I. Kim, M. J. Akers und S. L. Nail:** "The physical state of mannitol after freeze-drying: Effects of mannitol concentration, freezing rate and a noncrystallizing cosolute", *J. Pharm. Sci.* 87 (1998) Nr. 8, S. 931-935.
- W. Kinnebrock,** "Neuronale Netze", In: *Neuronale Netze*, 2. Aufl., R. Oldenbourg Verlag GmbH, München 1994.
- M. Kramer, B. Sennhenn und G. Lee:** "Freeze-drying using vacuum-induced surface freezing", *J. Pharm. Sci.* 91 (2002) Nr. 2, S. 433-443.
- L. Kreilgaard, L. S. Jones, T. W. Randolph, S. Frokjaer, J. M. Flink, M. C. Manning und J. F. Carpenter:** "Effect of Tween 20 on freeze-thawing- and agitation-induced aggregation of recombinant human factor XII", *J. Pharm. Sci.* 87 (1998) Nr. 12, S. 1597-1603.
- L. Kreilgaard, S. Frokjaer, J. M. Flink, T. W. Randolph und J. F. Carpenter:** "Effects of additives on the stability of Humicola lanuginosa lipase during freeze-drying and storage in the dried solid", *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) Nr. 3, S. 281-290.
- M. Krumme, L. Schwabe und K.-H. Froemming:** "Development of computerised procedures for the characterisation of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis", *Eur. J. Biopharm.* 49 (2000), S. 275-286.
- B. Kruss,** "Prozessparameter und ihre Auswirkungen auf die Produktqualität", In: *Lyophilisation* (D. Essig und R. Oschmann, Hrsg.), 1. Aufl., Bd. 35, Kap. 5, WVG, Stuttgart 1993, S. 85-101.
- M. Kuentz und H. Leuenberger:** "Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: A modified Heckel equation", *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) Nr. 2, S. 174-179.
- M. Kuentz und H. Leuenberger:** "A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance", *Eur. J. Biopharm.* 49 (2000), S. 151-159.

- T. Kuny und H. Leuenberger:** "Compression behaviour of the enzyme beta-galactosidase and its mixture with microcrystalline cellulose", *Int. J. Pharm.* (2003) Nr. 260, S. 137-147.
- F. K. Y. Lai:** "Prototype expert system for selecting pharmaceutical powder mixers", *Pharm. Technol.* (1988), S. 22-31.
- M. C. Lai, M. J. Hageman, R. L. Schowen, R. T. Borchardt, B. B. Laird und E. M. Topp:** "Chemical stability of peptides in polymers. 2. Discriminating between solvent and plasticizing effects of water on peptide deamidation in Poly(vinylpyrrolidone)", *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) Nr. 10, S. 1081-1089.
- S. Lai, F. Podczeck, J. M. Newton und R. Daumesnil:** "An expert system to aid the development of formulation of hard gelatine capsules", *42. APV-Jahreskongress, Mainz* (1996).
- H. Leuenberger:** "The compressibility and compactibility of powder systems", *Int. J. Pharm.* 12 (1982), S. 41-55.
- H. Leuenberger, B. D. Rohera und C. Haas:** "Percolation theory - a novel approach to solid dosage form design", *Int. J. Pharm.* 38 (1987), S. 109-115.
- M. Levina, M. H. Rubinstein und A. R. Rajabi-Siahboomi:** "Principles and application of ultrasound in pharmaceutical powder compression", *Pharm. Res.* 17 (2000) Nr. 3, S. 257-265.
- S. Malamataris, P. Goidas und A. Dimitriou:** "Moisture sorption and tensile strength of some tableted direct compression excipients", *Int. J. Pharm.* 68 (1991), S. 51-60.
- A. Martin, J. Swarbrick und A. Cammerata,** In: *Physikalische Pharmazie* (H. Stricker, Hrsg.), 3. Aufl., Kap. 16, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1987, S. 507.
- M. S. Mesiha, S. Ponnappala und F. Plakogiannis:** "Oral absorption of insulin encapsulated in artificial chyles of bile salts, palmitic acid and alpha-tocopherol dispersions", *Int. J. Pharm.* 249 (2002), S. 1-5.
- D. P. Miller, J. J. Pablo de und H. Corti:** "Thermophysical properties of Trehalose and its concentrated aqueous solutions", *Pharm. Res.* 14 (1997) Nr. 5, S. 578-590.

- F. J. Murray:** "The application of expert systems to pharmaceutical processing equipment", *J. Pharm. Sci.* 14 (1990), S. 27-30.
- N. N.:** "Beschreibung Rasterelektronenmikroskop LEO 1530", <http://www.dlr.de/rs/forschung/zeus/experimentieranlagen/REM> (2004).
- J. M. Newton, D. T. Cook und C. E. Hollebon:** "The strength of tablets of mixed components", *J. Pharm. Pharmac.* 29 (1977), S. 247-248.
- E. Nürnberg und S. Scheler:** "Kompressions- und Disintegrationseigenschaften von Tabletten mit digestiven Enzymen mikrobiellen Ursprungs 1. Mitteilung: Physikochemisches Verhalten mikrobieller Enzyme unter Druckeinwirkung", *Pharm. Ind.* 62 (2000) Nr. 8, S. 630-635.
- H. Olsson und C. Nyström:** "Assessing tablet bond types from structural features that affect tablet tensile strength", *Pharm. Res.* 18 (2001) Nr. 2, S. 203-210.
- T. Österberg, A. Fatouros und M. Mikaelsson:** "Development of a freeze-dried albumin-free formulation of recombinant factor VIII SQ", *Pharm. Res.* 14 (1997) Nr. 7, S. 892-898.
- D. E. Overcashier, T. W. Patapoff und C. C. Hsu:** "Lyophilization of protein formulations in vials: Investigation of the relationship between resistance to vapor flow during primary drying and small-scale product collapse", *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) Nr. 7, S. 688-695.
- K. M. Picker:** "A new theoretical model to characterize the densification behavior of tableting materials", *Eur. J. Biopharm.* 49 (2000), S. 267-273.
- K. M. Picker:** "Influence of tableting on the enzymatic activity of different alpha-amylases using various excipients", *Eur. J. Biopharm.* 53 (2002), S. 181-185.
- M. J. Pikal:** "Stabilization of proteins by freeze drying", *J. Pharm. Pharmacol.* 51 Sup (1999) Nr. 87, S. 87.
- M. Placzek, M. Sznitowska und M. Klunder:** "The influence of drug solubility and concentration on the physical characteristics of lyophilized tablets", *Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March* (2004).

- F. Podczeck:** "Knowledge based system for the development of tablets", *Proceeding of the 11th Pharmaceutical Technology Conference* (1992).
- F. Podczeck und U. Wenzel:** "Untersuchungen zur Direkttablettierung von Arzneistoffen", *Pharm. Ind.* 51 (1989) Nr. 5, S. 524-527.
- A. Pyne, K. Chatterjee und R. Suryanarayanan:** "Solute crystallization in mannitol-glycine systems - implications on protein stabilization in freeze-dried formulations", *J. Pharm. Sci.* 92 (2003) Nr. 11, S. 2272-2283.
- K. Ramani, M. R. Patel und S. K. Patel:** "An expert system for drug preformulation in a pharmaceutical company", *Interfaces* 22 (1992), S. 101-108.
- T. W. Randolph:** "Phase separation of excipients during lyophilization: Effects on protein stability", *J. Pharm. Sci.* 86 (1997) Nr. 11, S. 1198-1203.
- N. Rasenack und B. W. Müller:** "Crystal habit and tableting behavior", *Int. J. Pharm.* 244 (2002), S. 45-57.
- T. Rock:** "Wissensbasierte Entwicklung von parenteralen Peptidlösungen und Lyophilisaten", *Dissertation Universität Heidelberg* (1999).
- K. Rocksloh, F.-R. Rapp, S. Abu Abed, W. Müller, M. Reher, G. Gauglitz und P. C. Schmidt:** "Optimization of crushing strength and disintegration time of a high-dose plant extract tablet by neural networks", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25 (1999) Nr. 9, S. 1015-1025.
- R. C. Rowe:** "An expert system for the formulation of pharmaceutical tablets", *DTI Manufacturing Intelligence Newsletter* 14 (1993), S. 13-15.
- M. H. Rubinstein:** "Compression theory", *European Pharmaceutical Review* 5 (2000) Nr. 1, S. 10-18.
- H. Rupprecht,** "Physikalisch chemische Grundlagen der Gefriertrocknung ", In: *Lyophilisation* (D. Essig und R. Oschmann, Hrsg.), 1. Aufl., Bd. 35, Kap. 1, MVG, Stuttgart 1993, S. 13-38.
- A. Saleki-Gerhardt und G. Zograf:** "Non-isothermal and isothermal crystallization of sucrose from the amorphous state", *Pharm. Res.* 11 (1994) Nr. 8, S. 1166-1173.

- J.-M. Sarciaux, S. Mansour, M. J. Hageman und S. L. Nail:** "Effects of buffer composition and processing conditions on aggregation of bovine IgG during freeze-drying", *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) Nr. 12, S. 1354-1361.
- W. S. Sarle:** "Neural networks and statistical models", *Proceedings of the 19th annual SAS users group international* (1994), S. 1-13.
- W. Schliep und W. Womann,** "Vorgehensweise und Erfahrungen bei der Entwicklung von wissensbasierten Systemen", In: *Expertensysteme im Einsatz - Erfahrungsberichte der 1. Generation* (J. Krems, Hrsg.), 1. Aufl., R. Oldenbourg Verlag GmbH, München 1989.
- V. Schmelmer:** "Systematik der Entwicklung von Pulvermischungen in Hartgelatine kapseln als Grundlage für ein wissensbasiertes System", *Dissertation Universität Heidelberg* (1995).
- E. A. Schmitt, D. Law und G. G. Z. Zhang:** "Nucleation and crystallization kinetics of hydrated amorphous lactose above the glass transition temperature", *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) Nr. 3, S. 291-296.
- T. Schönbrodt:** "Entwicklung von NIR-Kalibrationsmodellen zur nichtinvasiven in-vitro-Analytik monolithischer parenteraler Depotformen", *Dissertation Universität Heidelberg* (2004).
- R. Schulmeister,** "Intelligente tutorielle Systeme", In: *Grundlagen hypermedialer Lernsysteme* (<http://beat.doebe.li/bibliothek/w00293.html>, Hrsg.) 1996, S. 183.
- T. Sebhatu, A. A. Elamin und C. Ahlneck:** "Effect of moisture sorption on tableting characteristics of spray dried (15% amorphous) lactose", *Pharm. Res.* 11 (1994) Nr. 9, S. 1233-1238.
- T. Sebhatu, C. Ahlneck und G. Alderborn:** "The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles", *Int. J. Pharm.* 146 (1997), S. 101-114.
- E. Y. Shalaev und G. Zografi:** "How does residual water affect the solid-state degradation of drugs in the amorphous state?", *J. Pharm. Sci.* 85 (1996) Nr. 11, S. 1137-1141.
- S. L. Shamblin, B. C. Hancock und G. Zografi:** "Water vapor sorption by peptides, proteins and their formulations", *Eur. J. Biophar.* 45 (1998), S. 239-247.

- M. Sheik-Salem und J. T. Fell:** "The influence of initial packing on the compression of powders", *J. Pharm. Pharmacol.* (1981) Nr. 33, S. 491-494.
- H. Stricker, R. Haux, T. Wetter, G. Mann, L. Oberhammer, J. Flister, S. Fuchs und V. Schmelmer:** "Das Galenische Entwicklungs-System Heidelberg", *Pharm. Ind.* 53 (1991), S. 571-578.
- H. Stricker, S. Fuchs, R. Haux, R. Rößler, B. Rupprecht, V. Schmelmer und S. Wiegel:** "Das Galenische Entwicklungs-System Heidelberg - Systematische Rezepturenentwicklung", *Pharm. Ind.* 56 (1994), S. 641-647.
- C. Sun und D. J. W. Grant:** "Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs", *Pharm. Res.* 18 (2001b) Nr. 18, S. 274-280.
- C. Sun und D. J. W. Grant:** "Influence of elastic deformation of particles on Heckel analysis", *Pharmaceutical Development and Technology* 6 (2001a) Nr. 2, S. 193-200.
- A. Szalay, K. Pintye-Hodi, K. Joo und I. Eros:** "Study of the distribution of magnesium stearate with an energy dispersive X-ray fluorescence analyser", *Pharm. Ind.* 66 (2004) Nr. 2, S. 221-223.
- L. S. Taylor und G. Zografi:** "Sugar-polymer hydrogen bond interactions in lyophilized amorphous mixtures", *J. Pharm. Sci.* 87 (1998) Nr. 12, S. 1615-1621.
- C. D. Teng und M. J. Groves:** "The effect of compactional pressure on urease activity", *Pharm. Res.* 5 (1988) Nr. 12, S. 776-780.
- K. Tsuji, K. M. Jenkins und J. M. Price:** "An expert system for assessing the microbiological quality of pharmaceutical products and materials", *Pharm. Technol.* 12 (1988), S. 154-158.
- M. Türkoglu, R. Özarslan und A. Sakr:** "Artificial neural network analysis of a direct compression tableting study", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 41 (1995) Nr. 5, S. 315-322.
- M. Türkoglu, I. Aydin, M. Murray und A. Sakr:** "Modeling of a roller-compaction process using neural networks and genetic algorithms", *Eur. J. Biopharm.* 48 (1999), S. 239-245.

- J. Turner:** "Product Formulation Expert System", *DTI Manufacturing Intelligence Newsletter* 8 (1991), S. 12-14.
- H. V. van Kamp, G. K. Bolhuis, A. H. de Boer, C. F. Lerk und L. Lie-A-Huen:** "The role of water uptake on tablet disintegration", *Pharm. Acta Helv.* 61 (1986) Nr. 1, S. 22-29.
- B. van Veen, K. van der Voort Maarschalk, G. K. Bolhuis, K. Zuurman und H. W. Frijlink:** "Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour", *Int. J. Pharm.* 203 (2000), S. 71-79.
- M. Viana, B. N'Dri-Stempfer, M. G. Vachon und D. Chulia:** "Influence of manufacturing process on tableting ability of powder: Comparison between blending, grinding, and spray drying of two formulations made of theophylline and lactose/cellulose or cellactose", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28 (2002) Nr. 2, S. 119-127.
- R. Voigt,** "Tabletten (Allgemeines)", In: *Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf*, 7. Aufl., Kap. 9.1, Ullstein Mosby GmbH und Co KG, Berlin 1993a, S. 205-206.
- R. Voigt,** "Hilfsstoffe zur Tablettierung (Gleitmittel)", In: *Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf*, 7. Aufl., Kap. 9.5.4, Ullstein Mosby GmbH und Co. KG, Berlin 1993b, S. 233-236.
- M. Whiteman und R. J. Yarwood:** "Evaluation of six lactose-based materials as direct compression excipient", *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14 (1988), S. 1023-1040.
- S. Wiegel:** "Systematik der Entwicklung direktverpresster Tabletten", *Dissertation Universität Heidelberg* (1996).
- L. W. Wong und N. Pilpel:** "The effect of particle shape on the mechanical properties of powders", *Int. J. Pharm.* 59 (1990), S. 145-154.
- H. Woog,** "Stabilisierung von Wirkstoffen durch Gefriertrocknung, Lyophilisation aus nicht waessrigen Loesungen sowie Optimierung von Gefrierrocknungs...", In: *Lyophilisation* (D. Essig und R. Oschmann, Hrsg.), 1. Aufl., Bd. 35, Kap. 2, MVG, Stuttgart 1993, S. 39-60.

- S. C. Wratschko und T. Müller-Bohn:** "Oral anwendbare Peptide", *DAZ* 140 (2000) Nr. 39, S. 90-97.
- S. Yamamura und Y. Momose:** "Quantitative analysis of crystalline pharmaceuticals in powders and tablets by a pattern-fitting procedure using X-ray powder diffraction data", *Int. J. Pharm.* 212 (2001), S. 203-212.
- T. Yoshinari, R. T. Forbes, P. York und Y. Kawashima:** "Moisture induced polymorphic transition of mannitol and its morphological transformation", *Int. J. Pharm.* 247 (2002), S. 69-77.
- T. Yoshinari, R. T. Forbes, P. York und Y. Kawashima:** "The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition", *Int. J. Pharm.* 258 (2003b), S. 121-131.
- T. Yoshinari, R. T. Forbes, P. York und Y. Kawasima:** "Crystallisation of amorphous mannitol is retarded using boric acid", *Int. J. Pharm.* 258 (2003a), S. 109-120.
- S. Yoshioka, Y. Aso und S. Kojima:** "Dependence of the molecular mobility and protein stability of freeze-dried gamma-globulin formulations on the molecular weight of dextran", *Pharm. Res.* 14 (1997) Nr. 6, S. 736-741.
- L. Yu, N. Milton, E. G. Groleau, D. S. Mishra und R. E. Vansickle:** "Existence of a mannitol hydrate during freeze-drying and practical implications", *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) Nr. 2, S. 196-198.
- H. Zarrintan, C. D. Teng und M. J. Groves:** "The effect of compactional pressure on a wheat germ lipase preparation", *Pharm. Res.* 7 (1990) Nr. 3, S. 247-250.
- R. Zelko, K. Süvegh, S. Marton und I. Racz:** "Effects of storage conditions on the free volume of polyvinylpyrrolidone: Comparison of positron lifetime data with the tensile strength of tablets", *Pharm. Res.* 17 (2000) Nr. 8, S. 1030-1032.
- X. M. Zeng, G. P. Martin und C. Marriott:** "Effects of molecular weight of polyvinylpyrrolidone on the glass transition and crystallization of co-lyophilized sucrose", *Int. J. Pharm.* 218 (2001), S. 63-73.
- A. Zimmer:** "Galenische Formulierung rekombinanter Wirkstoffe", *Pharm. Unserer Zeit* 32 (2003) Nr. 5, S. 384-389.

E. Ziv, M. Kidron, I. Raz, M. Krausz, Y. Blatt, A. Rotman und H. Bar-On: "Oral administration of insulin in solid form to nondiabetic and diabetic dogs", *J. Pharm. Sci.* 83 (1994) Nr. 6, S. 792-794.

11 Stichwortverzeichnis

κ-Carrageenan	35	Gaspyknometer.....	44
Abrieb	120, 142	Gefrierkonzentration.....	6, 9
Aktivität	62, 64, 135, 136, 145	Gefriertrocknung	<i>Siehe</i> Lyophilisation
Aktivitätsverlust	132, 135, 136	Gitterfehlstellen	11
amorph	11, 40, 48, 81, 113	Glasbruch	41
Arzneibuch		Glasübergang	4
Abrieb	59	Glasübergangstemperatur... 3, 4, 6, 39, 41, 48, 51, 109	
Bruchfestigkeit	58	Gleitebene	11
Tabletten.....	16	Heckel-Gleichung.....	12
Zerfall	59, 129	modifiziert	13
Auflösegeschwindigkeit	146	Heliumpyknometer	45
Back-Propagation.....	<i>Siehe</i> Neuronales Netz	Hilfsstoffe	
Bindung	11, 79, 89, 124	Tablettierung.....	17, 60
Bioassay	62, 134	Hydrathülle.....	8
Bioverfügbarkeit	146	in die	11
Bruchfestigkeit	78	Karl-Fischer-Titration.....	49, 52
Lyo-Lysozym.....	131	Kollaps.....	43
Lyophilisat.....	78	Kollapstemperatur	4
Lysozym	130	Konstitutionswasser	7
Mischung lyophilisiert physikalisch	102	kristallin.....	11, 40, 48, 81, 113
Mischung lyophilisiert zusammen	109	Kristallisationspeak	49
Mischung nativ	95	Kryoprotektoren.....	7
native Substanzen	67	Lagerstabilität.....	145
native Substanzen mit Magnesium-Stearat	89	layer.....	<i>Siehe</i> Neuronales Netz
Bulking Agents	7	hidden.....	25
Cluster	21, 103	input.....	25
Colyophilisat.....	49, 142	output	25
Dampfdruck	3	Luftpyknometer	44
Denaturierung	34	Lyophilisation	
Dichte		Ablauf	5
relative.....	58	Anfänge	1
scheinbare	58	Hilfsstoffe.....	7, 9
wahre.....	58	Probleme	9
Differential Scanning Calorimetry (DSC) 39, 46, 112		Theoretische Grundlagen.....	3
Einfriern	5, 6, 7, 42	Ziel	2
Einfriergeschwindigkeit.....	6, 40	Lyoprotektoren	7
Elektronenmikroskop.....	59, 81, 102, 111	Lysozym.....	39, 43, 48, 62, 130, 143
Eutektikum	3	Modellprotein	130
Expertensystem	65, 139, 144, 146	Maillard-Reaktion	9
Aufbau.....	28, 139	Messbügelschraube	57
AXS	30	Mischung	
Dialogkomponente	29	Eigenschaftsprognose.....	17
GSH.....	30, 31	lyophilisiert physikalisch	102
Inferenz	29	lyophilisiert zusammen	108
InSilico MAX	31, 36	nativ.....	95
fast-melting tablets	33	Perkolationstheorie	21, 103
Feuchtegehalt	49	Schmelzpunkterniedrigung.....	49
Frewitt-Sieb.....	44, 79	Wechselwirkungen	18
Friabilität	59	Molekulargewicht	8, 41, 48
FST-Komplex	88	Neuronales Netz	23, 61, 125, 143, 146
Füllstoffe	17, 139	Ausgabeschicht.....	25
Lyophilisation	7	Back-Propagation	25, 62
lyophilisierter Tablettierhilfsstoff.....	125	Eingabeschicht	25
nativer Tablettierhilfsstoff	125	Training	25, 62
		versteckte Schicht.....	25

out of die	11, 73
Packungsdichte.....	10
Perkolationstheorie	<i>Siehe</i> Mischung
Phasendiagramm	3
pH-Shift.....	9
Porosität.....	11, 16, 70, 84, 143
Presse	
Exzenter	79
pneumatisch	55, 79
Primärtrocknung.....	5, 6, 42
Problemwirkstoffe.....	1
Prognosefehler.....	127
Protein	2, 8
Prozesszeiten	42
Pulvermischung.....	<i>Siehe</i> Mischung
Reizschwelle	24
Restfeuchte.....	7
Restwasser	7
Rezepturenentwicklung.....	139, 144
Röntgendiffraktometrie	59, 81, 113
Scale-up.....	16
Schmelzpeak	49
Schmiermittel	88, 139, 142
Sekundärtrocknung	5, 7, 42
Stressphasen	7
Styropor	79
Synapse.....	24

Tablettierhilfsstoff	<i>Siehe</i> Hilfsstoffe
Tablettierung	
Verdichtung	
elastische Rückdehnung	11
elastische Verformung.....	11
Lyo-Lysozym.....	131
Lyophilisat.....	83
Lysozym	131
Mischung lyophilisiert physikalisch	105
Mischung lyophilisiert zusammen	116
Mischung nativ	98
native Substanzen	71
native Substanzen mit Magnesium-Stearat	
.....	91
Partikelbruch.....	11, 13
Partikeldeformierung	11
plastische Verformung.....	11
Verdichtungs Vorgänge	10
Zusammenhang zwischen Bruchfestigkeit	
und Verdichtung.....	16
wahre Dichte	44
Wassergehalt	6, 49
Wasserstoffbrücken.....	8
Weichmacher.....	5, 51, 54
X-Ray-Diffraction <i>Siehe</i> Röntgendiffraktometrie	
Zerfall.....	11, 16, 59, 122, 142