

**„Anwendung des SynPD-Konzepts zur
Vorausberechnung physikalisch-chemischer
Qualitätsparameter einer stabilisierten
Tablettenformulierung in variierenden
Verpackungskonfigurationen“**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach

Pharmazeutische Technologie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg- Universität Mainz

Maria Theresia Busl

geb. in Roding

Mainz, im Mai 2014

Dekan: Professor Dr. Holger Frey

1. Berichterstatter: Professor Dr. Peter Langguth

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Eduard Balthes

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2014

D77

Danksagung

Die Dissertation entstand bei Boehringer Ingelheim in der Abteilung RDD unter der Leitung von Herrn PD Dr. Eduard Balthes (Labor PP2), und in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Peter Langguth, Inhaber des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie an der Universität Mainz. Die praktischen Versuche wurden zum Teil bei Boehringer Ingelheim, zum Teil an der Universität Mainz durchgeführt.

Bei Herrn Dr. Helmut Bender möchte ich mich ganz herzlich für die Möglichkeit bedanken, im industriellen Umfeld ein sehr innovatives Dissertationsthema wissenschaftlich bearbeiten zu dürfen. Ein sehr herzliches Dankeschön gilt Herrn Professor Dr. Peter Langguth für die Übernahme des Gutachtens, sowie für die wertvollen Anregungen und die Betreuung der Arbeit aus pharmazeutisch-technologischer Sicht.

Ganz besonderer Dank gilt meinem internen Betreuer (und Laborleiter) Herrn PD Dr. Eduard Balthes für die interessante Themenstellung und die Erstellung des Gutachtens. Herzlichen Dank für die konstruktiven Arbeitsbesprechungen und die Einarbeitung in die SynPD-Simulationsrechnungen, sowie für die erfrischenden unkonventionellen Denkanstöße in kniffligen Arbeitsphasen. Danke für Vertrauen, Verständnis, Offenheit und die Begleitung als Mentor auch über rein fachliche Fragestellungen hinaus. Es war für mich eine sehr schöne, lehrreiche und prägende Zeit im Labor PP2.

Ein großes Dankeschön an meinen Bürokollegen Herrn Dr. Mathias Braun, der mich sehr engagiert bei der Anpassung von Feuchterechnenmodellen unterstützt hat, und ein sehr guter Gesprächspartner in physikalischen Detailfragen war. Danke für die vielen hilfreichen und spontanen Diskussionen „über den Schreibtisch hinweg“, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben, sowie für das aufrichtige Interesse an meiner Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei meiner Laborkollegin Frau Klaudia Schmitt insbesondere für die gute Einarbeitung in die Bedienung der HPLC-Anlage bedanken, sowie für jede Unterstützung im Labor und die Übernahme vieler organisatorischer Angelegenheiten. Von ihr wurden die experimentellen Sorptions- und Permeationsdaten zu Blistermaterialien und Trockenmitteln erhoben, die einen Datenbaustein der Rechenmodelle darstellen.

Vielen Dank an das Labor FE2, Pharmaceutical Development am Standort Biberach, für die Bereitstellung des Trockenkompaktates, sowie an Herrn Dr. Thomas Friedl, Herrn Dr. Michael Spallek und Herrn Dr. Peter Schneider für die gemeinsamen Diskussionsrunden in Biberach.

Ebenso ein Dankeschön an Herrn Heiko Funk (damals Abteilung Analytical Development am Standort Biberach) für die Weitergabe der HPLC-Methoden und die Beantwortung meiner Fragen, sowie an Frau Dr. Ulrike Werthmann und Herrn Ralf Dukeck für die Aufnahme, Auswertung und Diskussion der Röntgendiffraktogramme.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Dr. Hans-Joachim Delzeit für die ausführliche Beratung und Diskussion zum Thema DOE. Vielen Dank an Frau Tanja Pachnicke und Herrn Luigi Scaffidi, die mich bei den μ GC-Messungen unterstützt haben, sowie an Herrn Stephan Kurtze, der mir beim Verblistern behilflich war. Ein Dankeschön auch an die Labore aus der RDD und PD Pharma, die mir jederzeit Labor- und Messgeräte zur Verfügung stellten bzw. bei deren Bedienung behilflich waren.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Albrecht Rager von der Firma Bruker Optik GmbH bedanken, der mich mit vielen hilfreichen Tips zur IR-Spektroskopie unterstützt hat.

Ein ganz liebes Dankeschön gilt zudem meinem Partner Frederik. Danke, dass Du stets Verständnis für mich und meine Arbeit hattest, insbesondere in sehr arbeitsintensiven Phasen. Danke für Deinen Rückhalt, Deine aufmunternden Worte, Deine Ratschläge, sowie für jegliche Hilfe und Unterstützung von Deiner Seite.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	5
Inhaltsverzeichnis	9
Abkürzungen.....	13
Formelzeichen.....	14
Glossar	15
1 Einleitung.....	17
1.1 Hintergrund.....	17
1.2 Zielsetzung.....	17
1.3 Erklärung zur Geheimhaltung.....	18
2 Theoretischer Teil	19
2.1 Stabilität von Tabletten.....	19
2.1.1 Einflussfaktoren auf die Arzneimittelstabilität	19
2.1.2 Bindungsarten von Wasser in Festkörpern	22
2.1.3 Stabilität von Bindungen in Solida unter Feuchteeinwirkung	24
2.1.4 Möglichkeiten zur Bestimmung der Produktfeuchte	25
2.1.5 Schutz vor Feuchtigkeit	37
2.2 Hydrate	40
2.2.1 Entstehung von Hydraten und deren Klassifizierung	40
2.2.2 Einflussfaktoren und Mechanismen bei der Dehydratation.....	42
2.2.3 Charakterisierungsmöglichkeiten von Hydratbildnern	46
2.2.4 Auswirkungen einer Hydratation bzw. Dehydratation auf die Eigenschaften einer Substanz oder Formulierung	48
2.3 Sorption und Permeation	50
2.3.1 Sorption.....	50
2.3.2 Permeation	51
2.4 Vorausberechnung der Produktstabilität nach dem SynPD-Konzept.....	53

2.4.1	Überblick zum Vorgehen nach dem SynPD-Konzept	53
2.4.2	Experimentelle Datenerhebung nach dem SynPD-Konzept	54
2.4.3	Modellierung des Feuchtehaushaltes mit dem Permeationsmodell	61
2.4.4	Modellierung der Produktparameter mittels SynPD	64
2.4.5	Vergleich des SynPD-Konzepts mit bisher veröffentlichten Modellen zur Vorhersage der Produktstabilität	70
2.5	Weitere Ansätze zur Abschätzung der Produktstabilität	73
2.5.1	Stresstest nach Arrhenius	73
2.5.2	DOE (Design of Experiments)	74
3	Materialien und Methoden	84
3.1	Konditionierungsmöglichkeiten	84
3.1.1	Klimaschrank oder Klimakammer	84
3.1.2	Konditionierung über gesättigten Salzlösungen	85
3.1.3	Konditionierung mittels Silicagel	87
3.1.4	Konditionierung mittels Stickstoffpartialdruck über einem Wasserreservoir	89
3.2	Methoden zur Bestimmung des Wassergehaltes und der Feuchtepermeation.....	92
3.2.1	DVS-Messungen	92
3.2.2	Micro-Gaschromatographie-Messungen (μ -GC-Messungen)	98
3.2.3	Permeationsmessungen mit einem Mocon-Gerät	101
3.3	Herstellung, Charakterisierung und Lagerung der Hilfsstoff-, Placebo- und Trockenkompakttabletten	103
3.3.1	Eingesetztes Tablettiergut	103
3.3.2	Feuchtevorkonditionierung des Tablettierguts	104
3.3.3	Tablettierung	105
3.3.4	Einlagerung	107
3.3.5	Verblisterung.....	108
3.3.6	Physikalisch-chemische Charakterisierung der Tabletten	109
4	Ergebnisse und Diskussion	113
4.1	Übersicht.....	113

4.2	Teil 1: Problemanalyse und Methodenfindung zur Herstellung mechanisch stabiler L-Arginin-haltiger Tabletten.....	115
4.2.1	DVS-Messungen an Originaltabletten und Einzelkomponenten.....	115
4.2.2	Ergebnisse der XRPD-Messungen an L-Arginin.....	124
4.2.3	Überprüfung der Idee zur Herstellung mechanisch stabiler Tabletten	130
4.2.4	Versuche mit Hilfsstoff- und Placebotabletten zur Identifizierung des kritischen Formulierungsbestandteils.....	135
4.2.5	Stabilitätsuntersuchungen an konditionierten Placebo- Pulvermischungen	140
4.2.6	Stabilitätsuntersuchungen an konditioniertem Verum-Trockenkompaktat	151
4.2.7	Herstellung mechanisch stabiler Tabletten mit einem hydratbildenden Bestandteil mittels Feuchtevorkonditionierung im Vergleich zum gegenwärtigen Stand der Technik	155
4.3	Teil 2: Umsetzung des SynPD-Konzeptes am optimierten Produkt.....	157
4.3.1	Überblick zur Datenerhebung nach dem SynPD-Konzept	157
4.3.2	Ergebnisse der DVS-Messungen bei 25 und 40°C	159
4.3.3	Ergebnisse der Offenlagerungsstabilitätsstudien bei 25°C	165
4.3.4	Ergebnisse der SynPD- Offenlagerungsstudie bei 40°C im Vergleich zu 25°C.....	177
4.3.5	Ergebnisse des Permeationsmodells	184
4.3.6	Ergebnisse der SynPD-Modellierung	190
4.3.7	Ergebnisse der Verpackungsstabilität	198
4.3.8	Ausbau des SynPD-Konzeptes zur Modellierung von Alterungsvorgängen und Memory-Effekten im Produkt	218
5	Exkurs: Wassergehaltsbestimmung mittels IR-Spektroskopie	232
5.1	Theoretischer Hintergrund.....	232
5.1.1	Motivation zur Wassergehaltsbestimmung im mittleren Infrarot im Kontext der SynPD-Modellierung	232
5.1.2	Gründe für die Auswahl des mittleren Infrarotbereichs	232
5.1.3	Messprinzip der IR-Spektroskopie	233
5.2	Bestimmung des Wassergehalts	235
5.2.1	Aufbau der Reflexionseinheit	235
5.2.2	Messung und Auswertung.....	236

5.3	Ergebnisdiskussion	238
5.3.1	MIR-Messung an Crospovidon-Tabletten	238
5.3.2	Messung von Mehrkomponentensystemen.....	248
5.4	Optimierungsansätze bei der feuchteabhängigen Infrarot- Messung	252
6	Zusammenfassung.....	254
7	Literaturverzeichnis	258
	Veröffentlichungen	267
	Lebenslauf.....	269

Abkürzungen

Tab. 0.1 Verwendete Abkürzungen

Alu	Aluminium
BCS	Biopharmaceutical Classification System
BI	Boehringer Ingelheim
DOE	Design of Experiments
DP	Drug product
DR-Spektrum	Spektrum aus <u>D</u> iffuser <u>R</u> eflexion
DSC	Differential scanning calorimetry
DVS	Dynamic Vapor Sorption
DVS-Waage	Sorptionswaage zur Messung der dynamischen Wasserdampfsorption
DVT	Labor Device und Verfahrenstechnologie (Abteilung RDD)
FE 2	Labor Formulierungsentwicklung 2 (Pharmaceutical Development)
HDPE	High Density Polyethylen
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KCl	Kaliumchlorid
KF-Titration	Karl-Fischer-Titration
LOD	Loss on drying
MCT-Detektor	Halbleiterdetektor aus <u>m</u> ercury, <u>c</u> admium, <u>t</u> ellur
min	Minute
MIR	Mittleres Infrarot
µGC	Micro-Gaschromatographie
NIR	Nahes Infrarot
NMR	Nuclear magnetic resonance
PCTFE	Polychlortrifluorethylen (Aclar [®])
PDC	Packaging Development Center (Arbeitsgruppe in der RDD)
PET	Polyethylenterephthalat
PP	Polypropylen
PP2	Pharmazeutische Physik 2 (Abteilung RDD)
PVC	Polyvinylchlorid
PVdC	Polyvinylidenchlorid
PVP	Polyvinylpyrrolidon
PTFE	Polytetrafluorethylen
RDD	Abteilung Respiratory Drug Delivery
REM	Rasterelektronenmikroskop
RGT-Regel	Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel
r.F.	relative Feuchte [%] der Sättigungsfeuchte bei bestimmter Temperatur
SynPD	Rechensimulationsmodell: Synergy in Packaging Development
TG	Thermogravimetrie
TRB	Tätigkeitsbezogene Risikobewertung
VE 2	Labor Verpackungsentwicklung 2 (Abteilung RDD)
WLD	Wärmeleitfähigkeitsdetektor
XRPD	X-ray powder diffraction (Röntgenpulverdiffraktometrie)

Formelzeichen

Tab. 0.2 verwendete Maßeinheiten und Formelzeichen

A	Absorption
b	Schichtdicke der Probe
c	Konzentration
d	Abstand zwischen Gitterebenen
D	Tablettendurchmesser
D_W	Diffusionskoeffizient für Wasser
ε	Linearer Absorptionskoeffizient (IR, Lambert-Beer'sches Gesetz)
E_A	Aktivierungsenergie
F	Kraft bei Tablettenbruch
H	Gesamtdicke der Tablette
I_{therm}	Wärmestrom
I	Lichtintensität
I_0	Eingestrahlte Lichtintensität
J	Joule
k	Federkonstante
k_{KM}	Absorptionskoeffizient (IR, Kubelka-Munk)
K	Kelvin
λ	Wellenlänge
M	Masse
Δm	Massenänderung
m_0	Trockengewicht, Masse mit 0% Feuchte
m_r	Reduzierte Masse
ν	Frequenz
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
p	Druck
P	Permeation, Permeationsrate
Q	Wärmemenge
R	Allgemeine Gaskonstante
R_∞	Reflexivität einer Probe mit unendlicher Schichtdicke
σ	Elektrische Leitfähigkeit
σ_t	Druckfestigkeit (engl. tensile strength)
s	Sekunde
s_{KM}	Streukoeffizient (IR, diffuse Reflexion, Kubelka-Munk-Theorie)
S	Sorptionskapazität, Sättigungslöslichkeit
θ	Winkel θ in der Bragg'schen Gleichung
t	Zeit, Zeitpunkt
Δt	Zeitintervall
T	Temperatur
TR	Transmission
W	Dicke des zentralen Tablettenzylinders

Glossar

Tab. 0.3 Begriffe mit zentraler Bedeutung in der Dissertation

Cycling	In vorliegender Arbeit steht dieser Begriff für einen Zyklus aus folgenden Prozessschritten: Konditionierung des (Zwischen-) Produktes → Trocknung (~0% r.F.) → Rekonditionierung
Hilfsstofftabletten (auch: Hilfsstoffpresslinge)	Tabletten hergestellt aus verschiedenen Mischungen von Hilfsstoffen, die auch in den Originaltabletten enthalten sind, z.B. Füllstoff + L-Arginin oder Füllstoff + Crospovidon. Eigene Mischung und Tablettierung an der Universität Mainz.
Originaltabletten	Tabletten aus wirkstoffhaltigem Trockenkompaktat, die im FE-2 am Standort Biberach hergestellt wurden. Die quantitative Zusammensetzung des dort verwendeten Trockenkompaktats unterscheidet sich etwas von dem in der Arbeit eingesetzten Trockenkompaktat.
Phasenübergang	Der Begriff bezeichnet den Übergang bei L-Arginin vom Anhydrat in ein höherwertiges Hydrat (Sorptionszyklus), bzw. auch umgekehrt von einem höherwertigen in ein niederwertigeres Hydrat (Desorptionszyklus).
Placebotabletten (auch: Placebopresslinge)	Tabletten, die mit Ausnahme der Wirkstoffe bezüglich ihrer Hilfsstoffe und deren Mengenverhältnisse dieselbe Zusammensetzung aufweisen wie die Trockenkompaktat-tabletten. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass die Placebomischung nicht kompaktiert wurde. Eigene Mischung und Tablettierung an der Universität Mainz.
SynPD-Konzept	Rechensimulationskonzept, bei dem die Stabilität eines Produktes in beliebigen Verpackungskonfigurationen a priori, d.h. vor Start einer Verpackungsstabilität, durch die mathematische Verknüpfung separat erhobener Produkt- und Verpackungsdaten, ohne Informationsverlust vorausberechnet werden kann.
Trockenkompaktat-tabletten (auch: Trockenkompaktat-presslinge)	Tabletten aus wirkstoffhaltiger Trockenkompaktat-endmischung, welche sich hinsichtlich ihrer quantitativen Zusammensetzung geringfügig von der Endmischung der Originaltabletten unterscheidet. Herstellung des Trockenkompaktates im FE2 am Standort Biberach, eigene Tablettierung an der Uni Mainz.

Verpackungs- konfigurationen	Der Begriff umfasst sämtliche Kombinationsmöglichkeiten bei der Blister- und Flaschenverpackung: <ul style="list-style-type: none">- Kombinationen aus Deck- und Bodenfolien- Kombinationen aus Blister, Pouch und ggf. einem Trockenmittel- Kombinationen aus Flaschenmaterialien und Deckeltypen (mit/ ohne Induktionssiegel, mit/ ohne Trockenmittel im Deckel oder in der Flasche)
Verum	Übergeordnete Bezeichnung für wirkstoffhaltige Trockenkompakttabletten und/oder Originaltabletten

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Im Jahr 2006 wurde in der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG begleitend zur Entwicklung eines stark feuchteempfindlichen inhalativen Produkts ein Konzept entwickelt, mit welchem erstmals in der pharmazeutischen Entwicklung die Stabilität eines Produkts in jeder beliebigen Verpackung a priori, d.h. vor einer Verpackungsstudie, berechnet werden kann (1). Dieses interdisziplinäre Konzept beruht auf einem synergetischen Verständnis des Zusammenwirkens von Produkt und Verpackung, dessen zugrunde liegende Datensätze erstmals völlig unabhängig voneinander erhoben werden. Das speziell entwickelte Rechenverfahren ermöglicht es schließlich, diese Produkt- und Verpackungsdaten ohne Informationsverlust analytisch zu verknüpfen und somit die Produktstabilität in beliebigen Verpackungskonfigurationen mit hoher Sicherheit vorzuberechnen (1) (2) (3). Das Konzept erhielt die Bezeichnung SynPD (Synergy in Packaging Development). Dieses Konzept bietet insbesondere den Vorteil, dass es auch bei komplexem, nicht-linearem Produktverhalten angewandt werden kann, um physikalisch-chemische Kausalzusammenhänge zu untersuchen und deren Wirkung auf das Produkt im Voraus zu modellieren. Diese Eigenschaften legen nahe, das SynPD-Konzept nach seiner auf Anhieb erfolgreichen Anwendung auf die Vorausberechnung der Zersetzung im erweiterten Umfang zur Vorausberechnung von weiteren, insbesondere auch physikalischen Stabilitätsparametern einzusetzen (1) (3).

1.2 Zielsetzung

Das Hauptziel in diesem Pilotprojekt war es, die Produktstabilität nicht wie konventionell gehandhabt mittels Verpackungsstabilitätsstudien zu bestimmen, sondern erstmals ausschließlich mit Hilfe des SynPD-Konzeptes bereits vor Start einer Verpackungsstabilität zu berechnen. In Form einer Machbarkeitsstudie sollte die Umsetzbarkeit von SynPD für chemische und vor allem auch *physikalische* Qualitätsparameter (Bruchkraft und Zerfall) analysiert, sowie die Vorteile dieses Konzeptes gegenüber bisherigen Herangehensweisen oder statistisch basierten Ansätzen bewertet werden.

Im ersten Arbeitsabschnitt war es zunächst erforderlich, die feuchteabhängige mechanische Instabilität einer sehr frühen Trockenkompaktatformulierung aus einem BI-internen Projekt zu beheben, da eine vollständige Umsetzung des SynPD-Konzeptes angesichts seines Aufwandes nur an über einen hinreichend langen Zeitraum intakt bleibenden Tabletten sinnvoll ist. In dieser Phase sollte die Ursache für die beobachtete mechanische Instabilität identifiziert werden, sowie Lösungsmöglichkeiten erarbeitet und praktisch umgesetzt werden. Ziel dieser Arbeitsphase war es, optimierte Tabletten für die Weiterbearbeitung des Projektes nach dem SynPD-Konzept zur Verfügung zu stellen.

Im zweiten Arbeitsschritt mussten zunächst sämtliche Daten, die für die Rechenmodellierung erforderlich sind, erhoben werden. Hierzu wurden physikalische und chemische Produktparameter in umfassenden Offenlagerungsversuchen erhoben, sowie die Sorptionseigenschaften des Produktes aufgezeichnet. Sorptions- und Permeationsdaten zu den Verpackungsmaterialien konnten aus dem laborinternen Datenarchiv abgerufen werden. Ziel dieser Arbeitsphase war es, anhand der Produkt- und Verpackungsdaten die Entwicklung verschiedener Produkteigenschaften (Bruch, Zerfall

und Dissolution) in unterschiedlichen Verpackungskonfigurationen mit Hilfe von SynPD-Modellrechnungen vorherzusagen und dadurch die bestmögliche, maßgeschneiderte Verpackung für das Produkt zu identifizieren.

Im letzten Arbeitsabschnitt sollten die für verschiedene Verpackungsoptionen modellierten Stabilitätsdaten auf ihre Korrektheit hin überprüft werden. Dazu wurden entsprechende Verpackungsstudien durchgeführt und die Analysenergebnisse mit den Ergebnissen der Simulationsrechnungen verglichen. Anhand des Übereinstimmungsgrades sollte überprüft werden, ob im verwendeten SynPD-Rechenmodell tatsächlich alle relevanten Einflussfaktoren auf die Produktstabilität berücksichtigt wurden, und somit das reale Produktverhalten abgebildet wurde. Ziel dieser Arbeitsphase war es, neben der Kontrolle des SynPD-Rechenmodells gegebenenfalls Optimierungsmöglichkeiten zu identifizieren und das Modell bei Bedarf um entsprechende Einflussfaktoren zu erweitern.

In einem zusätzlichen separaten Arbeitsblock sollten an einem speziell für BI konstruierten IR-Messgerät mit integrierter Klimazelle im Messmodus der diffusen Reflexion Feuchtemessungen durchgeführt werden. Das SynPD-Konzept ist auf eine sehr genaue Bestimmung der relativen Feuchte bzw. des Feuchtegehaltes in der Probe angewiesen, um korrekte Vorhersagen bezüglich der Stabilität des Produktes treffen zu können. Da in einer im PP2 durchgeführten Diplomarbeit (4) sehr gute Ergebnisse bei der Feuchtebestimmung von Folienmaterialien mit dieser Messmethode erzielt wurden, war es naheliegend, die Apparatur für Messungen an Solidaformulierungen weiter einzusetzen und zu testen. Ziel war es, erste Messmethoden im diffusen Reflexionsmodus zu entwickeln und geeignete Auswerteverfahren zu identifizieren.

1.3 Erklärung zur Geheimhaltung

Auf Grund eines Geheimhaltungsabkommens mit dem Unternehmen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co. KG sind die Angaben zu verwendeten Materialien und deren Zusammensetzung, zu Herstellungsverfahren und bestimmten analytischen Methoden bewusst nicht im Detail beschrieben. Die beiden Wirkstoffe in der tablettierfertigen Mischung werden mit A und B bezeichnet und nur ein Teil der Hilfsstoffe genannt. Auch die quantitative Zusammensetzung der gesamten Trockenkompaktat- und Placeboformulierung kann aus Geheimhaltungsgründen nicht offengelegt werden. Ebenso werden die Lieferanten bestimmter Ausgangsmaterialien, mit denen das Unternehmen Geschäftsbeziehungen unterhält, nicht explizit genannt.

Es wird versichert, dass sämtliche Informationen, die zum Verständnis der vorliegenden Arbeit erforderlich sind, nach dem „need to know-Prinzip“ entsprechend der Firmenrichtlinien von Boehringer Ingelheim offengelegt werden.

2 Theoretischer Teil

2.1 Stabilität von Tabletten

2.1.1 Einflussfaktoren auf die Arzneimittelstabilität

Allgemeine Einflussfaktoren

Ein Medikament muss über die gesamte Laufzeit hinweg seine Spezifikation erfüllen, d.h. die für die Zulassung deklarierten physikalisch-chemischen Eigenschaften aufweisen. Jedoch existiert eine ganze Reihe verschiedener Einflussfaktoren, welche die Stabilität eines Arzneimittels beeinträchtigen. Sie führen zu physikalischen, chemischen und/ oder mikrobiellen Veränderungen des Produktes, wodurch dessen Spezifikationsgrenzen schneller erreicht werden und sich dessen Laufzeit verkürzen kann.

Von außen wirken u.a. Luftfeuchte und Sauerstoff auf das Produkt ein, die z.B. Hydrolysen, sterische Umlagerungen in Molekülen oder Redoxreaktionen ermöglichen. Des Weiteren findet durch Wärme- und Lichteinwirkung ein Energieeintrag in das Arzneimittel statt, wodurch ebenfalls chemische Reaktionen initiiert werden können. So kann der Einfluss von UV-Licht unter anderem zur Bildung von Radikalen führen, die wiederum Polymerisationsreaktionen auslösen und eine Quervernetzung langkettiger Formulierungsbestandteile verursachen. Dadurch ändern können sich z.B. die Löslichkeit und das Quellverhalten einzelner Substanzen, wie im Beispiel von Povidon und Crospovidon, sowie auch die Zerfalls- und Freisetzungskinetik des Fertigproduktes. Zudem kann das Arzneimittel mit Schwermetallionen in Berührung kommen, die evtl. im Laufe von Syntheseprozessen eingesetzt werden. Sie wirken als Katalysatoren und können Zersetzungsreaktionen von Wirk- und Hilfsstoffen beschleunigen. Tab. 2.1 zeigt zusammenfassend einen Überblick über mögliche chemische Reaktionen, die durch die verschiedenen Einflussfaktoren ausgelöst werden können.

Auch Mikroorganismen aus der Umgebungsluft wirken auf das Produkt ein, da außer bei der Herstellung von Parenteralia nicht steril produziert und verpackt wird. Bakterien und Pilze nutzen die in der Formulierung enthaltenen Zucker-, Stärke- und Cellulosederivate als Substrat für das eigene Wachstum und können einzelne Bestandteile enzymatisch abbauen. Ein mikrobieller Befall wird oft bereits bei organoleptischer Prüfung erkannt, z.B. durch Verfärbung oder Geruchsbildung.

Neben der Einwirkung äußerer Einflüsse sind jedoch auch in der Formulierung selbst Faktoren vorhanden, die über die Lagerzeit hinweg schädigende Wirkung zeigen. Dabei handelt es sich beispielsweise um Restfeuchte aus der Granulierung oder aus Coatingverfahren, um Bestandteile mit Einfluss auf den pH-Wert, um Restspuren von Schwermetallionen oder um entstehende Zersetzungsprodukte, die eine autokatalytische Funktion haben. Die möglichen chemischen Veränderungen sind in Tab. 2.1 dargestellt. Auch die Prozessierung von Ausgangssubstanzen und das Herstellverfahren können die Stabilität von Hilfs- und Wirkstoffen beeinflussen. Alle Vorgänge mit Energieeintrag in die Formulierung, wie z.B. Mahlen, Granulieren, Tablettieren oder Trocknen, können zur Umwandlung in instabilere, höherenergetische chemische Molekülstrukturen führen und müssen als Ursache für Produktinstabilitäten in Betracht gezogen werden (5) (6).

Tab. 2.1 Chemische Reaktionen, ausgelöst durch verschiedene Einflussfaktoren (5)

	Hydrolyse	Sterische Umlagerung	Oxidation	Decarboxylierung	Substitutionsreaktion	Polymerisation
pH-Wert	x	x	x	x	x	x
Puffer-substanzen	x	x				
Luft-Feuchte	x	x	x		x	
Wärme	x	x	x	x	x	x
Licht			x	x		x
Sauerstoff			x			
Schwermetalle			x	x		x

Auswirkung von Feuchtigkeit auf Tabletten

Da in der vorliegenden Dissertation insbesondere der Wassergehalt in Tablettenformulierungen und die Auswirkung der relativen Luftfeuchte auf diese Arzneiform einen wichtigen Stellenwert einnimmt, soll im Weiteren speziell diese Thematik detaillierter beleuchtet werden.

Feuchtigkeit in einer Solidaformulierung kann nicht generell als Negativaspekt gewertet werden, da sie in gewissem Ausmaß benötigt wird, um z.B. die Tablettierbarkeit zu gewährleisten, um ausreichend hohe Bruchkraftwerte zu erzielen oder die Friabilität zu minimieren. Andererseits kann sich die enthaltene Wassermenge und deren Änderung über die Lagerzeit hinweg auf vielfältige Weise auf das Produkt auswirken.

Bei einem ansteigenden Wassergehalt im Produkt sind mit hoher Wahrscheinlichkeit chemische und/ oder strukturelle Veränderungen unterschiedlichen Umfangs zu erwarten. So werden beispielsweise Hydrolysen, Oxidationsvorgänge, sterische Umlagerungen, die Bildung von Polymorphen oder Übergänge vom amorphen in den kristallinen Zustand (vgl. Tab. 2.1) ermöglicht, die z.T. bei Abwesenheit von Feuchtigkeit gar nicht stattfinden können. Des Weiteren können einzelne Substanzen Wasser in stöchiometrischen Mengen in ihre Kristallstruktur einlagern und dadurch in eine Hydratform übergehen. Auf diesen speziellen Fall wird in Kapitel 2.2 gesondert eingegangen. Die Veränderungen im Kristallgitter beeinflussen in vielen Fällen die Löslichkeit sowie die Lösungsgeschwindigkeit der entsprechenden Substanz. Dies kann sich unter anderem in einer verzögerten oder auch beschleunigten Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform bemerkbar machen (5) (6). Derartige chemische Veränderungen oder die Bildung von Abbauprodukten können in der Regel mit typischen analytischen Messmethoden wie Chromatographie oder Spektroskopie detektiert, identifiziert und quantifiziert werden.

Sehr häufig ist auch die physikalische Stabilität eines Arzneimittels durch einen ansteigenden Wassergehalt betroffen. Feuchtesorption führt in Abhängigkeit der aufgenommenen Wassermenge je nach Zusammensetzung des Produktes entweder zu einem Anstieg oder Abfall der Bruchfestigkeit. Hygroskopische Formulierungen zeigen bereits bei geringer Feuchteaufnahme eine Tendenz zur Nachhärtung, hydrophobe eher

eine gleichbleibende Bruchfestigkeit (6) (7). Wird ein gewisser Feuchtegehalt überschritten, so führt das Wasser allgemein zu einer Erweichung der Tabletten, wodurch sie anfälliger gegen Druck und Scherkräfte werden. Unter Umständen können sie dann nicht mehr unbeschadet durch die Deckfolie eines Blisters gedrückt werden. Bei Messung der Friabilität würde in diesem Fall zudem der Tablettenabrieb deutlich ansteigen.

Auch die enthaltenen Zerfallsbeschleuniger sorbieren auf Grund ihrer Hydrophilie große Wassermengen und quellen je nach Art in unterschiedlichem Ausmaß und mit unterschiedlicher Geschwindigkeit auf. Erfolgt eine sehr schnelle Volumenausdehnung, so kann ein Pressling den sich aufbauenden Druck eventuell nicht (teil-) kompensieren und bildet Risse aus. Dies ist vor allem bei den sogenannten Supersprengmitteln wie Crospovidon, Stärke- und Cellulosederivaten zu beobachten (8). Auch wenig elastische Filmüberzüge sind betroffen, da sie bei einer zu starken Volumenzunahme des Tablettenkerns nicht dehnbar genug sind und deshalb aufreißen. Dagegen wird bei einer langsamen Quellung der sich allmählich entwickelnde Druck abgebaut, indem auch schwerer zugängliche freie Volumina zuquellen. In Folge dessen verringert sich die Porosität, und damit auch die Eindringgeschwindigkeit von wässrigem Medium. Da mit Feuchte vorbelastetes, vorgequollenes Sprengmittel eine weniger effektive Wirkung aufweist, resultiert daraus gleichzeitig eine verlangsamte Freisetzungskinetik (6).

Darüber hinaus üben auch bestimmte chemische Veränderungen einen direkten Einfluss auf die physikalische Stabilität aus. So führen z.B. chemische Abbaureaktionen zu sichtbaren Verfärbungen oder Fleckenbildung. Des Weiteren kann die Hydratation von Hilfs- und Wirkstoffen unter Umständen zu einem Brüchigwerden des Tablettengefüges beitragen (9). Auch Veränderungen in der Kristallstruktur oder sterische Umlagerungen in Molekülen beeinflussen u.a. Bindungskräfte in der Matrix sowie die Wirkstofflöslichkeit, sodass letztlich wiederum die Bruchfestigkeit, die Zerfallsgeschwindigkeit und das Dissolutionverhalten betroffen sind.

Drittens bietet ein genügend hoher Wassergehalt im Produkt in Kombination mit Formulierungsbestandteilen wie z.B. Zucker, Stärke, Cellulosen oder Gelatine oftmals einen optimalen Nährboden für mikrobielles Wachstum und/ oder enzymatische Abbaureaktionen. Dadurch verfärben sich die Tabletten, sie verändern sich im Geruch und Geschmack oder weisen deutlich sichtbare Schimmelbildung auf.

In Tab. 2.2 sind oben genannte chemische, physikalische und mikrobielle Veränderungen an Tabletten, die durch den Einfluss von Feuchtigkeit ausgelöst werden, als Überblick zusammengefasst (5) (6).

Tab. 2.2 Chemische, physikalische und mikrobielle Veränderungen bei Tabletten, welche durch Feuchteinfluss generiert werden können.

Chemisch	Physikalisch	Mikrobiell
Hydrolysen	Bruchkraft	Farbe
Redoxreaktionen	Härte	Geruch
Sterische Umlagerungen	Friabilität	Geschmack
Bildung von Polymorphen	Zerfall	Enzymatischer Abbau
Amorph-kristalline Übergänge	Löslichkeit	Schimmelbefall
Bildung von Hydraten	Lösungsgeschwindigkeit	
	Freisetzungverhalten	
	Quellung, Quellfähigkeit	

2.1.2 Bindungsarten von Wasser in Festkörpern

Wasser kann in einem Material auf verschiedene Art mit unterschiedlich großen Bindungskräften gebunden werden. Haftet es nur locker an der Oberfläche an, so wird es als ungebundenes Haft- oder Adhäsionswasser bezeichnet. Erfolgt die Bindung über physikalische Wechselwirkungskräfte in nicht-stöchiometrischen Mengen, so kann im Weiteren zwischen Kapillar-, Quellungs- und Absorptionswasser unterschieden werden. Wird Wasser dagegen chemisch und in meist stöchiometrischem Verhältnis gebunden, so handelt es sich je nach Art des Bindungsmechanismus entweder um Kristallwasser oder Konstitutionswasser (6) (10). Auf die Eigenschaften von Kristallwasser wird in einem separaten Abschnitt (Kapitel 2.2) detaillierter eingegangen, da es in der vorliegenden Arbeit von entscheidender Bedeutung ist.

In nachfolgender Tabelle sind die unterschiedlichen Bindungsarten von Wasser an Feststoffen inklusive ihrer Bindungsmechanismen und –energien als Überblick zusammengefasst. Die einzelnen Typen lassen sich wie folgt beschreiben (6) (10):

Haftwasser:	besetzt Oberflächen, Zwischenräume und große porenartige Strukturen. Leichte Abtrocknung des Haftwassers aufgrund der lockeren Adhäsion.
Kapillarwasser:	Die auftretende Bindungsenergie ist von der Hydrophilie/Hydrophobie des Materials abhängig. Bei hydrophoben Stoffen entspricht der Dampfdruck des Kapillarwassers dem des flüssigen Wassers, wohingegen der Dampfdruck bei hydrophilen, hygroskopischen Materialien über der Kapillare erniedrigt ist. In letzterem Fall wird ein höherer Energieaufwand zur Abtrocknung des Kapillarwassers erforderlich.
Quellungswasser:	durchdringt den Festkörper vollständig und lagert sich zwischen den Polymerketten des Materials ein. Quellungswasser bildet einen Bestandteil des Polymergerüsts und lässt sich nur langsam abtrocknen.
Absorptionswasser:	Aufnahme von Wasser durch Absorption in die innere Struktur eines Materials, z.B. auch in kleine Poren
Kristallwasser:	ist über verschiedene Bindungsmechanismen sehr fest an das Material gebunden. Es lässt sich nur mit drastischeren Methoden aus dem Festkörper entfernen, z.B. bei sehr trockenen Bedingungen, bei erhöhter Temperatur oder bei zusätzlich erniedrigtem Druck. Bei Entfernung des Hydratwassers können sich je nach Art des Hydrates unterschiedliche Folgeprodukte bilden (siehe Kapitel 2.2)
Konstitutionswasser:	in diesem Fall bildet das Wasser kovalente Bindungen aus und besitzt die höchste Bindungsenergie. Bei Entfernung ändert sich die chemische Zusammensetzung des Moleküls. Beispiel: $\text{Ca(OH)}_2 \rightarrow \text{CaO} + \text{H}_2\text{O}$

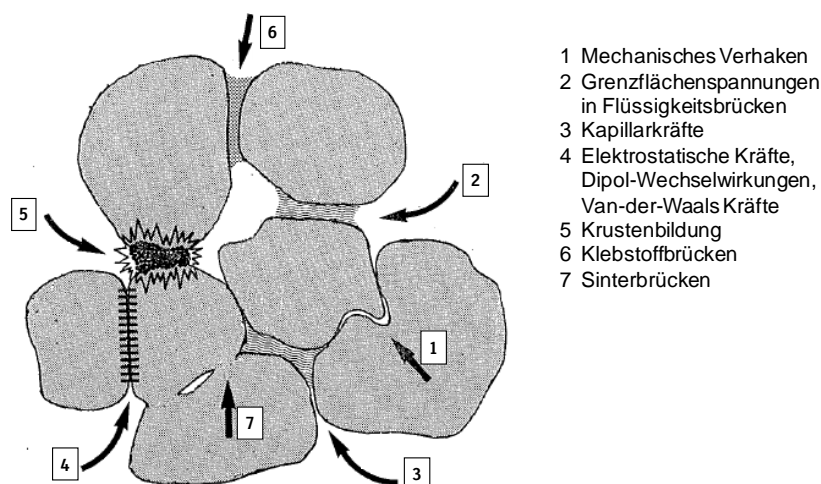
Tab. 2.3 Bindungsmöglichkeiten von Wasser an Feststoffe inklusive der auftretenden Bindungsenergien. In der Tabelle bezeichnet r den Radius der Kapillare. ((6) (10), Tabelle adaptiert).

Bezeichnung des gebundenen Wassers	Haftwasser oder Adhäsionswasser	Kapillarwasser $r > 0,1\mu\text{m}$	Kapillarwasser $r < 0,1\mu\text{m}$	Quellungswasser	Absorptionswasser	Kristallwasser oder Hydratwasser	Konstitutionswasser
Bindungszustand	ungebunden, sehr schwache Wechselwirkung	Physikalisch				chemisch	
Stöchiometrie	nicht stöchiometrisch	nicht stöchiometrisch				stöchiometrisch	
Mechanismus und Art der Bindung	Adhäsion	Kapillarleitung in benetzbaren Kapillaren	Kapillarkondensation	Osmose, Hydratisierung	Absorption	Koordinative Bindung oder andere Bindungsarten	Kovalente Bindung
Bindungsenergie [kJ/ Mol]	nahe 0 [kJ/Mol]	nahe 0 [kJ/Mol]	≤ 5 [kJ/Mol]	≤ 20 [kJ/Mol]	2-60 [kJ/Mol]	5-40 [kJ/Mol]	20-100 [kJ/Mol]

2.1.3 Stabilität von Bindungen in Solida unter Feuchteinwirkung

Wasser trägt in Solidaformulierungen einerseits zur Ausbildung von Bindungen und damit zum Zusammenhalt von Aggregaten bei. Andererseits kann die Einwirkung von Feuchtigkeit im umgekehrten Fall zur Schwächung von Bindungen bzw. Wechselwirkungen und bei entsprechendem Überangebot zu deren Lösung führen.

Abb. 2.1 zeigt eine vereinfachte schematische Darstellung von Bindungs- bzw. Interaktionsmöglichkeiten zwischen einzelnen Pulverpartikeln, die prinzipiell in einem Agglomerat auftreten können.



- 1 Mechanisches Verhaken
- 2 Grenzflächenspannungen in Flüssigkeitsbrücken
- 3 Kapillarkräfte
- 4 Elektrostatische Kräfte, Dipol-Wechselwirkungen, Van-der-Waals Kräfte
- 5 Krustenbildung
- 6 Klebstoffbrücken
- 7 Sinterbrücken

Abb. 2.1 Vereinfachte Darstellung der Bindungskräfte in einem Agglomerat. (11)

Zum einen entstehen größere Partikelverbände durch rein mechanisches Verhaken strukturierter Oberflächen (Pfeil 1). Diese Wechselwirkung zwischen einzelnen Pulverpartikeln kann jedoch durch Orts- und Lagewechsel leicht geöffnet werden, oder z.B. auch durch ein Auseinanderdrängen der Partikel bei Einlagerung von Wasser in freie Zwischenräume.

In den Fällen 2 und 3 beruhen die Bindungen auf dem Vorhandensein von Wassermolekülen. In freien Volumina zwischen Partikeln bilden sich Flüssigkeitsbrücken aus, deren Bindungsstärke mit der Benetzbarkeit der Teilchen bzw. mit der Verkleinerung des Kontaktwinkels abnimmt. Dasselbe gilt für die kleinvolumigeren Kapillaren, die ebenfalls auf Grund der Adhäsionskräfte zwischen Flüssigkeit und Feststoff benetzt werden. Diese Kapillarkräfte bzw. Grenzflächenspannungen können leicht überwunden werden, wenn das Agglomerat einem Überangebot von Feuchtigkeit ausgesetzt ist, oder direkt mit Wasser bzw. einer mit Wasser mischbaren Flüssigkeit in Kontakt kommt.

Des Weiteren werden Partikel durch elektrostatische Kräfte, Dipol-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen und Van-der-Waals-Kräfte zusammengehalten, deren maximal mögliche Bindungsenergien in der eben genannten Reihenfolge abnehmen (Pfeil 4). Diesen Kräften ist gemeinsam, dass sie lediglich über kurze Distanzen wirksam sind (5). Vergrößern sich die Partikelabstände z.B. durch die Sorption von Wassermolekülen, so werden diese Bindungskräfte stark abgeschwächt und tragen kaum noch zum

Zusammenhalt des Agglomerats bei. Im Prinzip werden sie bei moderatem Feuchteangebot zunächst durch Bindungen wie in den Fällen 2 und 3 beschrieben ersetzt.

Bei Granulationsprozessen bilden sich durch den Einsatz von Lösungsmitteln oder Klebstoffflüssigkeiten neue Bindungen zwischen Partikeln aus. Wird beispielsweise mit Wasser oder einer Wasser-Ethanol-Mischung durchfeuchtet, so lösen sich Feststoffe an der Oberfläche leicht an und kristallisieren beim Verdunsten des Lösungsmittels wieder aus (Pfeil 5). Auf diese Weise entstehen Krustengranulate. Bei Verwendung von Klebstofflösungen, beispielsweise aus Stärke, Gelatine oder PVP, härten die Polymere bei der Trocknung zwischen den Partikeln aus und bleiben als Feststoffbrücken in den sogenannten Klebstoffgranulaten erhalten (Pfeil 6). Findet später durch Angebot von Feuchtigkeit der umgekehrte Prozess statt, so lagern vor allem die Polymerbrücken Wassermoleküle ein und erweichen. Dadurch wird das Klebstoffgranulat anfälliger für mechanische Belastungen und das Agglomerat kann zu Granulatpartikeln vereinzelt werden. Krustengranulate reagieren im Gegensatz dazu robuster, da hier erst die oberflächlichen Kristallstrukturen angelöst werden müssen. Eine Auflösung in Einzelpartikel erfolgt in der Regel deutlich langsamer als bei Klebstoffgranulaten.

Werden Pulver und Granulate tablettiert, so entstehen Sinterbrücken (Pfeil 7). Durch die hohen Presskräfte und die Wärmeentwicklung beginnen einzelne Partikel lokal zu schmelzen und kristallisieren in diesen Bereichen gemeinsam aus, so dass eine durchgängige Kristallstruktur entsteht. Sinterbrücken stellen die stärksten Bindungen in einem Agglomerat dar, die Wassermolekülen den größten Widerstand leisten. Sie können nur dann zerstört werden, wenn die kristalline Verbindung in Lösung geht (6) (10) (11).

2.1.4 Möglichkeiten zur Bestimmung der Produktfeuchte

Wie vorangehend ausführlich diskutiert, kann der sich einstellende Wassergehalt in Tabletten einen entscheidenden Einfluss auf die Stabilität und damit auf die Laufzeit eines Arzneimittels haben. Aus diesem Grund ist es zwingend erforderlich, zu jedem Zeitpunkt der Herstellung und der Lagerung die Feuchte bestimmen zu können. Auch die Aussagekraft der später durchgeführten SynPD-Modellierung hängt entscheidend von einer exakten Bestimmung der Wassermenge in der Probe ab, da ansonsten überprüfte Stabilitätsparameter wie z.B. Wirkstofffreisetzung oder Bruchkraft mit einem falschen Wassergehalt korreliert werden.

Zur Quantifizierung der Produktfeuchte stehen verschiedene direkte und indirekte Messverfahren zur Verfügung. Zu den direkten Verfahren zählen alle Methoden, die mit einer Rückwägung bzw. einer Einwaage verknüpft sind, also sämtliche (thermo-) gravimetrische Messmethoden sowie die Karl-Fischer-Titration. Sie werden als Referenzmethoden zur Kalibrierung indirekter Wasserbestimmungsmethoden eingesetzt. Bei den indirekten Messverfahren wird entweder analysiert, wie sich physikalische Eigenschaften eines Materials in Abhängigkeit des Wassergehalts verändern, oder aber wie die in der Probe enthaltenen Wassermoleküle auf einen physikalischen Stimulus reagieren (12). Die einzelnen Messmethoden unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Geschwindigkeit, Genauigkeit und Nachweisgrenze, ihres Bedarfs an Probenmenge, ihrer Komplexität sowie ihres Gefährdungspotentials, z.B. aufgrund benötigter Chemikalien. Dieses Kapitel soll einen Einblick über die gängigen Wasserbestimmungsmethoden bei pharmazeutischen Solidaprodukten mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen geben. Ein zusammenfassender Überblick der Methoden ist in Tab. 2.4 zusammengestellt. Weitere Messverfahren, die in der Pharmaindustrie nicht angewandt werden oder unüblich sind, werden an dieser Stelle nicht genannt. In Kapitel 3.2 (Methodenteil) werden all diejenigen

Methoden ausführlich beschrieben, die zur Quantifizierung des Feuchtegehaltes im Laufe der Arbeit direkt zum Einsatz kamen.

Direkte Feuchtebestimmungsmethoden

Der Feuchtegehalt pharmazeutischer Produkte oder Materialien bei einer bestimmten relativen Feuchte wird häufig über sogenannte LOD-Messungen (loss on drying) ermittelt, wobei Feucht- und Trockengewicht des Produktes durch Wägung erfasst werden und die Differenz prozentual auf das Feuchtgewicht bezogen wird. Die Werte aufeinanderfolgender Messungen bei Mehrfachbestimmungen können hierbei aber schwanken bzw. fehlerbehaftet sein, da sich der Feuchtegehalt insbesondere bei Proben mit sehr schneller Sorptionskinetik (z.B. Molekularsieb) bis zum Start der Messung bereits verändern kann, und dieser Wert als Bezugsgröße in den Nenner eingeht (vgl. Formel 2.1). Aus diesem Grund ist es vorteilhaft, die Ergebnisse der LOD-Messung in den Wassergehalt oder „water uptake“ umzurechnen (Formel 2.2), da hier die Massenänderung auf ein konstantes Trockengewicht bezogen wird (10). Im besten Fall wird der Wassergehalt einer Probe unter konkreten Klimabedingungen direkt in Form des Wasseraufnahmevermögens bestimmt, d.h. das Sorptionsvermögen einer vollständig getrockneten Probe ermittelt. Grundsätzlich ist bei Angabe eines prozentualen Wassergehalts stets mit anzugeben, ob es sich um einen LOD- Wert oder um einen Water uptake-Wert handelt.

$$LOD = \frac{m_{feucht} [g] - m_{trocken} [g]}{m_{feucht} [g]} [\%] \quad \text{Formel 2.1}$$

$$\text{Water uptake} = \frac{m_{feucht} [g] - m_{trocken} [g]}{m_{trocken} [g]} [\%] \quad \text{Formel 2.2}$$

Gravimetrische Methoden:

Bei der Wassergehaltsbestimmung mittels einer gravimetrischen Methode kann das Produkt in einer entsprechenden Apparatur durch Energiezufuhr ausgeheizt werden, wie z.B. einem IR-, Halogen- oder Mikrowellentrockner oder auch in einem Trockenschrank oder im Muffelofen. Die ersten drei genannten Geräte haben den Vorteil, dass sie eine Waage enthalten, die das Startgewicht sowie den Gewichtsabfall während des Ausheizens aufzeichnet. Dadurch kann das Erreichen der Massenkonzanz beobachtet werden. Das Endgewicht wird automatisch erfasst und die prozentuale Veränderung wahlweise bezogen auf das Start- oder das Trockengewicht als Endergebnis angezeigt. Bei Verwendung von Trockenschrank oder Muffelofen müssen die zur Berechnung benötigten Gewichtsangaben an einer Analysenwaage aufgezeichnet werden. Dabei muss durch die Wahl eines geeigneten Gefäßes sichergestellt werden, dass sich das Probengewicht vor allem während des Wägevorgangs nicht durch Sorptions- bzw. Desorptionsprozesse verändert. Da bei diesen beiden Methoden der Wasserverlust während der Trocknung nicht kontinuierlich aufgezeichnet wird, muss durch Kontrollwägungen der Fortschritt der Feuchtedesorption überprüft werden. Mit Hilfe dieser Daten kann eine optimale Trocknungszeit gefunden werden.

Bei allen hier genannten Methoden besteht das Problem, dass der gemessene Gewichtsverlust nicht nur durch die Abgabe von Wasser verursacht werden kann, sondern auch durch andere flüchtige Substanzen oder Zersetzungsprodukte, die sich auf Grund der Hitzeentwicklung bilden. Deshalb muss anhand geeigneter Vorversuche eine günstige Temperatur festgelegt werden, bei der möglichst der gesamte Wasseranteil erfasst wird, jedoch keine weiteren Bestandteile mit ausgeheizt werden. (12) (13) (14).

Thermogravimetrie (TG):

In der Thermogravimetrie wird das eben diskutierte Problem einer geeigneten Temperatureinstellung dadurch umgangen, dass die Probe mit einer bestimmten Temperaturrate aufgeheizt wird und dabei kontinuierlich die Masse aufgezeichnet wird. Dadurch werden lückenlos diejenigen Temperaturwerte identifiziert, bei denen das Produkt an Masse verliert. Anhand dieser Daten können im Optimalfall die Temperaturbereiche ermittelt werden, bei denen Wasser abgegeben wird. Ist keine eindeutige Zuordnung möglich, so können durch eine zusätzliche Kopplung des Thermogravimetrie-Gerätes mit einem Gaschromatographen die flüchtigen Bestandteile anhand ihrer Retentionszeiten bestimmt werden. Auf diese Weise kann letztendlich exakt der Gewichtsverlust bestimmt werden, der ausschließlich auf die Desorption von Wasser zurückzuführen ist (15). Diese Methode bietet zudem die Möglichkeit, unterschiedliche Hydratationszustände eines Moleküls zu detektieren, und die jeweils eingelagerten Molmengen Wasser zu quantifizieren (16).

Einsatz von Trockenmitteln:

Alternativ kann der Probe auch ohne Temperatureinwirkung Feuchtigkeit entzogen werden. Dazu zählt unter anderem die Lagerung über verschiedenen Trockenmitteln wie Silicagel, Molekularsieb oder Diphosphorpentaoxid (P_2O_5) bei üblicher Raumtemperatur und Atmosphärendruck. Im Europäischen Arzneibuch wird für LOD-Messungen zusätzlich eine Kombination aus P_2O_5 und Vakuum bzw. Hochvakuum beschrieben, um den Trocknungsprozess zu beschleunigen (17).

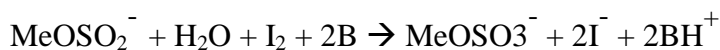
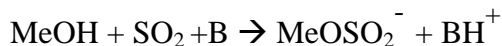
DVS-Sorptionswaage:

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung des Feuchtegehaltes bietet die Trocknung in der DVS-Sorptionswaage. Hier wird die Probe beständig mit einem trockenen Stickstoffstrom umspült und dabei kontinuierlich die Gewichtsabnahme aufgezeichnet (18). Wird das Gerät ohne Verwendung der Heizspirale betrieben, so ist zu berücksichtigen, dass evtl. vorhandenes Kristallwasser in der Probe zurückbleiben könnte oder mit derart langsamer Kinetik abgegeben wird, dass diese geringe Gewichtsabnahme leicht versehentlich als Waagendrift interpretiert wird. Bei Zuschalten der Heizspirale besteht wiederum das Problem des Ausheizens anderer flüchtiger Bestandteile und ggf. einer Dekalibrierung der Wägeeinheit. Insgesamt kann der Anteil des Bulkwassers mit dieser Methode jedoch sehr präzise bestimmt werden. Nachteilig sind dagegen die um ein Vielfaches längeren Messzeiten im Vergleich zu den anderen gravimetrischen Verfahren. Da in der vorliegenden Arbeit ein Großteil der (Zwischen-)Ergebnisse mit Hilfe von DVS-Messungen gewonnen wurde, wird diese Methode in Kapitel 3.2.1 ausführlich beschrieben.

Karl-Fischer-Titration:

Mit Hilfe der Karl-Fischer-Titration (KF-Titration) ist eine quantitative Bestimmung des gesamten in der Probe gebundenen Wassers, einschließlich des Kristallwassers, möglich.

Sie beruht darauf, dass SO_2 und Iod ausschließlich in Gegenwart von Wasser über eine Redoxreaktion umgesetzt werden. In einem Milieu mit ausreichendem Basenüberschuss (z.B. Pyridin oder Imidazol) reagiert SO_2 mit Methanol zunächst zu Methylsulfit, das in der Lösung vorhandenes Iod zu Iodid reduziert und selbst zu Methylsulfat oxidiert wird.



Sobald das gesamte Wasser in der Probe chemisch umgesetzt ist, kann die Reaktion nicht mehr ablaufen. Weiter zugesetztes Iod reagiert nicht mehr ab und führt zur Braunfärbung der Lösung, wodurch eine visuelle oder photometrische Endpunktbestimmung der Titration möglich ist. Eine sehr viel empfindlichere Detektion des Endpunktes erfolgt über eine bipotentiometrische Methode. Sie beruht darauf, dass überschüssiges Iod nach Erreichen des Äquivalenzpunktes an einer Elektrode zu Iodid reduziert werden kann, so dass aufgrund der entstehenden Ladungen ein Strom fließt (19).

Grundsätzlich kann bei der Karl-Fischer-Titration zwischen einer volumetrischen Methode zur Bestimmung größerer Wassergehalte ab 2,5 mg, und einer coulometrischen zur Detektion ab 10 μg Wasser unterschieden werden. Bei der ersten Variante wird Jod als Reagenz zutitriert, während bei der letztgenannten das benötigte Iod elektrochemisch durch die Oxidation von Iodid an einer Elektrode erzeugt wird. Bei beiden Verfahren ist darauf zu achten, dass während der Titration keine Luftfeuchte in das System eingetragen wird, die das Ergebnis verfälscht. Ein Vorteil dieser Methode besteht darin, dass vor allem mit der coulometrischen Karl-Fischer-Titration auch sehr kleine Wassermengen ab 10 μg bestimmt werden können (20). Des Weiteren ist es möglich, auch das Kristallwasser in der Probe vollständig zu erfassen. Eine Unterscheidung zu Wassermolekülen mit geringeren Bindungsenergien, also locker gebundenem Bulkwasser, ist jedoch nicht möglich. Nachteile dieser Feuchtebestimmungsmethode liegen im Einsatz organischer Reagenzien mit entsprechendem Gefährdungspotential für den Anwender, im Zeitbedarf und in der Zerstörung der Probe. Darüberhinaus müssen die Proben im eingesetzten Medium löslich sein, da nur so das im Material gebundene Wasser freigesetzt und titriert werden kann (13) (19). Das Probenmaterial selbst darf jedoch nicht mit den verwendeten Reagenzien abreagieren (21).

Coulometrische Phosphorpentaoxid-Methode:

Auch bei der coulometrischen Variante der Phosphorpentaoxid-Methode wird das in der Probe vorhandene Wasser elektrochemisch umgesetzt. Dabei wird das Untersuchungsmaterial in einem Ofen getrocknet und der entstehende Wasserdampf mit einem trockenen Gasstrom in eine Reaktionszelle transportiert. Das dort vorhandene Phosphorpentaoxid reagiert mit dem Wasser zu Phosphorsäure, die im Anschluss daran elektrolysiert wird. Bei dieser Redoxreaktion werden Wasserstoff und Sauerstoff gebildet, sowie Phosphorpentaoxid zurückgewonnen. Die entstehende Ladungsmenge verhält sich proportional zum Wassergehalt in der untersuchten Probe. Durch eine zusätzliche Kombination mit einem Temperaturprogramm besteht die Möglichkeit der Unterscheidung zwischen Bulkwasser, Kapillar- und Kristallwasser (13) (21) (22).

Indirekte Feuchtebestimmungsmethoden

Mikro-Gaschromatographie:

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung des Wassergehaltes in Materialien besteht darin, die Umgebungsluft der Probe mit Hilfe der Mikro-GC Apparatur zu analysieren. Dazu wird das zu untersuchende Material in einem dichten Aluminiumbeutel oder -blister eingeschweißt und einige Tage bei konstanter Temperatur gelagert, bis sich zwischen der Probe und dem verbleibenden Luftvolumen in der Verpackung ein thermodynamisches Gleichgewicht eingestellt hat. Wird anschließend ein Aliquot des feuchtehaltigen Gases entnommen und in einem Mikro-Gaschromatographie Gerät hinsichtlich seiner relativen Feuchte analysiert, so kann anhand der Sorptionsisotherme der Probe der Wassergehalt im Material abgelesen werden (23). Da dieses Verfahren als analytische Messmethode in der Verpackungsstudie eingesetzt wurde, wird sie in Kapitel 3.2.2 ausführlich beschrieben.

Quarzkristallmikrowaage (auch: Schwingquarz-Hygrometer, Spurenfeuchte-Apparatur):

Die Quarzkristallmikrowaage eignet sich zur Bestimmung sehr geringer Wassermengen und wird deshalb auch als Spurenfeuchte-Apparatur bezeichnet. Das Messgerät ist keine Waage im eigentlichen Sinn, sondern ein Quarzkristall mit piezoelektrischen Eigenschaften, der zur besseren Detektion von Feuchtigkeit mit einem hygroskopischen Material (z.B. PMMA) beschichtet ist (24). Der Kristall besitzt in Abhängigkeit seiner Abmessungen eine Eigenschwingfrequenz, die sich durch das Gewicht adsorbierter Wasserdampfmoleküle verringert. Die Schwingungen des Kristalls sind mit einer elastischen Verformung gleichzusetzen. Aufgrund dieser Verformung verschieben sich Ladungsschwerpunkte in der Gitterstruktur, wodurch eine relative Veränderung der elektrischen Spannung auftritt. Diese wird abgegriffen und zur Berechnung der Schwingungsfrequenzen genutzt. Mit Hilfe der Sauerbrey-Gleichung, die einen linearen mathematischen Zusammenhang zwischen der adsorbierten Wassermenge auf dem Kristall und der gemessenen Frequenz herstellt, kann die vorliegende relative Feuchte bzw. der Wassergehalt in der Probe berechnet werden (25). Der Vorteil dieser Methode besteht in der Detektion sehr geringer Feuchtemengen und dem in der Regel kurzen Zeitaufwand für die Messung. Durch eine Kombination mit Metalloxid-Sensoren werden Messungen sogar bis in den ppb-Bereich möglich (21).

Elektrische Leitfähigkeit:

Das Messverfahren beruht darauf, dass zwischen dem Feuchtegehalt eines Materials und seiner Leitfähigkeit eine typische mathematische Korrelation besteht. Üblicherweise wird bei Auftragung der elektrischen Leitfähigkeit σ gegen den prozentualen Wasseranteil ein exponentieller Verlauf erhalten, der oft ab >15% asymptotisch seinem Maximum zustrebt (26). Dies bedeutet, dass die Messmethode auf geringe Feuchteänderungen sehr empfindlich reagiert, während zwischen höheren Wassergehalten praktisch kaum noch verlässlich unterschieden werden kann. Da die Leitfähigkeit auch von der Temperatur abhängig ist, sollte die Messung möglichst in temperierter Umgebung, z.B. in einem Klimaschrank, durchgeführt werden. Des Weiteren hängt die Güte der Wassergehaltsbestimmung auch von der Feuchteverteilung im Material ab. Ist sie ungleichmäßig verteilt, so kann der Leitwert fehlerbehaftet sein.

Mikrowellenresonanztechnik:

Die Mikrowellenresonanzapparatur besteht aus einem Mikrowellengenerator, einem Sensor mit Resonator und einer Auswerteeinheit. Vor der eigentlichen Messung wird ein

schwaches Mikrowellenfeld aufgebaut und die Resonanzkurve des Resonators kontinuierlich aufgezeichnet. Anschließend wird das zu analysierende Material in das Mikrowellenfeld des Resonators gebracht. In Abhängigkeit des Feuchtegehalts der Probe sowie deren Masse und Dichte wird zum einen das Mikrowellenfeld gedämpft, und zum anderen die Resonanzfrequenz verschoben (13). Die Veränderungen der beiden Parameter fließen in ein patentiertes Auswerteverfahren mit entsprechenden Rechenalgorithmen ein, wodurch schließlich der Wasseranteil im Probengut ermittelt werden kann.

Vorteile dieser Methode sind die extrem kurzen Messzeiten von <1 s bis 3 s, und die zerstörungsfreie Erfassung des gesamten physikalisch gebundenen Wassers. Durch die geringe Energie des Mikrowellenfeldes wird die Probe weder erwärmt noch chemisch verändert (27).

Mittleres und nahes Infrarot:

Messungen im mittleren und vor allem in nahen Infrarotbereich werden im pharmazeutischen Umfeld auf vielfältige Weise zu Identitäts-, Reinheits- und Gehaltsbestimmungen eingesetzt. Sie eignen sich ebenfalls zur Bestimmung des Wassergehaltes in verschiedensten Bulkwaren, oder auch zur gezielten Endpunktbestimmung bei Herstellungsprozessen wie Feuchtgranulations-, Trocknungs- oder Coatingverfahren (28).

Das Messprinzip beruht darauf, dass Atome und Atomgruppen in einem Molekül bei vorhandenem elektrischem Dipolmoment durch bestimmte Wellenlängen zu Schwingungen angeregt werden. Lagert sich Wasser an das Molekül an und interagiert über Wasserstoffbrückenbindungen oder Dipol-Wechselwirkungen mit entsprechenden funktionellen Gruppen, so ändert sich der Energiebedarf für die Anregung der jeweiligen Schwingung. Die Verschiebung und/ oder Verbreiterung von Banden sowie das Auftreten zusätzlicher OH- Schwingungen lassen sich mit dem Wassergehalt in der Probe korrelieren (29).

Im mittleren Infrarotbereich (MIR, $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$) erscheinen die OH-Banden typischerweise zwischen ca. 3000 und 3600 Wellenzahlen (29). Dieser meist breite Peak („Wasserbauch“) wird in der Regel integriert und mit Hilfe einer Kalibriergerade in die entsprechende Wassermenge umgerechnet. Zu berücksichtigen ist, dass bei diesen Wellenzahlen auch andere OH-Schwingungen angeregt werden, die von funktionellen Gruppen im Molekül stammen, jedoch nicht auf das sorbierte Wasser zurückgeführt werden können (29). Aus diesem Grund ist eine besonders sorgfältige Kalibrierung notwendig, um derartige Effekte mathematisch zu eliminieren. Je mehr Einzelsubstanzen in einer Probe enthalten sind, desto komplexer wird möglicherweise die Erstellung einer feuchteabhängigen Kalibriergeraden und die spätere Auswertung der Spektren.

Im nahen Infrarot (NIR, $12500 - 4000 \text{ cm}^{-1}$) werden die Oberschwingungen des mittleren Infrarots detektiert, die stark überlappen und einzelnen funktionellen Gruppen nur noch erschwert zuzuordnen sind. Dennoch existieren charakteristische OH-Absorptionsbanden bei etwa 760, 970, 1190, 1450 und 1940 nm (30), von denen sich insbesondere die beiden letztgenannten zur Bestimmung des Wassergehalts heranziehen lassen (14). Insgesamt werden im NIR aufwändige Kalibrations- und statistische Auswertemethoden notwendig, um die gewünschte Information aus den Spektren extrahieren zu können (13). Die Interpretation und Auswertung von NIR-Spektren ist durch Oberschwingungen, deren geringer Intensität sowie dem Auftreten von Kombinationsfrequenzen gegenüber der Interpretation von MIR-Spektren erschwert.

Da es sich bei der IR-Spektroskopie um eine indirekte Methode zur Wassergehaltsbestimmung handelt, muss gegen ein (thermo-)gravimetrisches Messverfahren oder gegen

eine Karl-Fischer-Titration kalibriert werden. Auf das Messprinzip im mittleren Infrarot wird in Kapitel 5 näher eingegangen.

Raman-Spektroskopie:

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung des Wassergehalts beruht auf dem Prinzip der Raman-Spektroskopie. Wasser ist aufgrund seiner Eigenschaften als Dipol und seiner asymmetrischen Aufbaus selbst nicht Raman-aktiv, beeinflusst aber aufgrund seiner Wechselwirkung mit funktionellen Gruppen die Polarisierbarkeit und damit die Raman-Aktivität anderer Molekülstrukturen. Auf diese Weise kann der Wassergehalt in Proben indirekt in Raman-Spektren sichtbar gemacht und quantifiziert werden. Es ist möglich, dass sich Raman- und IR-Spektren genau komplementär verhalten und ergänzende Informationen liefern, beispielsweise über Bindungsstellen des Wassers in einem Molekül (19).

Differential Scanning Calorimetry (DSC):

Das Prinzip der Wassergehaltsbestimmung mittels DSC beruht darauf, dass zur Verdampfung des in der Probe enthaltenen Wassers ein bestimmter Energieeintrag erforderlich ist, der über den Wärmestrom I_{therm} [J/s] zur Probe ermittelt werden kann. Die zur Evaporation benötigte Wärmemenge Q korreliert mit dem Wassergehalt in der Probe.

Zur Messung werden Proben- und Referenztiegel auf einer mit Temperatursensoren versehenen Heizplatte aufgebracht, die mit gleichbleibender Heizrate erwärmt wird. Bleibt die Probe unverändert, fließt ein gleich großer Wärmestrom durch beide Tiegel, sodass die Wärmestrom- bzw. Temperaturdifferenz null beträgt. Setzt nun bei Erreichen der Evaporationstemperatur, die je nach Bindungsart der Wassermoleküle verschieden ist, der Übergang von gebunden (sorbiert) nach frei (gasförmig) ein, so wird zusätzliche Energie für die Verdampfungsenthalpie benötigt. Diese wird durch einen erhöhten Wärmestrom zum Proben Tiegel bereitgestellt, mit dem Ziel, den registrierten Temperaturunterschied wieder auszugleichen. Zur Auswertung der Messung wird im Thermogramm die Wärmestromdifferenz zwischen Probe und Referenz gegen die Heizrate aufgetragen. Im Fall der Verdampfung von Wasser ergibt sich ein endothermer Peak, bei dessen Integration die Wärmemenge Q erhalten wird. Der mathematische Zusammenhang zwischen Wärmemenge und Wassergehalt im Untersuchungsmaterial muss über eine Kalibrierung ermittelt werden (5). Die Methode bietet den Vorteil, zwischen unterschiedlich fest gebundenem Wasser, Hydratationsniveaus (31) und sogar Hydratationstypen wie Kanal- oder isolierten Gitterhydraten (16) unterscheiden zu können.

Im Anschluss sind alle oben beschriebenen Methoden zur Bestimmung des Wassergehalts tabellarisch zusammengefasst. Hierbei werden der Messbereich, der Zeitbedarf für eine Messung, sowie die Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren betrachtet. Die Angaben stammen aus den entsprechenden Literaturverweisen oder basieren auf Versuchsergebnissen bzw. Erfahrungswerten, die im Labor PP2 insbesondere bei Anwendung der gravimetrischen Messmethoden gewonnen wurden.

Tab. 2.4 Überblick zu den Möglichkeiten der Wassergehaltsbestimmung in pharmazeutischen Solidaprodukten. (Quellen: siehe Angaben in der Tabelle)

Methode	Messbereich/ Genauigkeit	Zeitaufwand für Messung	Vorteil	Nachteil
Trockenschrank	0,1 - 100% m/m ₀ (13); Genauigkeit abhängig von der verwendeten Analysenwaage und von der Einwaage; Auflösung bei einer fünfstelligen Analysenwaage: 10 µg	Einige Stunden bis Tage (13)	Direktes Messverfahren; Referenzmethode (bei hinreichender Genauigkeit)	Zeitaufwändig; Gefahr der Evaporation anderer Moleküle außer Wasser; Gefahr des Feuchteausstauschs mit der Umgebung während der Wägung auf der Analysenwaage;
Muffelofen	Genauigkeit abhängig von der verwendeten Analysenwaage und von der Einwaage; Auflösung bei einer fünfstelligen Analysenwaage: 10µg	Einige Stunden	Direktes Messverfahren; Fest gebundenes Wasser wie Kristallwasser kann ausgetrieben werden	Zeitaufwändig; Gefahr der Evaporation anderer Moleküle außer Wasser; Gefahr des Feuchteausstauschs mit der Umgebung während der Abkühlung der Probe sowie bei den Wägeschritten auf der Analysenwaage
IR-Trockner	0,1 - 100% m/m ₀ (13); Genauigkeit abhängig von der integrierten Waage: 0,1-0,5% m/m ₀ (14); Auflösung Waage: 1 mg	5 - 15 min (14); max. mögliche Messzeit ca. 90 min, abhängig vom Gerätetyp	Direktes Messverfahren; Waage im Gerät integriert; Schnellere Bestimmung als im Trockenschrank	Gefahr der Evaporation anderer Moleküle außer Wasser

Methode	Messbereich/ Genauigkeit	Zeitaufwand für Messung	Vorteil	Nachteil
Halogentrockner	Genauigkeit abhängig von der integrierten Waage: 0,1-0,5% m/m ₀ (14); Auflösung Waage: 1 mg	2 - 10 min (14); max. mögliche Messzeit ca. 90 min, abhängig vom Gerätetyp	Direktes Messverfahren; Waage im Gerät integriert; Schnellere Bestimmung als im Trockenschrank	Gefahr der Evaporation anderer Moleküle außer Wasser
Mikrowellentrockner	8 - 100% m/m ₀ (13) Genauigkeit abhängig von der integrierten Waage: 0,1-0,5% m/m ₀ (14);	2 - 5 min (14) 40 s - 200 s (13)	Direktes Messverfahren; Waage im Gerät integriert; Schnellere Messung als im IR-Trockner	Gefahr der Evaporation anderer Moleküle außer Wasser; Nicht geeignet für apolare Substanzen mit einem Wassergehalt von < 2% m/m ₀ (14)
Thermogravimetrie	Genauigkeit abhängig von der integrierten Waage; Auflösung: 0,1 µg (32) Genauigkeit: < 0,02% m/m ₀ (32)	Abhängig von Temperaturintervall und Heizrate; Minuten bis Stunden	Direktes Messverfahren; Genaue Analyse der evaporierten Moleküle durch Kopplung mit Gaschromatographen möglich (15); Quantifizierung von Kristallwasser und Klassifizierung des Hydrats möglich (16); Geringe Probenmengen ab 5 mg	Ohne Kopplung mit Gaschromatographen ist die zeitgleiche Evaporation anderer Moleküle neben Wasser nicht erkennbar.
Lagerung im Exsikkator über Trockenmitteln wie Molekularsieb oder Phosphor-pentaoxid	Genauigkeit abhängig von der verwendeten Analysenwaage und von der Einwaage; Auflösung bei fünfstelliger Analysenwaage: 10 µg	Mehrere Tage bis Wochen	Erfassung des Kristallwassers	Zeitaufwändig; Gefahr des Feuchteausstauschs mit der Umgebung bei der Wägung;

Methode	Messbereich/ Genauigkeit	Zeitaufwand	Vorteil	Nachteil
DVS-Messung	Auflösung der Waage: kurzzeitig bis zu 0,1 µg, bei längeren Messungen 1 µg	Mehrere Stunden bis Wochen	Sehr genaue Messmethode; Geringe Probenmengen ab ca. 10 mg	Zeitaufwändig; Hohe Investitionskosten; Kristallwasser wird nicht immer erfasst
KF-Titration (volumetrisch)	Geeignet für größere Wassermengen von 2,5 mg bis 25 mg (20); Genauigkeit: 0,05-0,5% m/m ₀ (14)	Abhängig von der Titrations- geschwindigkeit; Automatisiert: ~10 min; Manuell: ~30 min (21)	Erfassung des gesamten Wassers inkl. Kristallwasser	Zerstörung der Probe; Gefährdungspotential durch eingesetzte Reagenzien; Bei unlöslichen Proben ist keine Wassergehaltsbestimmung möglich; Bei Reaktion zwischen Probe und Titrationsreagenzien Methode nicht anwendbar (21)
KF-Titration (coulometrisch)	Geeignet für geringe Wassermengen von 10 µg bis 10 mg (20); Genauigkeit: ppm- Bereich (14)	Abhängig von der Titrations- geschwindigkeit; Automatisiert: ~10 min; Manuell: ~30 min (21)	Erfassung des gesamten Wassers inkl. Kristallwasser	Zerstörung der Probe; Gefährdungspotential durch eingesetzte Reagenzien; Bei unlöslichen Proben ist keine Wassergehaltsbestimmung möglich; Bei Reaktion zwischen Probe und Titrationsreagenzien Methode nicht anwendbar (21)
Coulometrische Phosphor- pentaoxid- methode	40% Wassergehalt bis in den Spurenbereich, Nachweisgrenze bei 1 µg Wasser (22); Genauigkeit: ± 5 ppm _{vapor}	10-15 min; Auch Langzeit- messungen über mehrere Stunden möglich (22)	Erfassung des Kristallwassers; Bei Kombination mit Temperaturprogramm ist eine Unterscheidung zwischen Bulk-, Kapillar- und Kristallwasser bei Kombination möglich (22)	Gefahr der Evaporation anderer Moleküle außer Wasser bei Einsatz des Temperaturprogramms; Gefahr des Feuchteintrags aus der Umgebung;

Methoden	Messbereich/ Genauigkeit	Zeitaufwand	Vorteil	Nachteil
Mikro-Gaschromatographie	Messung bis etwa 5% r.F./ 25°C möglich; Empfindlichkeit: < 0,6% r.F. (33) Genauigkeit: < 2% r.F. (33)	Wenige Minuten (23) < 90 s (34)	Messung direkt in der Verpackung möglich, dadurch kein Austausch mit dem Raumklima; zerstörungsfreie Methode für das Produkt	Bei nicht konstanter Umgebungstemperatur wird eine Umrechnung der rel. Feuchte notwendig; mögliche Fehlerquelle
Quarzkristallmikrowaage	Messbereich: 0-1000 ppm _{vapor} (21) Empfindlichkeit gegeben durch: Frequenzshift in Abhängigkeit Änderung ppm _{vapor} (24) Genauigkeit: ± 1-2 ppm _{vapor} (21)	Ca. 30 s (21); In Abhängigkeit der Wasserdampfkonzentration: < 10 s bis ~ 3 min (24)	Messung sehr geringer Wassermengen möglich i.d.R. kurze Messzeiten	Gefahr des Feuchteintrags aus der Umgebung; Relaxationszeiten der Probe können eine Fehlerquelle darstellen
Elektrische Leitfähigkeit	Genauigkeit abhängig von der Passgenauigkeit der Elektroden und der Homogenität der Probe; Bei optimalen Bedingungen: ~ 2% m/m ₀ (21) (26)	Wenige Minuten	Kurze Messzeiten	Bei ungleichmäßiger Feuchteverteilung im Gut kann der Leitfähigkeitswert fehlerbehaftet sein; Einfluss von Temperatur und Schüttdichte des Materials auf die Messung
Mikrowellenresonanztechnik	Je nach Gerät sind Feuchtegehalte zwischen 0,1 und 85% m/m ₀ messbar (27); 0,1 - 60% m/m ₀ (13); Genauigkeit: < 2% (21)	Zwischen <1 s und 3 s (27); Bruchteil einer Sekunde (13); < 1 s (21)	Keine Zerstörung der Probe; Sehr schnelle Messmethode; Keine Erwärmung oder chemische Veränderung der Probe aufgrund des schwachen Mikrowellenfeldes (27)	mindestens 5 Proben zur Kalibrierung, da nichtlineare Zusammenhänge auftreten können (13);

Methode	Messbereich/ Genauigkeit	Zeitaufwand	Vorteil	Nachteil
MIR-Spektroskopie	Feuchtebereich bei speziell konstruiertem Gerät im Labor PP2: 0 bis ca. 95% r.F./ 25°C (35)	Sekunden bis wenige Minuten	Keine Zerstörung der Probe; Schnelle Messmethode; Im Vergleich zu NIR Auswertung der Peakintensitäten und Peakflächen möglich (einfachere und schnellere Auswertung der Messungen)	Spektren aus diffuser Reflexion sind komplexer als Transmissionspektren; Wassergehaltsbestimmungen im diffusen Reflexionsmodus aufwändiger als im Durchlichtverfahren
NIR-Spektroskopie	Geeignet für einen Feuchtegehalt in der Probe von 0,01 bis 100% m/m ₀ (13)	Sekunden bis wenige Minuten	Keine Zerstörung der Probe; Schnelle Messmethode;	Überlappende Banden durch Oberschwingungen und Kombinationsschwingungen sowie geringere Peakintensitäten, daher komplexes mathematisch-statistisches Auswerteverfahren erforderlich
Raman-Spektroskopie	Geeignet für einen Feuchtegehalt in der Probe von 0,01 bis 100% m/m ₀ ; Feuchtebereich: 0-95% r.F./ 25°C (an DVS mit Ramankopplung im PP2)	Sekunden bis wenige Minuten	Keine Zerstörung der Probe; Schnelle Messmethode;	Fluoreszenz kann Peaks vollständig überdecken
DSC	Geeignet für einen Feuchtegehalt in der Probe von 0 bis 100% m/m ₀ ; Feststoffe und Flüssigkeiten messbar	Abhängig von Heizrate; Minuten bis Stunden	Detektion von Kristallwasser, incl. Bestimmung des Hydratationsniveaus (31) und des Hydratationstyps (16)	Zeitgleiche Evaporation anderer Moleküle außer Wasser möglich

2.1.5 Schutz vor Feuchtigkeit

Optimierung der Rezeptur und der Prozessführung

Um das Produkt vor Feuchtigkeit zu schützen, kann die Formulierung durch die Auswahl an Hilfsstoffen oder der Prozessmethode dahingehend angepasst werden, dass weniger Feuchte sorbiert wird und dementsprechend weniger Wasser im Produkt für Reaktionen zur Verfügung steht. Bei einer Optimierung der Rezeptur besteht eventuell die Möglichkeit, einen hygroskopischen Hilfsstoff gegen einen mit geringerer Sorptionskapazität auszutauschen oder eine thermodynamisch stabile Kristallmodifikation zu wählen. Statt eines amorphen Zustandes könnte auch die kristalline Form eines Wirk- oder Hilfsstoffes eingesetzt werden, sofern bei Löslichkeit, Zerfalldauer und Freisetzungsrates trotz dem akzeptable Werte erreicht werden und eine ausreichend hohe Bioverfügbarkeit resultiert. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, gezielt Puffersysteme, Antioxidantien, Konservierungsmittel oder andere chemische Stabilisatoren zu verwenden, um feuchteinduzierte Zersetzungsreaktionen im Produkt zu unterdrücken (5) (6).

Auch durch eine geeignete Prozesssteuerung bei der Verarbeitung des Ausgangsmaterials kann die Entstehung amorpher bzw. feuchteempfindlicher Formulierungsbestandteile minimiert werden. Mahlvorgänge lassen sich beispielsweise je nach Ausgangssubstanz effektiver und zugleich schonender gestalten, wenn während der Zerkleinerung mit flüssigem Stickstoff gekühlt wird oder in Anwesenheit von Trockeneis vermahlen wird (6). Bei der Trocknung von Substanzen führt in der Regel eine Absenkung der Temperatur bei gleichzeitiger Verlängerung der Trocknungsdauer zum Erhalt der Produktstabilität. Sind Güter sehr temperaturempfindlich, so kann z.B. auch vollständig auf Wärmezufuhr verzichtet werden, indem die Feuchtigkeit durch das Anlegen von Vakuum oder durch den Einsatz trockener Schleppgase entzogen wird. Auch beim Mischen von Ausgangsmaterialien können Apparaturen nach Möglichkeit so gewählt werden, dass ein geringer Energieeintrag in das Gut erfolgt. Langsame Rotationsbewegungen resultieren in niedrigen Beschleunigungs-, aufprall- und Scherkräften, wodurch das Mischgut weitgehend geschont wird und eine Umwandlung in polymorphe oder amorphe Strukturen unterbleibt. Letztendlich wird für sämtliche pharmazeutische Verfahrensschritte stets ein Kompromiss gefunden werden müssen zwischen den Verarbeitungsmethoden, die durch die verwendeten Ausgangssubstanzen erforderlich werden, und der Zielsetzung einer möglichst produktschonenden Prozessierung (6) (10).

Sind die eben diskutierten Maßnahmen nicht umsetzbar, oder bieten sie keinen ausreichenden Schutz gegen feuchteinduzierte Instabilitäten, so kann der Tablettenkern zusätzlich mit einem Coating überzogen werden. Hier muss wiederum eine optimale Balance zwischen Feuchteschutz einerseits und ausreichender Wirkstofffreisetzung andererseits ermittelt werden. Aus diesem Grund werden häufig Materialien gewählt, die im wässrigen Milieu nicht löslich sind, sich jedoch durch Salzbildung bei hohen oder niedrigen pH-Werten auflösen. Zum Einsatz kommen Ethylcellulose, Phthalate wie Celluloseacetatphthalat (CAP), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) und Polyvinylacetatphthalat (PVAP), die Eudragite E und NE 30 D oder natürliche Filmbildner wie Schellack (6) (10) (36). Zwar sind die genannten Coatings nicht wasserlöslich, können aber dennoch Feuchtigkeit sorbieren (37) und dadurch die Permeation von Wassermolekülen in den Tablettenkern ermöglichen.

Wie sich im Laufe der Arbeit gezeigt hat, würde ein derartiger Schutzüberzug bei der eingesetzten Trockenkompaktatendmischung keine ausreichende Lösung bieten. Das Coating verzögert zwar den Feuchteeintrag in den Tablettenkern um eine bestimmte

Zeitspanne, jedoch würde bei Erreichen eines gewissen Wassergehalts im Produkt das zugrunde liegende Problem erneut auftreten.

Verpackungssysteme und Trockenmittel

Durch eine gezielte Auswahl von Verpackungen, oftmals in Kombination mit Trockenmitteln und zusätzlichen Pouches, wird die Einwirkung von feuchter Luft auf das Produkt minimiert. Je nach Feuchteempfindlichkeit des Produktes können für Blisterkavitäten Polymermaterialien mit unterschiedlicher Wasserdampfpermeabilität gewählt werden. Die Versiegelung erfolgt bei den üblichen Pushblistern im Normalfall gegen eine Deckfolie aus Aluminium mit einer Stärke von 20 oder 25µm.

Grundsätzlich weisen PVC-Materialien lediglich geringe Barriereigenschaften auf. Da die relative Feuchte in den Kavitäten rasch ansteigt, können PVC-Blister praktisch nur für Produkte eingesetzt werden, die auch bei zunehmendem Wassergehalt, d.h. bei Umgebungsbedingungen der entsprechenden Klimazonen stabil bleiben. Andererseits kann gerade die hohe Wasserdampfdurchlässigkeit vorteilhaft genutzt werden, wenn das Produkt nach der Verblisterung bei niedrigen relativen Feuchten gelagert werden soll. Dazu wird der PVC-Blister in einen mit Trockenmittel bestückten Aluminiumpouch gegeben und verschweißt. Aufgrund der hohen Permeabilität des PVC-Materials kann die mitverblisterete Feuchtigkeit zügig aus der Kavität entweichen und durch das Trockenmittel im Pouch gebunden werden. Auf diese Weise wird ebenfalls eine Stabilisierung des Produktes über die Laufzeit hinweg erreicht.

Für die Herstellung eines PVdC-Zweischichtblisters wird auf das PVC eine zusätzliche Schicht aus PVdC aufgebracht. Dadurch verringert sich die Wasserdampfdurchlässigkeit im Vergleich zu einem reinen PVC-Blister mit gleichen Abmessungen etwa um den Faktor zehn. Aclar[®]-Blister aus PCTFE (Polychlorotrifluorethylen) weisen eine nochmals zehnfach geringere Permeabilität für Wassermoleküle auf als die eben genannten PVdC-Blister (38). Von Vorteil ist, dass Aclar wegen seiner Transparenz auch für den japanischen Markt verwendet werden kann, von Nachteil, dass es vergleichsweise teuer ist. Den besten Feuchteschutz bietet ein Aluminiumverbund aus Alu/PVC bzw. Alu/PE mit einer extrem geringen Feuchtepermeation, Diese ist auf den Polymeranteil in der Aluverbundfolie zurückzuführen. Blister und Pouches aus diesem Material können praktisch als „dicht“ bezeichnet werden.

Für alle Blistertypen gilt, dass durch die bestmögliche Anpassung der Napfgrößen an das Produktvolumen eine weitere Reduktion des Wassereintrags erzielt wird. Je kleiner die ungesiegelte Fläche auf einer Blisterkarte, desto langsamer steigt in der Regel auch die relative Feuchte in den Kavitäten an. Des Weiteren kann durch eine Optimierung der Siegelparameter (Temperatur, Zeit, Druck), des Profils der Siegelplatten und der Siegelränder die Permeation zusätzlich verringert werden.

Als Alternative zu Blistern kommen Flaschen zum Einsatz, die aus Materialien wie PP (Polypropylen) oder dem relativ dichten HDPE (high density polyethylene) bestehen. Neben dem verwendeten Polymer für den Flaschenkörper spielt hier insbesondere der dichte Sitz des Schraubdeckels eine wesentliche Rolle für den Feuchteintrag. Zur Minimierung der Permeation an dieser Stelle ist das Deckelinnere meist mit flexiblen Materialien wie Teflon, Kautschuk oder Silicon beschichtet, die nach dem Festziehen des Verschlusses Unebenheiten des Flaschenrandes ausgleichen können (39). Eine weitere Möglichkeit der Abdichtung bis zum Anbruch durch den Patienten bietet die Induktionssiegelung, bei der eine Folienscheibe direkt auf den Flaschenrand aufgeschweißt wird. Die zusätzliche Verwendung von Trockenmittel, das entweder im Deckel angebracht ist oder direkt in das Flaschenvolumen gegeben wird, führt zu einem

Absinken der relativen Feuchte bei Lagerung und nach einer Produktentnahme. Je nach Art und Dimensionierung des Trockenmittels kann somit ein Anstieg des Wassergehalts im Produkt unterbunden bzw. verzögert werden.

Im pharmazeutischen Umfeld werden verschiedene Arten von Trockenmitteln eingesetzt, die sich hinsichtlich ihrer Sorptionskapazität und Sorptionskinetik unterscheiden.

Abb. 2.2 zeigt zusammenfassend die Sorptionseigenschaften von Silicagel, Molekularsieb, Bentonit und medizinischer Kohle, die mittels DVS-Messungen aufgezeichnet wurden (40).

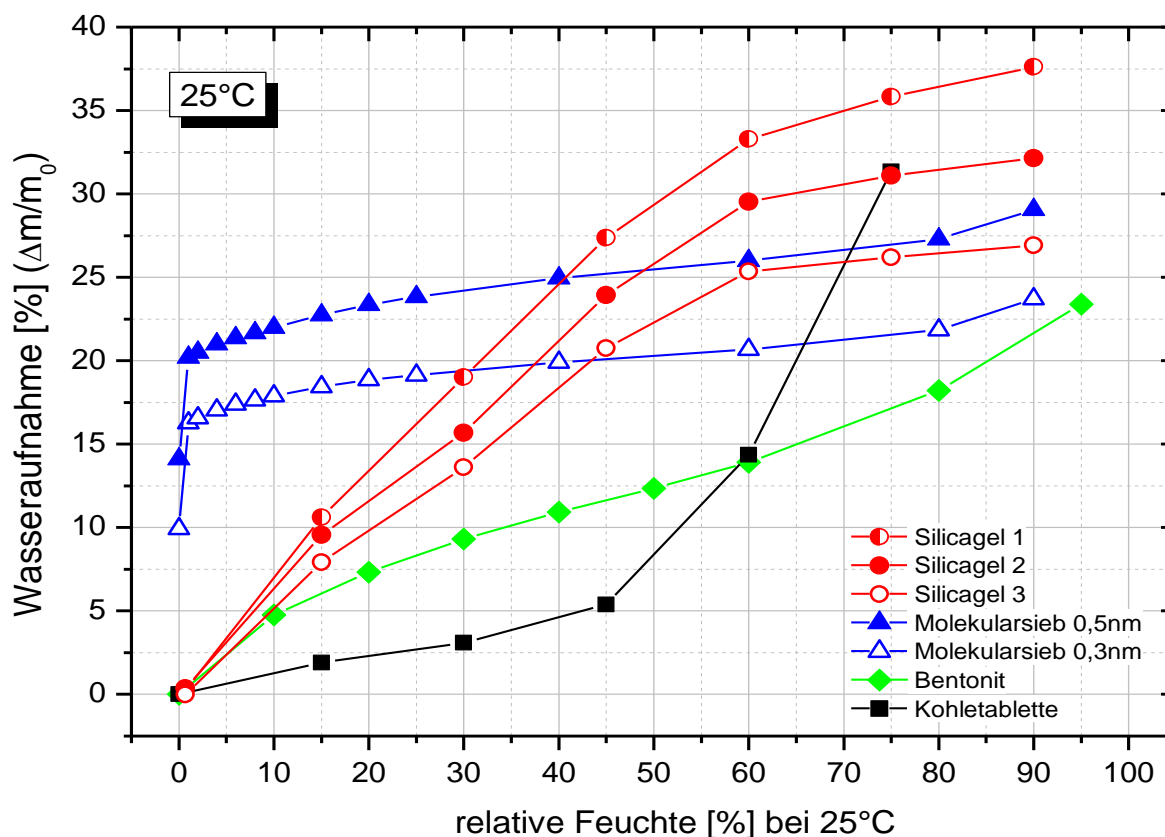


Abb. 2.2 Sorptionscharakteristik verschiedener Trockenmittel im Vergleich. Die Molekularsiebe weisen bei sehr niedrigen relativen Feuchten eine hohe Sorptionskapazität auf, sind jedoch bei ca. 3% r.F. bereits nahezu gesättigt. Die Silicagelchargen sorbieren dagegen gleichmäßiger und können in typischen Feuchtebereichen zwischen 30 und 60% r.F./ 25°C große Wassermengen aufnehmen. Bentonit und die Kohletabletten zeigen eine vergleichsweise niedrigere Sorptionskapazität. (Messungen: (40))

Molekularsiebe (blau) sind im Unterschied zu den übrigen Trockenmitteltypen in der Lage, insbesondere bei trockenen Bedingungen hohe Wassermengen zu sorbieren, d.h. Proben stark zu trocknen. Allerdings sind sie bereits bei 3% r.F./ 25°C schon zum Großteil abgesättigt, sodass eine weitere Aufnahme von Wasser nur noch in geringem Umfang möglich ist. Gleichzeitig steigt die relative Feuchte in der Verpackung bzw. im Produkt rasch an. Dies bedeutet für die Praxis, dass Molekularsiebe sehr zügig und unter möglichst geringen Umgebungsfeuchten verarbeitet werden müssen, wenn sie später in der Verpackung noch ihren Zweck erfüllen sollen. Zudem muss das Trockenmittel

ausreichend hoch dimensioniert werden, um das Erreichen der Sättigungsphase während der Laufzeit zu unterbinden. Bei einem feuchteempfindlichen Produkt würde ein derartiges Szenario zu einer rapiden Verschlechterung der Produktqualität führen. Wie die Graphik zeigt, ist die Sorptionskapazität der Molekularsiebe entscheidend von ihrer Porenweite abhängig. Grundsätzlich gilt, dass mit zunehmender Porenweite höhere Feuchtemengen sorbiert werden können.

Silicagel (rot) zeigt im Vergleich zu Molekularsieb ein fast lineares Sorptionsverhalten bis etwa 60% r.F./ 25°C, bevor sich allmählich die Sorptionskapazität erschöpft. Das Wasseraufnahmevermögen fällt zwar bei niedrigen relativen Feuchten geringer aus als bei Molekularsieb, jedoch können bei typischen Raumklimata zwischen 30 und 60% r.F./ 25°C hohe Mengen an Wasser sorbiert werden. Aus Abb. 2.2 ist zu entnehmen, dass Silicagel-Chargen von verschiedenen Lieferanten deutlich unterschiedliche Sorptionskapazitäten aufweisen. Für weitere Berechnungen, z.B. bezüglich der Dimensionierung des Trockenmittels, ist daher stets auf die korrekte Sorptionsisotherme zurückzugreifen.

Bentonit weist über den gesamten Feuchtebereich hinweg eine insgesamt geringere Sorptionskapazität auf als Molekularsieb oder Silicagel. Es lässt sich sinnvollerweise dann einsetzen, wenn ein eher geringer Feuchteintrag erwartet wird. Alternativ muss Bentonit entsprechend höher dimensioniert werden, um die benötigte Sorptionskapazität bereitstellen zu können.

Kohletabletten sorbieren dagegen bis etwa 50% r.F./ 25°C noch weniger Feuchtigkeit als Bentonit, sind aber in der Lage, zu höheren Feuchten hin größere Mengen an Wasser aufzunehmen. Die Verwendung von Kohle ist stets dann interessant, wenn neben organischen Molekülen zusätzlich kleine Feuchtemengen abgefangen werden sollen.

2.2 Hydrate

2.2.1 Entstehung von Hydraten und deren Klassifizierung

Ursachen für die Hydratbildung

Schätzungen zufolge können rund ein Drittel aller pharmazeutisch genutzten Wirkstoffe Hydrate ausbilden (41) (42). Auch allgemein gängige Hilfsstoffe in Formulierungen sind davon betroffen, wie etwa die Füllstoffe Laktose und Calciumhydrogenphosphat (10), oder das Schmiermittel Magnesiumstearat (43). Hydratformen bilden sich entweder während der chemischen Synthese, oder bei pharmazeutisch-technologischen Prozessschritten wie z.B. Feuchtgranulierung, Filmcoating auf wässriger Basis, Sprühtrocknung oder Lyophilisation (41) (44). Auch während der Produktanalytik z.B. bei Freisetzungsversuchen können sich die in der Arzneiform vorliegenden Anhydrate durch den Kontakt mit wässrigem Medium in Hydrate umwandeln (30). Wird im Laufe der Lagerzeit von Ausgangssubstanzen und Fertigprodukten eine ausreichend lange Zeitspanne hinweg die spezifische Mindestfeuchte für die Hydratbildung bei der betrachteten Substanz angeboten, so ist hier ebenfalls mit einem Übergang in die Hydratform zu rechnen.

Bildungsmechanismen

Grundsätzlich liegt der Antrieb für die Hydratbildung im thermodynamischen Prinzip begründet, dass jedes System nach dem geringsten Energiezustand mit der höchsten

Stabilität strebt. Wasser kann auf Grund seiner kleinen Molekülgröße leicht Freiräume im Kristallgitter besetzen und dort als Elektronendonator wie auch als Elektronenakzeptor dienen (30). Durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken und Dipol-Wechselwirkungen im Gastmolekül oder durch die Interaktion mit Metallkationen können Verbindungen stabilisiert werden, indem energetisch günstigere Molekülkonformationen und Gitterstrukturen eingenommen werden (30). Aus diesem Grund sind Hydratformen in aller Regel thermodynamisch stabiler als die entsprechenden Anhydrate, mit Ausnahme einiger Gegenbeispiele (45).

Bezüglich des Bildungsmechanismus unterscheidet man zwischen der lösungsvermittelten Hydratbildung („solvent mediated or solution mediated“), die z.B. bei entsprechender Luftfeuchte auch in absorbierten Wasserschichten des Kristall stattfinden kann, sowie der Transformation im festen Zustand („solid-state transformation“), die aufgrund von Druck- und Temperaturänderungen initiiert wird (45). Die eingangs genannten technologischen Verarbeitungsprozesse, bei denen Hydrate entstehen können, zählen allesamt zur ersten Kategorie. In jedem dieser Fälle ist zunächst ein Überschuss an Wasser vorhanden, sodass die notwendige Mobilität für Umlagerungen und geometrische Umstrukturierungen des Kristallgitters zur Verfügung steht (45). Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt kann hierbei entweder durch den Löslichkeitsunterschied zwischen metastabiler Anhydrat- und stabiler Hydratform festgelegt sein, oder durch die Nukleation (= Keimbildung, hier: für Hydratation) und das Wachstum des entstehenden Hydrats (30). Durch die Einwirkung von Temperatur, Druck und relativer Feuchte kann die Phasentransformation zusätzlich beschleunigt werden, da sich die gesamte Mobilität im System erhöht. Insgesamt läuft die lösungsvermittelte Transformation in aller Regel deutlich schneller ab als diejenige im festen Zustand (30) (41) (45).

Auch Hilfsstoffe können die Kinetik der Hydratbildung beeinflussen. In der Regel verzögern hygroskopische Hilfsstoffe wie z.B. bestimmte Zucker oder Zerfallsbeschleuniger die Entstehung der Hydratform bei der entsprechenden relativen Feuchte im Sorptionsprozess. Es wird vermutet, dass derartige Substanzen in einer Formulierung praktisch wie ein Trockenmittel wirken und mit hoher Affinität Wassermoleküle an sich binden. Aus diesem Grund stehen für die mit langsamer Kinetik verlaufende Hydratbildung erst zeitverzögert Wassermoleküle in ausreichender Menge zur Verfügung, wodurch die benötigte Zeitspanne für die vollständige Hydratation des Moleküls bei der vorliegenden relativen Feuchte ansteigt (30) (46).

Klassifizierung von Hydraten

In der Literatur sind zwei verschiedene Möglichkeiten zur Klassifizierung von Hydraten beschrieben. Derzeit existiert keine einheitliche Systematik, die alle relevanten Aspekte in sich vereint.

Bei der ersten Klassifizierungsmöglichkeit basiert die Einteilung auf der Anzahl der Wassermoleküle, mit denen ein bestimmtes Wassermolekül interagiert. Auf Grund der tetraedrischen Struktur von H_2O sind zwischen null und vier Bindungsstellen zu besetzen. Bei der Interaktion mit drei bis vier Wassermolekülen können dreidimensionale Netzwerke entstehen. Erfolgt ein Kontakt mit zwei Wassermolekülen, so ist die Ausbildung von Kanälen, Ringen oder zweidimensionalen Strukturen möglich. Bei Interaktion mit lediglich einem H_2O -Molekül bilden sich Dimere (44).

Bei der zweiten Systematik wird die Geometrie der Wassereinlagerung im Kristallgitter als das entscheidende Kriterium gewählt. Hier erfolgt eine weitere Unterteilung in

isolierte Hydrate (Klasse 1), Kanalhydrate (Klasse 2) und Ionen-assoziierte Hydrate (Klasse 3) (30) (41) (45).

Liegen isolierte Hydrate vor, so nehmen die Wassermoleküle in stöchiometrischen Molverhältnissen definierte Plätze in der Elementarzelle ein. Dabei treten sie mit anderen Wassermolekülen nicht in direkten Kontakt, interagieren also ausschließlich mit fremdartigen Molekülen. Im Gegensatz dazu ordnen sich Wassermoleküle bei Kanalhydraten direkt nebeneinander an und bilden auch Wasserstoffbrücken untereinander aus. Bei dieser Kategorie kann nochmals weiter unterteilt werden in einzelne durchgängige Wasserkanäle, die sich durch den Festkörper ziehen (sog. einfache Kanalhydrate), sowie in Wasserkanäle, die sich zu zweidimensionalen Ebenen anordnen (sog. planare Hydrate oder Flächenhydrate). Die Einlagerung der Wassermoleküle erfolgt hier in nicht-stöchiometrischen Mengen. Wird eine höhere relative Feuchte angeboten als initial zur Hydratbildung erforderlich ist, können zusätzliche Wassermoleküle aufgenommen werden. Aufgrund des ansteigenden Platzbedarfes expandieren die Kanäle oder Ebenen solange, bis die Anordnung der Elementarzelle nicht mehr aufrechterhalten werden kann und eine neue Kristallstruktur gebildet wird. Einen Sonderfall stellen die dehydratisierten Hydrate dar. Hierbei handelt es sich um Kanalhydrate, die jedoch bei hohen relativen Feuchten ihr Kristallwasser freigeben. Sie können die ursprüngliche Struktur aufrechterhalten ohne zu kollabieren, und unterscheiden sich von der entsprechenden Hydratform lediglich in ihrer Dichte (45). Dehydratisierte Hydrate können mittels XRPD-Messungen nicht detektiert werden, da sich ihre Kristallgitteranordnung nicht verändert.

Die dritte Klasse umfasst Metallionen, die über koordinative Bindungen Wassermoleküle um sich gruppieren und Aquakomplexe ausbilden.

2.2.2 Einflussfaktoren und Mechanismen bei der Dehydratation

Ursachen für die Dehydratation

Die Dehydratation einer Substanz kann durch Lagerung unter niedrigen relativen Feuchten, bei erhöhter Temperatur oder erniedrigtem Druck herbeigeführt werden. Auch die Korngröße und die Partikelmorphologie beeinflussen die Dehydratation, wobei vor allem kleine Partikel eine rasche Kinetik bei der Freigabe von Kristallwasser aufweisen (45). Des Weiteren ist bei pharmazeutisch-technologischen Prozessen mit hohem Energieeintrag und gleichzeitig geringem Feuchteangebot in der umgebenden Atmosphäre mit der Dehydratation von Substanzen zu rechnen. Hier sind insbesondere industriell eingesetzte Trocknungsverfahren wie die Wirbelschichttrocknung, die Konvektions- und die Mikrowellentrocknung zu nennen. Auch bei Mahlprozessen entsteht Reibungswärme bei gleichzeitiger mechanischer Störung der Kristallgitterstruktur, wodurch die Entweichung des eingelagerten Hydratwassers erleichtert wird. Ebenso kann ein Tablettiervorgang zur Dehydratation führen, da hier hohe Pressdrücke auf das Kristallgitter ausgeübt werden und sich zudem Maschinenteile erwärmen, die mit dem Gut in Berührung kommen (30).

Wie schon im Zusammenhang mit der Hydratation aufgezeigt wurde, ist der Einfluss von Hilfsstoffen nicht außer Acht zu lassen. Der Dehydratationsvorgang wird z.B. durch das Vorhandensein typischer Füll- und Bindemittel von seiner Tendenz her häufig beschleunigt (46). Ein möglicher Reaktionsmechanismus hierfür könnte die „reaction interface theory“ sein (46), die im nachfolgenden Abschnitt im Zusammenhang mit der Nukleation an Grenzflächen vorgestellt wird.

Mechanismen bei der Dehydratation

Allgemein werden in der Literatur unterschiedliche Mechanismen diskutiert, die bei der Dehydratation eines Kristalls auftreten und die Abgabe des Kristallwassers weiter vorantreiben. Hier werden zum einen isotrope und anisotrope Diffusionsmechanismen genannt, bei denen Kristallwasser über Gitterebenen hinweg oder durch bereits dehydrierte Produktbereiche diffundiert (47). In den häufigsten Fällen wird jedoch der Mechanismus der Nukleation bzw. der Bildung eines Nukleationskeims an einer Grenzfläche herangezogen, um einen Dehydratationsprozess zu beschreiben (47). Mit „Nukleation“ ist eine Stelle an der Oberfläche eines Materials gemeint, von welcher im Falle der Dehydratation sehr leicht Wasser desorbiert werden kann, wodurch in Folge die weitere Abgabe des Kristallwassers in Gang gesetzt wird. Dieser Prozess wird beschrieben durch die sog. „reaction interface theory“ (47). Der Theorie zufolge wird eine Dehydratation an den Grenzflächen zwischen Hydrat und umgebender Atmosphäre, zwischen Hydrat und einem Formulierungspartner, oder auch an den Grenzflächen zwischen Hydrat und Anhydrat initiiert.

Der Vorgang der Nukleation und die fortschreitende Dehydratation sind in Abb. 2.3 dargestellt (47). Diesem Prozessablauf zufolge wird eine zunächst vollständig hydratisierte Oberfläche eines Materials (Bild a) ganz oder teilweise dehydratisiert (b), symbolisiert durch die Schraffur. Im Anschluss kommt es zur Aktivierung einer Gruppe wasserfreier Stellen mit Kontakt zur Oberfläche bzw. Grenzfläche (c), was den ersten Schritt der Nukleation einleitet. Durch die Aktivierung weiterer angrenzender Bereiche bildet sich hier ein Nukleationskeim („germ nucleus“) aus (d). Dieser stellt den Vorläufer eines Wachstumsbereiches („growth nucleus“) dar, von welchem aus der Dehydratationsvorgang weiter voranschreitet. In Folge kommt es zur Rekristallisation des aktivierten Bereichs, einhergehend mit einer geringeren Volumenausdehnung des Materials, sodass an dieser Stelle ein Riss entsteht. Der Wachstumskern ist somit ausgebildet (e). In den umgebenden Bereichen dieses Wachstumskerns kommt es zu einer weiterführenden Rekristallisation der Probe (f), wodurch sich der Riss vergrößert und zusätzlich eine Wasserabgabe aus tieferen Substanzschichten ermöglicht wird, gekennzeichnet durch die Schraffur unterhalb des grauen rekristallisierten Bereichs (g). Von nun an wiederholt sich der bisher beschriebene Prozess vom seinem Ablauf her. Wasserfreies Material in der Umgebung der bereits bestehenden Risse kristallisiert (h), durch die Umstrukturierung bilden sich weitere Risse aus, wodurch wiederum Wasser aus den angrenzenden Bereichen freigegeben werden kann (i). Auf diese Weise pflanzt sich der Dehydratationsvorgang von der Stelle eines Nukleationskeims aus fort (46) (47).

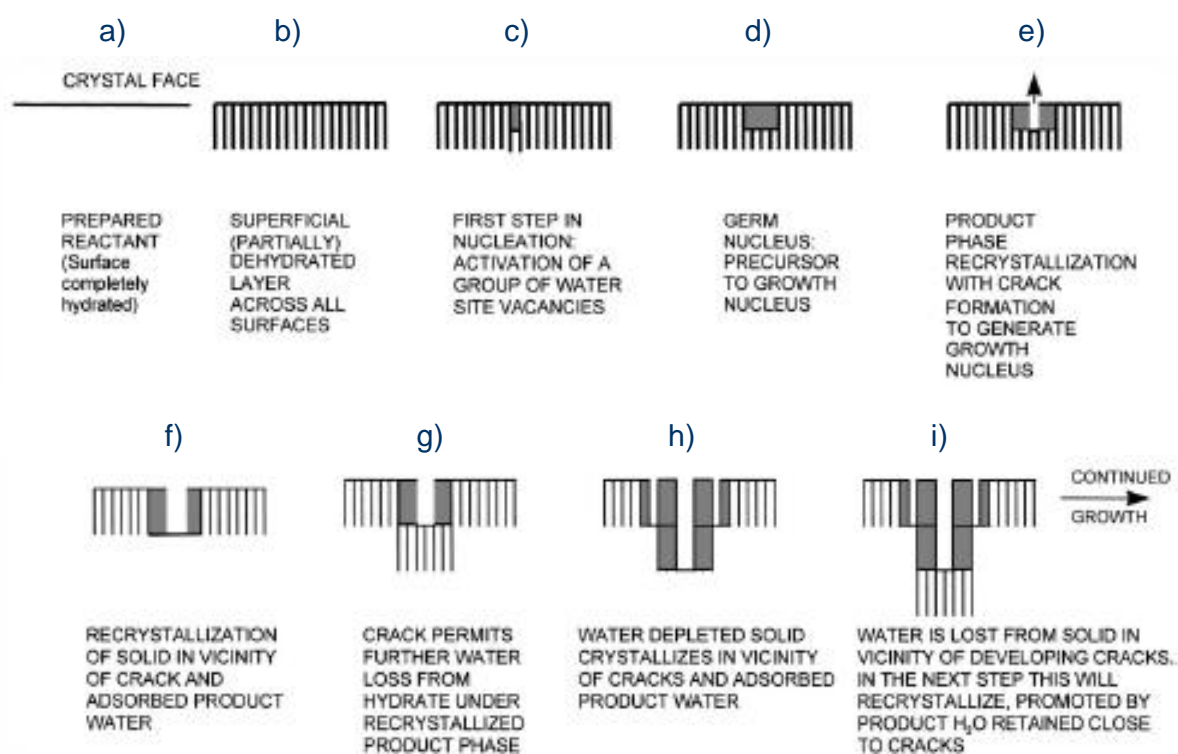


Abb. 2.3 Bildung eines Reaktionsnukleus entsprechend der "reaction interface theory". (Quelle: (47)), leicht adaptiert)



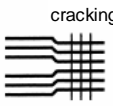


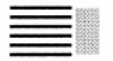
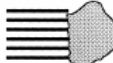
Weitere mögliche Mechanismen zur Freisetzung von Kristallwasser aus Feststoffen sind bei Galwey (47) umfassend und sehr detailliert beschrieben, sollen aber an dieser Stelle nicht weiter erläutert werden.

Klassifizierung der resultierenden Substanzzustände in Folge einer Dehydratation

Die Dehydratation einer Substanz zieht unterschiedliche Auswirkungen nach sich, die ihrer resultierenden Kristallstruktur entsprechend klassifiziert werden können (s. Abb. 2.4, (47)). Spalte 1 der Graphik zeigt die jeweilige Materialstruktur vor und nach der Dehydratation, mit der dazugehörigen Beschreibung rechts daneben. In der letzten Spalte wird der Mechanismus des Dehydratationsprozesses genannt.

In Fall A bleibt die Kristallstruktur nach der Abgabe des Hydratwassers in ihrer ursprünglichen Geometrie erhalten, es handelt sich praktisch um dehydratisierte Hydrate (vgl. Kapitel 2.2.1). Als Dehydratationsmechanismus wird hier ein Diffusions- oder Desorptionsprozess für das Kristallwasser angegeben. Im Gegensatz dazu besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass sich Gitterabstände insbesondere im Bereich wasserfreier Kanäle verkleinern und sich dadurch das Volumen der Elementarzelle verringert. Dieser Vorgang kann mit oder ohne Bruchbildung im Kristallgitter einhergehen (Fälle B und C). Bleibt die Gitterstruktur intakt, so wird von einem Diffusionsmechanismus ausgegangen (Fall B), bilden sich Risse aus, durch die vermehrt Wasser entweichen kann, so wird als Dehydratationsmechanismus ein Nukleationsvorgang bzw. die „reaction interface theory“ herangezogen (Fall C, siehe zudem Abb. 2.3). In Fall D kommt es zu einer Rekristallisation des Produktes. Hier wird angenommen, dass die in Abb. 2.3 beschriebene Nukleation in sehr hoher Dichte erfolgt, und sich die Kristallstruktur der Substanz bei

diesem Vorgang verändert. Im Unterschied dazu ist es möglich, dass die Abgabe von Wasser auch zu einem Kollaps des geordneten Gitternetzes führt, wobei ein amorphes Reaktionsprodukt entsteht. Diese metastabile Verbindung kann entweder in einer nachfolgenden Reaktion rekristallisieren (Fall E) oder weiterhin Bestand haben (Fall F). Eine letzte Möglichkeit besteht darin, dass das Produkt durch einen Schmelzvorgang zerfließt. Über diesen Vorgang bzw. über den hier zugrunde liegenden Dehydratationsmechanismus ist wenig bekannt (47).

<u>Materialstruktur vor/ nach Dehydratation</u>	<u>Beschreibung</u>	<u>Mechanismus der Dehydratation</u>
A 	crystal spacing unchanged by dehydration	desorption or diffusion
B 	lattice spacing reduced on dehydration without cracking	diffusion
C 	cracking crystal spacings change sufficiently to cause cracking within the reaction zone	interface reaction
D 	product recrystallisation	interface reaction
E 	amorphous product that subsequently recrystallizes	interface reaction
F 	amorphous product that does not recrystallize	interface reaction
G 	melting may be accompanied by reactions other than dehydrations	little knowledge about characteristics of this type

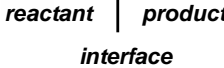


Abb. 2.4 Klassifizierung des Produktzustandes nach der Dehydratation. (Quelle: Galwey (47), Abbildung adaptiert)

Wird nun der Dehydratationsprozess in Bezug auf die beiden Hydratklassen „isolierte Hydrate“ und „Kanalhydrate“ betrachtet, so verhalten sich die beiden Typen bei Abgabe ihres Kristallwassers recht unterschiedlich. Die Gründe hierfür sollen im Folgenden näher erläutert werden. Die in Kapitel 2.2.1 zusätzlich genannten „Ionen-assoziierten Hydrate“ werden an dieser Stelle nicht weiter betrachtet, da bei diesen völlig andere Mechanismen zugrunde liegen.

Bei den isolierten Hydraten werden in der Regel die Fälle C bis F aus Abb. 2.4 beobachtet. Die Besonderheit bei diesem Hydrattyp besteht darin, dass das Kristallwasser auf dieselbe Art und Weise in der Gitterstruktur gebunden ist und daher einheitliche Bindungsenergien aufweist. Werden die erforderlichen Klimabedingungen (Kombination

aus Temperatur und relativer Feuchte) für eine Dehydratation erreicht, so wird das gesamte Kristallwasser aufgrund der gleichartigen Bindungen schlagartig zum selben Zeitpunkt freigesetzt. Dadurch kommt es zum Kollaps des Kristallgitters mit Rissbildung, Rekristallisation oder Bildung einer amorphen Struktur (45) (47).

Bei einer Dehydratation der Kanalhydrate müssen die Theorien zur Bildung von Wasserclustern in Festkörpern und zur „inversen Kooperativität“ (45) berücksichtigt werden. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Wassermoleküle in den hier vorliegenden Materialstrukturen untereinander zu zwei- oder dreidimensionalen Netzwerken verbinden und dabei sogenannte Wassercluster mit starken Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden (45). Wird nun bei entsprechenden Klimabedingungen ein Wassermolekül vom Rand des Clusters abgegeben, so werden die idealen Bindungsverhältnisse der direkt benachbarten Wassermoleküle gelöst und das energetisch günstige Clustergefüge gestört, wodurch sich die Bindungskräfte abschwächen. Somit wird ein geringerer Energieaufwand nötig, um weitere Moleküle zu entfernen. Dieser Effekt wird auch als „inverse Kooperativität“ bezeichnet (45). Durch die allmählich aus den Wasserclustern abdiffundierenden Wassermolekülen entsteht in den zwei- oder dreidimensionalen Netzwerken zudem ein Feuchtegradient, der die Freigabe des Kristallwassers zusätzlich antreibt. Aus den beiden oben erläuterten Gründen, den unterschiedlichen Bindungsenergien der einzelnen Wassermoleküle und dem entstehenden Feuchtegradienten, findet bei den Kanalhydraten keine schlagartige, sondern eine sukzessive Dehydratation statt. Eine kontinuierliche Wasserabgabe ist dann auch bei Klimabedingungen möglich, die von den initial erforderlichen abweichen, z.B. bei niedrigerer Temperatur oder geringerem Feuchtegradienten zwischen Hydrat und räumlicher Umgebung (45). Bei der Dehydratation von Kanalhydraten können bezüglich Abb. 2.4 theoretisch alle Fälle A bis F auftreten, von der Bildung dehydratisierter Hydrate (A), über eine Zerstörung des Kristallgitters (C), bis hin zu einer Rekristallisation (D) oder Amorphisierung (E und F) des Ausgangshydrates (45).

2.2.3 Charakterisierungsmöglichkeiten von Hydratbildnern

Als Untersuchungsmethoden zur Erkennung und Charakterisierung von Hydratbildnern eignen sich verschiedene analytische Messmethoden, die in Kapitel 2.1.3 bereits im Zusammenhang mit der Bestimmung von Wassergehalten vorgestellt wurden. Werden die Ergebnisse der unterschiedlichen Messverfahren in Kombination miteinander ausgewertet, so lassen sich wertvolle Informationen über die Bedingungen für Hydratation bzw. Dehydratation, über das Molverhältnis, über die Art des vorliegenden Hydrates und über dessen Stabilität erhalten (16).

Zur Bestimmung des stöchiometrischen Molverhältnisses zwischen Wasser und Substanz eignet sich die Dynamische Wasserdampfsorption (DVS) besonders gut. Zum einen können die Feuchtestufen, bei denen die Hydratation bzw. Dehydratation stattfindet, präzise bestimmt werden, zum anderen werden die dabei ausgetauschten Wassermengen bis auf ein Mikrogramm genau erfasst. Zugleich werden Informationen über den kinetischen Verlauf bei den entscheidenden relativen Feuchten erhalten. Darüberhinaus kann aus der Sorptionsisotherme der untersuchten Substanz entnommen werden, ob die Bildung höherwertiger Hydrate stufenweise oder in einem Schritt erfolgt. Beispiele für typische Graphenverläufe von Hydratbildnern werden im Zusammenhang mit der Methodenbeschreibung der DVS-Messungen im Kapitel 3.2.1 vorgestellt. Bei Anwendung der DVS-Methode ist allerdings unbedingt darauf zu achten, dass die

entscheidende Feuchtestufe nicht durch ein zu knapp eingestelltes Abbruchkriterium vorzeitig beendet wird. Ansonsten wird die mit langsamer Kinetik verlaufende Hydratation bzw. Dehydratation nicht erkannt und somit völlig übergangen, oder eventuell noch bei einer nachfolgenden Feuchtestufe als solche im DVS-Messprogramm detektiert. Wie bei der Veröffentlichung von *Yong Cui und Erica Yao* zu erkennen ist, haben die unzureichenden Messeinstellungen an der DVS-Anlage die dortigen Versuche beeinträchtigt und dadurch zu einer kritischen Beurteilung dieser eigentlich sehr genauen Messmethode geführt (42). Eigene Beispiele in Kapitel 4.2.1 belegen den hohen Informationsgehalt der durchgeführten Analysen, wenn thermische Relaxationsprozesse speziell während der (De-)Hydratationsphase berücksichtigt werden.

Andere gravimetrische Methoden (z.B. IR- oder Halogentrockner) sowie die häufig angewandte Karl-Fischer-Titration haben gegenüber der DVS-Methode den Nachteil, dass die gesamte Wassermenge erfasst wird, jedoch nicht zwischen Bulk- und Kristallwasser unterschieden werden kann. Sie können nur dann zur Bestimmung des Molverhältnisses herangezogen werden, sofern die Substanz ausschließlich Hydratwasser enthält.

Bei der Thermogravimetrie wiederum ist es möglich, zwischen unterschiedlichen Hydratationszuständen zu differenzieren und deren Molverhältnisse quantitativ zu bestimmen (16), da aufgrund der jeweils vorliegenden Bindungsenergien unterschiedliche Temperaturen zur Verdampfung erforderlich sind (vgl. auch Kapitel 2.1.2). Anhand des Thermogramms lassen sich wiederum die Molmengen an Hydratwasser bestimmen sowie Aussagen über die Art der Desorption (einstufig/ mehrstufig) treffen. Durch die zusätzliche Information über die benötigte Energie zur Freisetzung des Kristallwassers sind auch Rückschlüsse über die Klassifikation der Hydratform möglich (16). Dies trifft auch bei Anwendung der DSC-Methode zu, da hier ebenfalls die benötigte Wärmemenge Q ausgewertet wird (31).

Die Detektion und strukturelle Aufklärung verschiedener Hydratformen eines Moleküls wird in der Regel über eine Kombination analytischer Messmethoden erfolgen, beispielsweise über XRPD-Messungen in Verbindung mit spektroskopischen Verfahren wie NMR, IR oder Raman. In XRPD-Diagrammen ist ein Hinweis auf eine Hydratbildung dadurch zu erkennen, dass sich die Lage von Peaks verändert bzw. neue Peaks auftreten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Einlagerung des Wassers in die Kristallstruktur Platz erfordert (Ausnahme: Spezialfälle wie die Rehydratation dehydratisierter Hydrate), weshalb sich die Elementarzelle der Substanz hinsichtlich ihrer Gitternetzabstände und Winkel verändert. Ein Beispiel hierzu wird später bei der Ergebnisdiskussion in Kapitel 4.2.2 vorgestellt. Mittels XRPD-Messungen als alleinige Messmethode kann der Hydratationszustand bzw. das Molverhältnis jedoch nicht bestimmt werden (16).

Von den spektroskopischen Verfahren eignet sich insbesondere die NMR-Spektroskopie zur Strukturaufklärung von Hydraten (16). Das eingelagerte Kristallwasser verändert meist die Geometrie der Elementarzelle und interagiert mit funktionellen Gruppen durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken oder Dipolwechselwirkungen. Aufgrund dessen verändert sich die elektronische Umgebung einzelner Atome, was sich wiederum auf Lage, Intensität und Spin-Spin-Kopplung des Resonanzsignals auswirkt (29).

Auch IR- und Raman-Spektroskopie liefern Hinweise darauf, mit welchen Molekülgruppen Wechselwirkungen stattfinden, da sich hier ebenfalls Lage und Intensität bestimmter Peaks verändern. Im MIR-Spektrum sind zum einen shifts im Fingerprintbereich oder bei bestimmten funktionellen Gruppen zu beobachten, zum anderen Veränderungen bei den OH-Schwingungen im Bereich zwischen $\sim 3000\text{-}3700\text{ cm}^{-1}$ (30).

Diese können auch dazu genutzt werden, die Aufnahme des Hydratwassers quantitativ auszuwerten und so die eingelagerte Molzahl an Wasser zu bestimmen. Bei der NIR-Spektroskopie sind die typischen Wasserbanden (vgl. Kapitel 2.1.3) auf Grund der Wasserstoffbrücken zu höheren Wellenlängen verschoben. Wegen der Gleichartigkeit der Bindungen, die Kristallwasser im Molekül ausbildet, entstehen zudem schärfere Banden (30).

2.2.4 Auswirkungen einer Hydratation bzw. Dehydratation auf die Eigenschaften einer Substanz oder Formulierung

Folgen einer Hydratation

Beide Vorgänge, sowohl Hydratation als auch Dehydratation, führen zu grundlegenden Veränderungen in einer Elementarzelle. In Folge dessen können sich auch die physikalischen und chemischen Eigenschaften eines Wirk- oder Hilfsstoffes, und damit letztlich auch des Produktes, stark verändern. Die Zusammenhänge hierzu sind bei *Khankari und Grant* in einem schematischen Überblick dargestellt und in nachfolgender Graphik (Abb. 2.5) in adaptierter Form gezeigt (44).



Abb. 2.5 Auswirkung der Hydratation auf die physikalischen und pharmazeutischen Eigenschaften einer Substanz. (aus (44), Schema adaptiert)

Zu Beginn der Hydratbildung interagieren die Wassermoleküle zunächst mit umliegenden funktionellen Gruppen und bilden Wasserstoffbrücken, Dipol- und Van-der-Waals-Wechselwirkungen aus. Dadurch kommt es zu einer Schwächung der OH-Bindungen (Enthalpie), mit gleichzeitiger Vergrößerung des Bindungsabstandes um 0,01 bis 0,02 Å (45) und Erhöhung der molekularen Beweglichkeit (Entropie). Auf Grund der Ausbildung von Gitterdefekten und thermisch angeregter Bewegungen wird eine Umstrukturierung des Kristallgitters mit Inkorporation von Wassermolekülen ermöglicht. Eine Veränderung der Enthalpie- und Entropiewerte steigert oder senkt die freie Energie im Kristall und damit letztendlich die thermodynamische Aktivität. Dies wiederum wirkt sich auf verschiedene physikalische Parameter aus, wie z.B. die Dichte, die Härte, die thermische und elektrische Leitfähigkeit, den Dampfdruck, oder auch den Schmelzpunkt und die Löslichkeit. In Folge dessen sind auch entscheidende pharmazeutische Eigenschaften wie die Freisetzungsrates und die Produktstabilität bzw. Zersetzungsrates davon betroffen, oder zusammengefasst, die Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels (41) (44).

Allgemein ist anzumerken, dass sich durch die Hydratbildung in der Regel die Löslichkeit verschlechtert. Damit verknüpft ist meist eine niedrigere und verlangsamte Freisetzungsrates, woraus schlussendlich auch eine geringere Bioverfügbarkeit resultieren kann (mögliche Ausnahmefälle hiervon sollen an dieser Stelle nicht diskutiert werden). Diese Aussage lässt sich damit begründen, dass bei der weiteren Interaktion eines Hydrats mit Wasser weniger Energie gewonnen werden kann als bei einem Anhydrat, da die Hydratform bereits ein energetisch günstigeres Niveau erreicht hat (vgl. 2.2.1). Aus diesem Grund zeigen Hydratformen von Kristallen ein geringeres Bestreben, in Lösung zu gehen und stehen in Folge dessen erst zeitversetzt und in geringerem Ausmaß zur Resorption im Körper zur Verfügung (30) (44).

Darüberhinaus können Moleküle auf Grund einer Hydratation vor oxidativer Zersetzung geschützt werden, da freie Stellen im Kristallgitter bereits mit Wassermolekülen besetzt sind. Dadurch ist der Zutritt von Sauerstoff nur unter erschwerten Bedingungen möglich. Die Interaktion von Wasser mit funktionellen Gruppen oder freien Elektronenpaaren verhindert zudem Redoxvorgänge an reaktiven Stellen im Gastmolekül (30).

Folgen einer Dehydratation

Im Prinzip können alle Aussagen aus Abb. 2.5, die im vorhergehenden Abschnitt in Zusammenhang mit der Hydratation diskutiert wurden, in Analogie auf die Dehydratation übertragen werden (44). In diesem Fall verändert sich durch die Freigabe des Hydratwassers und die entstehenden Lücken im Kristallgitter ebenfalls die Interaktion zwischen den Molekülen des Feststoffs. Die daraus resultierende Änderung der Bindungsenergien und der thermischen Beweglichkeit einzelner Moleküle führt schließlich wieder zu einer Änderung der freien Energie im Kristallgitter. Dies beeinflusst thermodynamisch gesteuerte Prozesse wie z.B. die Löslichkeit, das Freisetzungsverhalten oder die Zersetzungsrates einer Substanz. Veränderungen im Produktverhalten im Zusammenhang mit einer Dehydratation lassen sich somit auch anhand von Abb. 2.5 schlüssig erläutern.

2.3 Sorption und Permeation

2.3.1 Sorption

Unter dem Begriff Sorption werden alle Vorgänge zusammengefasst, bei denen sich Moleküle entweder an Grenzflächen anlagern (Adsorption), oder direkt in das Volumen einer anderen Phase aufgenommen werden (Absorption). Das Material, das andere Moleküle anlagert bzw. aufnimmt wird (Ad-/Ab-)Sorbens oder (Ad-/Ab-)Sorptionmittel genannt. Bis zu ihrer Sorption werden die Moleküle als Sorptiv bezeichnet, danach als Adsorpt/Absorpt bzw. Adsorbat/ Absorbat (29). Des Weiteren wird zwischen Physisorption und Chemisorption unterschieden. Bei der Physisorption herrschen zwischen Sorbens und Sorptiv physikalische Bindungen vor, wie z.B. elektrostatische Wechselwirkungen, Dipol-Dipol-Wechselwirkungen oder Van-der-Waals Kräfte. Bei der Chemisorption werden dagegen meist unter dem Einfluss höherer Temperaturen chemische Bindungen ausgebildet, wodurch nachfolgende Reaktionen erst ermöglicht werden (Katalysatorprinzip). Betrachtet man speziell die Anreicherung von Wassermolekülen, so handelt es sich je nach Beschaffenheit des Sorbens um eine physikalische Adsorption oder Absorption. Dabei können die Wassermoleküle in Abhängigkeit von der relativen Feuchte entweder als Mono- oder Multilayer-Schichten auf Oberflächen adsorbieren, oder als einzelne Moleküle bzw. in Wasserclustern von einem Absorbens aufgenommen werden. Aus dem resultierenden Verlauf der Sorptionsisotherme lassen sich Rückschlüsse ziehen, welche Art des oben beschriebenen Sorptionsverhaltens aller Wahrscheinlichkeit nach vorliegt. Treten Hysteresen auf, so kann von einem porösen Sorptionsmittel ausgegangen werden, dessen Porengröße sich ebenfalls anhand der Form der Sorptionsisotherme näher bestimmen lässt (48) (49). Die Porendurchmesser sind nach IUPAC klassifiziert.

Tab. 2.5 Klassifizierung der Porengrößen nach IUPAC (50)

Klassifizierung	Porendurchmesser
Mikroporen	< 2 nm
Mesoporen	2-50 nm
Makroporen	> 50 nm

Nachfolgende Graphik Abb. 2.6 zeigt einen Überblick über die sechs verschiedenen Isothermentypen.

Isothermentyp I (vgl. Abb. 2.6 / Fall I) wird überwiegend bei mikroporösen Feststoffen beobachtet, wo es zur Adsorption einer Monoschicht kommt. Dieser Typ entspricht der Langmuir'schen Sorptionsisotherme und tritt eher selten auf (49).

Typ II tritt bei Adsorption an makroporösen oder völlig unporösen Stoffen auf. Es wird davon ausgegangen, dass zunächst eine Monoschicht adsorbiert wird, auf die sich weitere Schichten auflagern. Sobald der Sättigungsdampfdruck erreicht wird, kommt es aufgrund der eintretenden Kondensation zu einer stark zunehmenden Massenänderung. Wegen der großen Poren kann das Adsorptiv mit sinkendem Partialdruck leicht verdunsten, sodass sich keine Hysterese ausbildet (49).

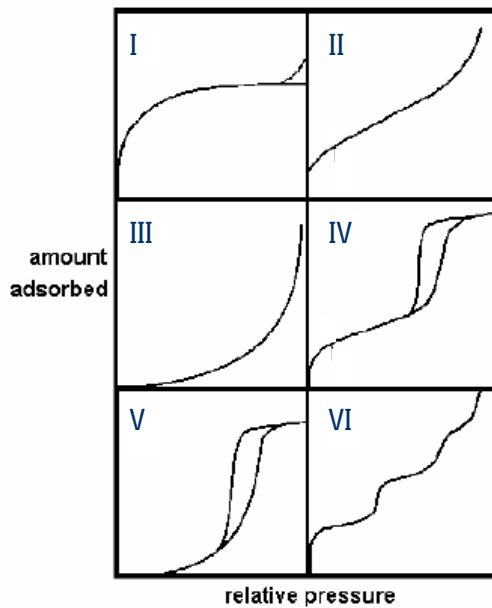


Abb. 2.6 Überblick zu den möglichen Isothermentypen (Quelle: Fa. Porotec) (49)

Bei Typ III und V ist bei niedrigen relativen Feuchten eine sehr viel geringere Sorption festzustellen als bei Typ II oder IV, was auf schwache Wechselwirkungen zwischen Gas und Feststoff hindeutet. Erst bei ansteigenden Partialdrücken geht das Sorptionsverhalten in einen exponentiellen Verlauf über. Isothermentyp III ist für makro- oder unporöse Stoffe gültig, da hier im Desorptionszyklus die Wasserabgabe praktisch nicht behindert wird. Bei Typ V ist dagegen von mikro- oder mesoporösen Stoffen auszugehen, da sich wegen der auftretenden Haftkräfte in kapillarporösen Strukturen während des Desorptionsprozesses eine Hysterese ausbildet. Die genannten Isothermentypen treten beispielsweise bei der Sorption von Wasser an PTFE oder PE auf (49).

Typ IV zeigt bei niedrigen Partialdrücken ein ähnliches Verhalten wie Typ II. Im Unterschied dazu handelt es sich hier jedoch um mesoporöse Materialien, da bei mittleren bis hohen relativen Feuchten eine ausgeprägte Hysterese vorliegt. Diese Art der Sorption ist bei anorganischen Oxiden wie Bentonit, Kieselgel und anderen Silikaten zu beobachten.

Der Isothermentyp VI kommt sehr selten vor und beschreibt die schichtweise Adsorption an homogene Oberflächen (49).

2.3.2 Permeation

Die Permeation P ist allgemein definiert als ein Vorgang, bei dem ein Stoff einen Festkörper durchwandert. Im ersten Schritt kommt es zur Sorption des Stoffes, es folgt die Diffusion durch den Festkörper bis zur Desorption des Stoffes auf der anderen Seite des Materials. Als Permeationskoeffizient wird auch die Stoffkonstante eines Materials bezeichnet, die im Fall von Wasserdampf definiert ist als diejenige Menge an Wasser, die in einem bestimmten Zeitintervall durch eine Probe mit normierter Fläche und bekannter Schichtdicke permeiert (51). Sie bezieht sich stets auf die gewählte Temperatur und den während der Messung anliegenden Feuchtegradienten sowie den Umgebungsdruck.

$$P_{[T, \Delta r.F.]} = \frac{\text{Wassermenge} \cdot \text{Schichtdicke der Probe}}{\text{Zeiteinheit} \cdot \text{Probenfläche}} \left[\frac{\text{g} \cdot \text{mm}}{\text{d} \cdot \text{m}^2} \right] \quad \text{Formel 2.3}$$

Bei der Permeationsrate wird die Wasserdampfdurchlässigkeit dagegen auf ein konkretes Untersuchungsobjekt bezogen (51) und als ausgetauschte Wassermenge pro Tag [g/d] angegeben. Sie quantifiziert die Permeation für eine ganz bestimmte Probe, d.h. für eine festgelegte Probenabmessung und Schichtdicke/ Wandstärke unter den dabei vorherrschenden Messbedingungen wie Temperatur, relative Feuchte und Luftdruck. Die Permeationsrate erlaubt den direkten Vergleich zwischen theoretischen und experimentellen Permeationswerten einer Probe, sowie den Vergleich innerhalb eines Ensembles gleichartiger Proben. Die Verwendung einer experimentell bestimmten Permeationsrate ist besonders dann vorteilhaft, wenn bedingt durch den Herstellungsprozess des Verpackungsmaterials keine einheitlichen Wandstärken bzw. Schichtdicken vorliegen, sodass eine Berechnung der Permeationsrate zu nicht akzeptablen Fehlern führen würde, oder aber für eine theoretische Abschätzung die Flächengrößen schwieriger geometrischer Formen bestimmt werden müssten.

Die Wasserdampfpermeation in einen Blister wird hauptsächlich durch die Art und Stärke des Folienmaterials bestimmt. Jedoch lassen sich bei detaillierter Betrachtung weitere Einflussfaktoren auf die Permeationsrate identifizieren, wie z.B. die Abmessung der Blisterkavität, die Siegelrandbreite, die Art der Siegelung sowie die eingestellten Siegelparameter wie Temperatur, Siegeldruck und -zeit. Bei einem an sich sehr dichten Aluminiumblister ist außerdem zu berücksichtigen, dass ein gewisser Feuchteeintrag in die Kavität über die Klebeschicht zwischen Deckfolie und Bodenfolie erfolgt. Bei anderen Blistermaterialien ist dieser Aspekt für die Feuchtebilanz im Napf völlig irrelevant und kann daher bei einer Berechnung vernachlässigt werden (39).

Die Permeationsrate P von Wasserdampf durch einen bestimmten Stoff lässt sich auch berechnen, wenn der Diffusionskoeffizient (D_w) und die Sättigungslöslichkeit (S) des Wassers im Material bekannt sind. Dabei gilt folgender physikalischer Zusammenhang:

$$P(r.F., T) = D_w(r.F., T) \cdot S(r.F., T) \quad \text{Formel 2.4}$$

wobei:

- P Permeationsrate
- D_w Diffusionskoeffizient
- S Sättigungslöslichkeit

Die Gleichung berücksichtigt insbesondere eine mögliche Feuchteabhängigkeit der Permeationsrate. Sie wird genutzt, um anhand von DVS-Messungen die Permeationsrate, sowie Aktivierungsenergien für Sorption und ggf. Diffusion sowie Permeation zu bestimmen. Eine nähere Erläuterung hierzu ist im Kapitel 3.2.1 unter dem Abschnitt „Datenauswertung“ zu finden.

2.4 Vorausberechnung der Produktstabilität nach dem SynPD-Konzept

2.4.1 Überblick zum Vorgehen nach dem SynPD-Konzept

Ziel des SynPD-Konzeptes

Die bisherige traditionelle Vorgehensweise bei der Produkt- und Verpackungsentwicklung orientiert sich an den von den Zulassungsbehörden geforderten Methoden. Dabei werden Formulierungen typischerweise in verschiedenen Verpackungskonfigurationen bei unterschiedlichen Klimabedingungen auf Stabilität gelegt. Die geeignete Verpackung wird anhand von den Ergebnissen dieser Stabilitätsstudien, d.h. durch "trial & error" ermittelt. Insbesondere ist im rein traditionellen Ansatz die relative Feuchte und erst recht die Stabilität des Produkts in einer Verpackung nicht a priori bestimmbar, sondern wird im Verlauf der Stabilitätsstudie, d.h. erst mit entsprechender Zeitverzögerung, ermittelt (52).

Im Gegensatz dazu wird in dem hier vorgestellten SynPD-Konzept ein völlig neuer Ansatz gewählt (3). Dabei werden reine Verpackungsdaten (Startfeuchte, Permeation) und reine Produktdaten (Stabilität in Offenlagerung bei produktspezifisch gewählten Klimabedingungen, Sorptionsisothermen) erhoben und diese durch ein mathematisches Konzept verknüpft. Dadurch ist es möglich, die relative Feuchte und insbesondere die Produktstabilität in jeder beliebigen Verpackungskonfiguration *a priori* zu berechnen. Aufgrund dieser Ergebnisse wird die bestmögliche, maßgeschneiderte Verpackung für das Produkt identifiziert und die anschließende Verpackungsstabilitätsuntersuchung auf diese(n) Kandidaten reduziert. Ungeeignete Verpackungskonfigurationen werden somit von vornherein ausgeschlossen. Darüberhinaus werden durch das SynPD-Konzept kritische Stabilitätsbereiche ebenfalls a priori identifiziert.

Wie im Laufe der Arbeit gezeigt werden wird, kann mit dieser neuen Herangehensweise die Reaktion des Produktes auf äußere Einflüsse wie z.B. rel. Feuchte, Temperatur oder UV-Licht anhand der Veränderung chemischer und vor allem auch physikalischer Produkteigenschaften in Abhängigkeit der Laufzeit analytisch eindeutig berechnet werden. Da mit den Offenlagerungsdaten des Produktes dessen individueller „Fingerabdruck“ erhoben wird, sind für die Berechnungen weder Näherungslösungen oder Annahmen bezüglich funktioneller Parameterzusammenhänge erforderlich (3). SynPD wurde gezielt als generalisiertes mathematisch-physikalisches Vorgehen entwickelt, um in der Folge sehr breit, d.h. prinzipiell auf alle Stabilitätsparameter, deren Einflussfaktoren bekannt sind, anwendbar zu sein (3). Die mittels SynPD vorausberechneten Stabilitätsdaten zum Produkt bieten einen hohen Informationsgehalt, mit dem sich Herstellungs- und Verpackungsprozesse sowie Handlingszeiten im Betrieb optimieren, aber auch Lagerungsbedingungen und In-use-Zeiten vorab bestimmen lassen. Dadurch kann ein mit dieser Methode entwickeltes Präparat nur zu vorteilhafteren Entwicklungszeiten bzw. minimierten Entwicklungsrisiken für den pharmazeutischen Hersteller, und zu höherer Sicherheit für den Anwender führen.

Überblick zur Datenerhebung

Die für die SynPD-Modellierung der Produktstabilität benötigten Daten und durchgeführten Rechenoperationen werden in Abb. 2.7 in ihrem Detail dargestellt und deren theoretischer Hintergrund in den nachfolgenden Abschnitten näher erläutert. Ab Kapitel 4.3 werden die Ergebnisse der einzelnen SynPD-Schritte anhand konkreter Beispiele weiter veranschaulicht.

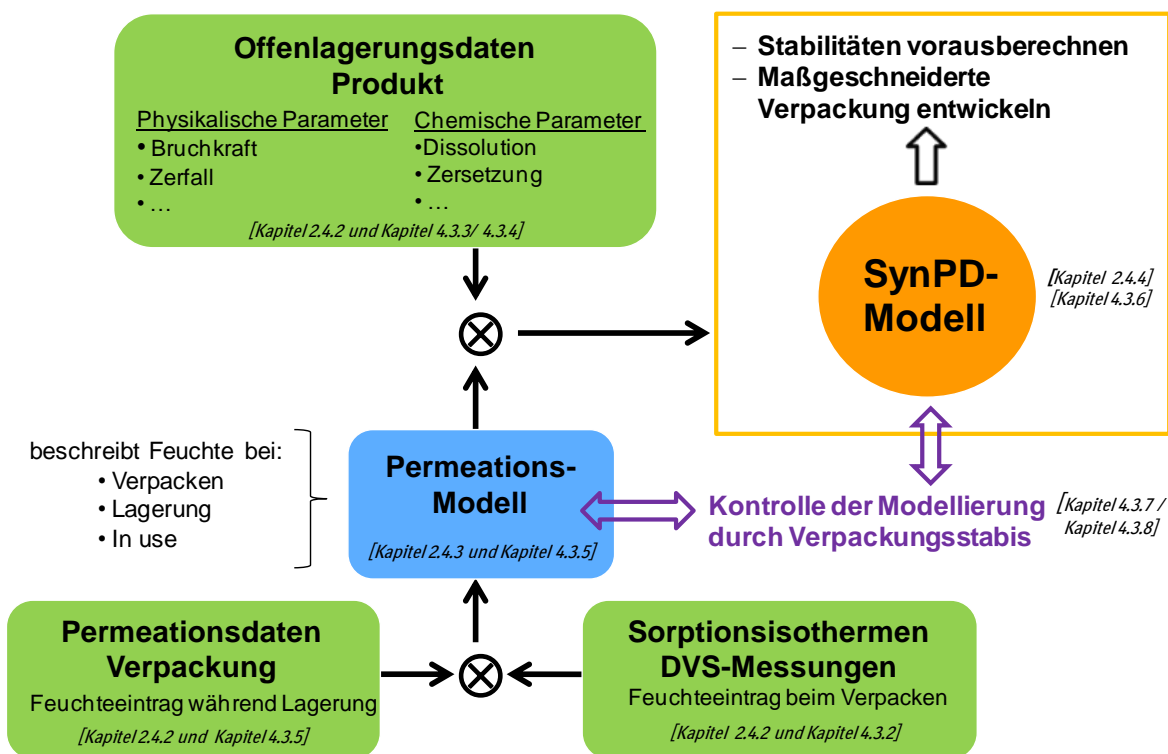


Abb. 2.7 Überblick zum SynPD-Konzept: zu erhebende Datenblöcke und deren mathematische Verknüpfung zur Datenmodellierung

Die drei in Abb. 2.7 grün hinterlegten Blöcke kennzeichnen die Datensätze, die experimentell durch Messungen erhoben werden müssen, während die blau und orange markierten Symbole in der Graphik diejenigen Datensätze hervorheben, die erst durch Modellierung generiert werden. Bereits an dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass in die später folgenden SynPD-Rechnungen (orange) ein modelliertes Datenpaket (blau) einfließt.

Bei den experimentell erhobenen Werten handelt es sich insbesondere um Offenlagerungsdaten, sowie um Permeationsdaten und DVS-Sorptionsisothermen des Produktes. Eine nähere Erläuterung zur Vorgehensweise erfolgt im Abschnitt 2.4.2. Auf die mathematische Verknüpfung der experimentellen Ergebnisse zum Permeationsmodell (blau) und SynPD-Modell (orange), symbolisiert durch \otimes , wird in den Kapiteln 2.4.3 und 2.4.4 ausführlich eingegangen. Zudem werden Anwendungsmöglichkeiten und Vorteile gegenüber bisherigen Herangehensweisen aufgezeigt.

2.4.2 Experimentelle Datenerhebung nach dem SynPD-Konzept

Ein grundsätzlicher Unterschied zu den bisher angewandten Methoden liegt darin, dass sämtliche Einflussfaktoren, die letztendlich für die Produktstabilität mitverantwortlich sind, getrennt voneinander in der jeweils benötigten Detailgenauigkeit analytisch charakterisiert werden. Auf diese Weise wird der maximale Informationsgehalt zu jeder Einzelkomponente erhalten, unverfälscht durch die Einflussnahme anderer Komponenten (3). Der Vorteil dieser Herangehensweise ist, dass Schwachstellen im Gesamtsystem

frühzeitig identifiziert und verbessert werden können, wodurch in einem weiter fortgeschrittenen Projekt Zeit und Kosten gespart werden können.

Die drei Datenblöcke (Abb. 2.7 / grün), die experimentell erhoben werden müssen und auf deren Basis die spätere Modellierung durchgeführt wird, sind im Folgenden näher erläutert.

Offenlagerungsdaten

Zunächst werden Offenlagerungsdaten des Produktes benötigt, für die generell alle stabilitätskritischen Produkteigenschaften herangezogen werden können. Weitere Kriterien für die optimale Eignung einzelner Produktparameter für die SynPD-Rechensimulation sind erstens eine möglichst genaue Messbarkeit und zweitens eine Abhängigkeit von anderen externen Parametern wie z.B. relative Feuchte, Temperatur oder UV-Licht.

In der vorliegenden Arbeit wurden für die SynPD-Modellierung die beiden physikalischen Parameter Bruchkraft und Zerfalldauer untersucht, sowie der chemische Parameter Wirkstofffreisetzung. Die Generierung von Stabilitätsdaten erfolgt abweichend von herkömmlichen Stabilitätsstudien weder in der Primärverpackung noch in starren Zeitabständen, sondern nach einem völlig andersartigen Schema (s. Tab. 2.6). Das Offenlagerungskonzept wird anhand der gezeigten Tabelle ausführlich erläutert.

Permeationsdaten

Zunächst werden für die eingesetzten Verpackungsmaterialien Sorptions- und Permeationsraten erhoben, aus denen die Feuchtebilanz sowie der Feuchteeintrag pro Zeiteinheit in die Verpackung über die gesamte Laufzeit hinweg berechnet werden kann. Dies ist Teil eines weit darüber hinausgehenden Grundlagenprogramms im PDC, welches hier nicht näher erläutert werden soll. Die Daten können direkt aus Mocon-Messungen oder indirekt über die Auswertung von DVS-Ergebnissen erhalten werden und sind zusätzlich durch Permeationsexperimente an Verpackungen untermauert. Beide o.g. Messmethoden werden in Kapitel 3 ausführlich erklärt. Die erhaltenen Permeationsraten gehen in SynPD-Modellrechnungen zur Produktstabilität ein.

Sorptionsisothermen

Des Weiteren werden die Sorptions- und Desorptionseigenschaften von Verpackungskomponenten und Produkt benötigt, die ebenfalls mit Hilfe von DVS-Messungen ermittelt werden. Anhand der Sorptionsisothermen wird der Wassergehalt in beiden Komponenten bestimmt, der zum Zeitpunkt des Verpackens vorliegt. Der Feuchteeintrag durch Produkt und Verpackung ist maßgeblich für die Startfeuchte des Gesamtsystems verantwortlich.

Aus dem Verlauf der Sorptionskurven kann neben der Sorptionskapazität und der Sorptionskinetik der untersuchten Materialien gleichzeitig eine Reihe tiefergehender Informationen entnommen werden. Diese werden ausführlich im Zusammenhang mit den DVS-Messungen in Kapitel 3.2.1 bzw in Kapitel 2.3.1 erläutert. An dieser Stelle sei lediglich erwähnt, dass z.B. anhand der Isothermenform und der Ausbildung charakteristischer Hysteresen Rückschlüsse auf die Art der Wassereinlagerung gezogen werden können. Auffällige Stellen in der Sorptionsisotherme, die mit einer plötzlichen starken Wasseraufnahme oder -abgabe verbunden sind, zeigen möglicherweise kritische rel. Feuchten für das Produkt an. In diesen Bereichen empfiehlt es sich, diverse Produkteigenschaften aufmerksam zu verfolgen, was wiederum für die Wahl der

Lagerfeuchten bei Durchführung der Offenlagerungsstudien eine entscheidende Rolle spielt. Auf diesen Aspekt wird im Zusammenhang mit Tab. 2.6 näher eingegangen.

Bevor auf das Offenlagerungskonzept anhand von Tab. 2.6 im Detail eingegangen wird, soll kurz der traditionelle Ansatz bei Stabilitätsuntersuchungen in Erinnerung gerufen werden. Bisher wird das Produkt überwiegend in der Primärverpackung, ggf. auch mit zusätzlicher Sekundärverpackung in Klimakammern meist bei typischerweise 60% r.F./ 25°C und 75% r.F./ 40°C eingelagert und nach einem starren Zeitschema gemäß den WHO- oder ICH-Richtlinien untersucht (53) (54). Charakteristisch und gleichzeitig eher nachteilig sind folgende Kriterien dieses Vorgehens:

- Es wird gleichzeitig sowohl Temperatur als auch Feuchtegehalt verändert, was keinerlei Rückschlüsse auf die Einzelwirkung der genannten stabilitätsentscheidenden Parameter ermöglicht.
- Bestimmte Werte der rel. Feuchte werden in den verschiedenen Verpackungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht. Die Reaktion des Produkts auf die Feuchte tritt also verzögert und in den einzelnen Verpackungen gegeneinander zeitlich verschoben ein. Dies erschwert einen Vergleich der Produktstabilität in den verschiedenen Verpackungen. Demgegenüber wirkt die Temperatur sofort bei Beginn der Stabilitätsstudie ein.
- Es werden die Einflüsse von Feuchte, Temperatur, Einwirkzeit und Kompatibilität vermischt.

Ein Verständnis für den (quantitativen) Zusammenhang zwischen Ursache (z.B. Feuchte, Temperatur und deren jeweilige Einwirkzeit auf das Produkt) und Wirkung (Stabilität des Produktes, messbar anhand physikalisch-chemischer Parameter) ist dadurch nur sehr eingeschränkt möglich. Erst recht für eine Übertragung der Erkenntnisse auf andere Verpackungen bietet dieses Vorgehen eine sehr begrenzte Grundlage.

Tab. 2.6 Offenlagerung des Produktes nach dem SynPD-Konzept (3) (55). Temperatur- und Feuchteeffekt werden unabhängig voneinander betrachtet.

		Reiner Feuchteeffekt →				
reiner Temperatureffekt ↑↓	z.B. 25°C	<1% r.F.	z.B. 20% r.F.	z.B. 40% r.F.	z.B. 60% r.F.	Gleicher Wassergehalt wie bei 40°C
	z.B. 40°C	<1% r.F.	Gleicher Wassergehalt wie bei 25°C	Gleicher Wassergehalt wie bei 25°C	Gleicher Wassergehalt wie bei 25°C	75% r.F.
		Temperatureffekt ⊗ Feuchteeffekt →				
Mess- intervalle	<ul style="list-style-type: none"> • Dynamische Anpassung der Messintervalle • Hohe Dichte bei starker Änderung des untersuchten Parameters 					
Mess- größen	Bruch, Zerfall, Dissolution, Zersetzung, ...					

↑↓
Temperatureffekt
bei vorliegendem
Wassergehalt

Im Gegensatz zu traditionell durchgeführten Stabilitätsstudien wird das Produkt bei der Herangehensweise nach dem SynPD-Konzept einer Offenlagerungsstudie unterzogen. Darunter ist zu verstehen, dass das lose Produkt offen bei ausgewählten definierten Klimabedingungen (vgl. erste beide Zeilen in Tab. 2.6) eingelagert wird, sodass bei Analysen die unmittelbare, nicht durch eine Verpackung verzögerte Reaktion des Materials auf das angebotene Klima erfasst wird.

Dadurch wird ein Fingerabdruck der reinen Produkteigenschaften erhalten, völlig unbeeinflusst von jeglicher Verpackung. Dies schließt jedoch nicht aus, dass bei der Versuchsdurchführung auch zusätzlich Informationen über die Kompatibilität zwischen dem Produkt und verschiedenen Verpackungsmaterialien erhalten werden können, sofern dies erforderlich ist. Der genannte Aspekt wird im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt, da er für die hier untersuchte Formulierung nicht von Relevanz ist.

Des Weiteren ist das Offenlagerungskonzept nach SynPD im Unterschied zu traditionellen Stabilitätsuntersuchungen so strukturiert, dass der Einfluss von rel. Feuchte und Temperatur voneinander unabhängig untersucht werden kann. Zunächst werden z.B. bei 25°C neben sehr trockenen und feuchten Extrembedingungen weitere Lagerfeuchten gewählt, die für jedes Produkt anhand der Sorptionsisotherme individuell bestimmt werden (s. erste Zeile in Tab. 2.6). Im Idealfall werden alle kritischen Bereiche wie z.B. Phasenübergänge im Sorptions- und Desorptionszyklus so abgedeckt, dass jeweils unterhalb und oberhalb einer auffälligen Feuchtestufe gezielt Produkt eingelagert und der Analytik unterzogen wird. Als Messparameter für die spätere SynPD-Modellierung eignen sich im Prinzip alle chemischen aber auch physikalischen Produkteigenschaften, die messtechnisch mit genügend hoher Genauigkeit, Präzision und Robustheit erfasst werden können und von äußeren Einflüssen wie Klima oder UV-Licht abhängig sind. Die Zeitpunkte für den Probenzug werden dabei je nach Produkteigenschaft dynamisch gewählt (s. vorletzte Zeile in Tab. 2.6). Bei starker Veränderung eines Parameters werden Proben in kurzen Zeitabständen entnommen, bei sich stabilisierenden Werten dagegen in immer seltener. Zu berücksichtigen ist, dass auf diesen Daten die späteren Rechenmodelle basieren, sodass sich eine kleine Streuung sowie eine hohe Informationsdichte bei sich verändernden Werten vorteilhaft für die Genauigkeit der nachfolgenden Simulationsrechnung erweist. Werden nun die Analyseergebnisse bei 25°C in Abhängigkeit ihrer Lagerfeuchte betrachtet, so wird dadurch der reine Einfluss der rel. Feuchte auf die Produkteigenschaften bei konstanter Temperatur erkennbar. Zugleich können Tendenzen und kritische Bereiche frühzeitig identifiziert und mit erhöhter Aufmerksamkeit verfolgt werden. Sobald sich bei bestimmten Feuchtereihen wiederholt inakzeptable Parameterwerte für das Produkt ergeben, kann deren weitere Verfolgung in der Probenanalytik abgebrochen werden mit dem Ergebnis, dass das Erreichen derartiger Feuchtebedingungen durch die Auswahl geeigneter Verpackungsmaterialien später zwingend vermieden werden muss.

Soll zusätzlich die Auswirkung der Temperatur auf die Produktparameter untersucht werden, bietet sich die Wahl von 40°C an, da von Seite der Behörden ohnehin Stressstabilitäten bei 40°C/ 75% r.F. gefordert werden. Die reine, ausschließliche Wirkung der Temperatur auf das Produkt kann an maximal getrockneten Proben, d.h. bei einer Einlagerungsfeuchte < 1% r.F. bei der jeweiligen Temperatur beobachtet werden (2. Spalte in Tab. 2.6, roter Pfeil). Bei diesen Bedingungen besitzt das Produkt einen extrem geringen, praktisch zu vernachlässigenden Wassergehalt, sodass Parameterveränderungen bei den Proben bei ansonsten gleichbleibenden Bedingungen nur auf eine Variation in der Temperatur (hier von 25°C auf 40°C, oder umgekehrt) zurückzuführen sind.

Um den Einfluss der Temperatur bei gleichzeitigem Vorhandensein von Feuchtigkeit im Produkt untersuchen zu können, muss zur alleinigen Variation des Temperaturparameters der Wassergehalt in den Proben konstant gehalten werden (s. Tab. 2.6, Anmerkungen in zweiter Zeile). Dies trägt der Vorstellung Rechnung, dass es für die Stabilität eines Wirkstoffes oder Produktes entscheidend ist, wie viele Wassermoleküle als potentielle Reaktionspartner in der Probe unmittelbar zur Verfügung stehen. Nur bei gleichbleibender Zahl an Wassermolekülen kann daher eine konkrete Aussage über die Auswirkung variierender Temperaturbedingungen auf das Produkt getroffen werden (s. Tab. 2.6, Markierung durch Pfeile). Anhand von Sorptionsisothermen aus DVS-Messungen wird folglich bei 40°C genau diejenige relative Feuchte eingestellt, bei der sich der Wassergehalt im Produkt im Vergleich zu 25°C nicht verändert. Dazu wird, wie in Abb. 2.8 veranschaulicht, ausgehend von der 25°C-Sorptionskurve eine waagrechte Linie zur 40°C-Kurve gezogen (entspricht konstantem Wassergehalt bei beiden Temperaturen) und die zum Schnittpunkt gehörige rel. Feuchte auf der x-Achse abgelesen. Beispielsweise muss bei 40°C an Stelle von 40% r.F. eine rel. Feuchte von 45% eingestellt werden, oder statt 60% r.F. eine rel. Feuchte von 65%. Erfolgt die Umrechnung und Einlagerung der Proben für alle in Tab. 2.6 genannten Spalten, so lässt sich schließlich das Zusammenwirken von Feuchte und Temperatur auf das Produkt bei ansteigenden Wassergehalten bewerten (Vergleich der einzelnen Spalten von links nach rechts).

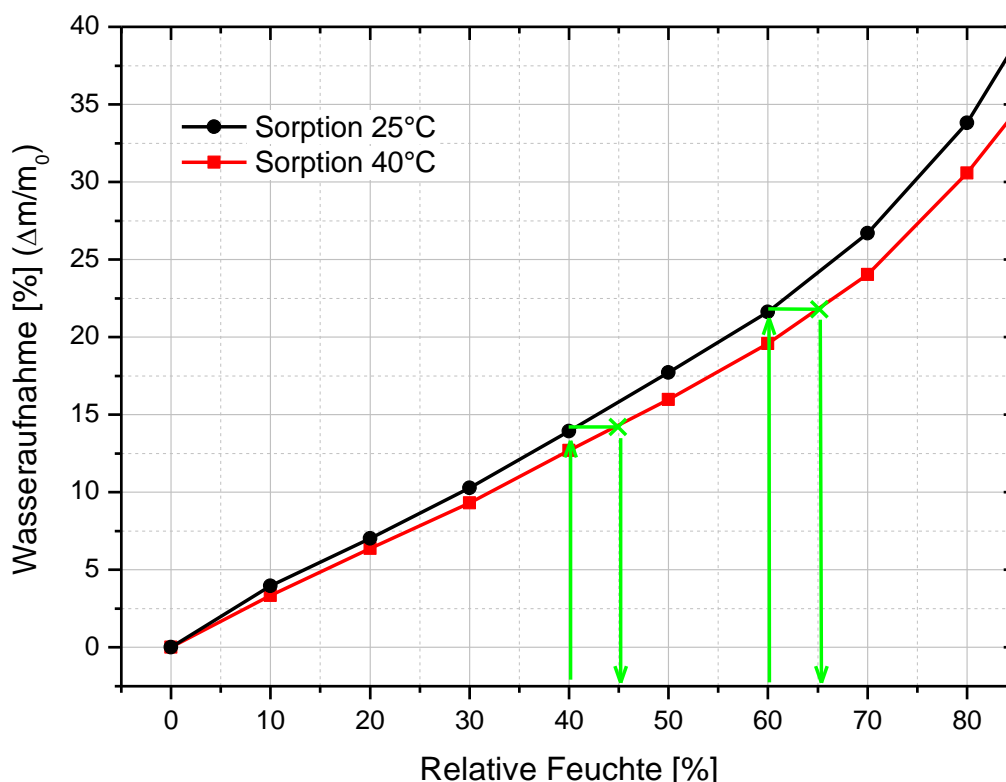


Abb. 2.8 Sorptionsisothermen des Crospovidon-Komprimats bei 25 und 40°C. Ermittlung der korrespondierenden relativen Feuchte bei gleichbleibendem Wassergehalt im Produkt.

Aus dem Offenlagerungsschema in Tab. 2.6 ergibt sich zunächst ein umfangreicher Analysenaufwand, der zur Einsparung von Zeit und Ressourcen reduziert werden kann. Dazu kann beispielsweise wie folgt vorgegangen werden. Das Produkt wird zu Beginn der Offenlagerungsstudie nach dem in Tab. 2.6 vorgestellten Analysenschema bei allen

Kombinationen aus relativer Feuchte und Temperatur eingelagert. Zunächst werden allerdings nur diejenigen Proben zeitnah nach der Stabilitätseinlagerung analysiert, die dem schwerwiegendsten Feuchte- und Temperaturstress ausgesetzt sind, in diesem Beispiel 75% r.F. bei 40°C. Erst wenn unter diesen Lagerbedingungen Veränderungen bei den Produktparametern auftreten, werden auch alle weiteren eingelagerten Proben untersucht.

Die Vorteile der Offenlagerung gemäß SynPD gegenüber der konventionellen Einlagerung des verpackten Produktes nach gültigen WHO- und ICH-Richtlinien (vgl. Tab. 3.1) sind vielfältig und sollen hier kompakt zusammengefasst werden.

Das Produkt kommt bei Offenlagerung sofort mit bestimmten vorgesehenen rel. Feuchten in Berührung, sodass die Reaktion auf die Belastung instantan beobachtet werden kann. Somit ist es möglich, zeitgleich das Produktverhalten für verschiedene Klimabedingungen bzw. Klimazonen zu bewerten, und bereits erste Anforderungen an die spätere Verpackungskonfiguration abzustecken. Wird das Produkt jedoch nach konventioneller Herangehensweise in unterschiedlich permeablen Verpackungen auf Stabilität gelegt, so wird das Erreichen einer kritischen bzw. schädigenden relativen Feuchte zu völlig verschiedenen Zeitpunkten festgestellt (s. Abb. 2.9). Als Beispiel sei eine kritische Feuchte von 60% r.F. bei 25°C angenommen. Beim PVC-Blister beträgt die Zeitspanne bis zum Erreichen dieser Grenzfeuchte nur wenige Tage. Im PVC-PVdC-Blister wird sich dieselbe Feuchte nach einem Monat eingestellt haben, im Dreischicht PVC-PVdC-PVC-Blister nach 5 Monaten und im Aclar®-Blister erst nach 10,5 Monaten.

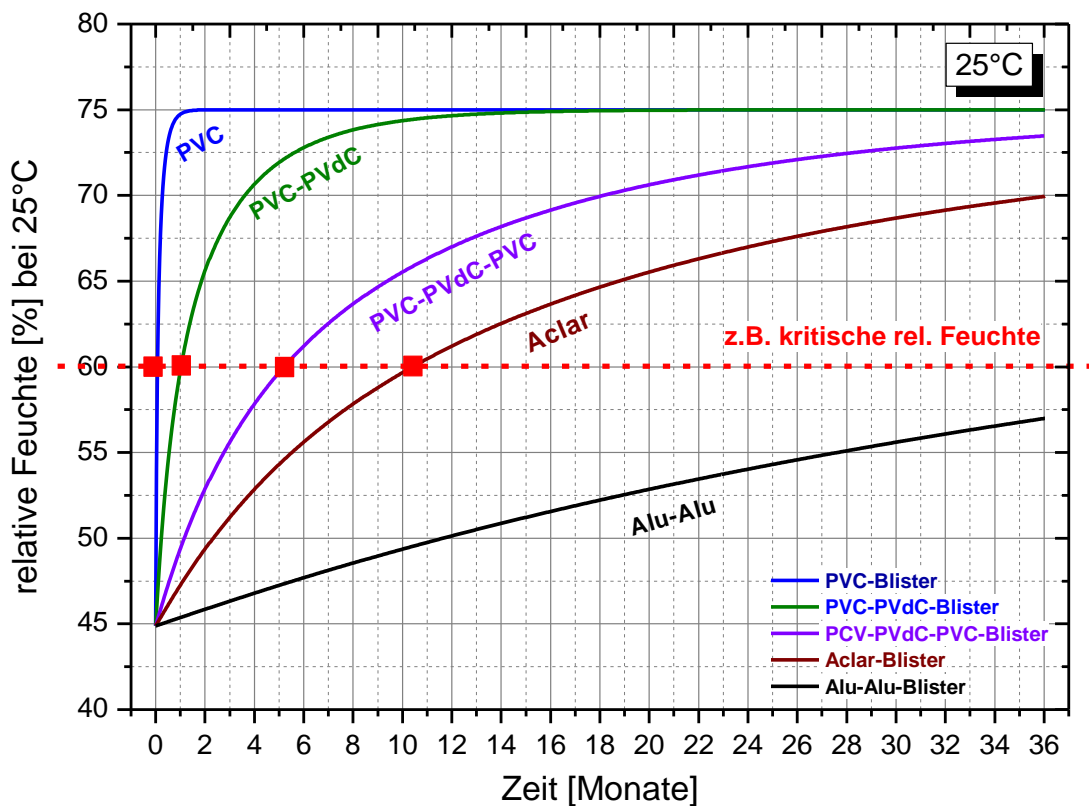


Abb. 2.9 Beispiel für den Feuchteverlauf in verschiedenen permeablen Blistertypen, bei einer Ausgangsfeuchte von 45% r.F./ 25°C und einer Einlagerungsfeuchte von 75% r.F./ 25°C. Die beispielhaft gewählte kritische rel. Feuchte von 60% r.F./ 25°C für das Produkt wird in den verschiedenen Blistermaterialien zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht (rote Quadrate).

Im SynPD-Konzept werden Temperatur- und Feuchteinfluss voneinander entkoppelt untersucht, sodass der entscheidende Faktor für die Produktstabilität eindeutig identifiziert werden kann. Dazu wird die Temperatur zunächst konstant gehalten und lediglich die Lagerfeuchte variiert. Dabei zeichnen sich kritische und optimale Feuchtebereiche, sowie rel. Feuchten mit Entwicklungstrends für einen Produktparameter frühzeitig ab. In einem weiteren Schritt wird zusätzlich das Zusammenwirken beider Einflüsse untersucht. Lediglich die Temperatur wird variiert und dabei der Feuchtegehalt im Produkt gemäß der Sorptionsisothermen konstant gehalten. Somit wird erkennbar, ob Temperaturschwankungen vom Produkt toleriert werden, oder erst in Abhängigkeit bestimmter Wassergehalte kritisch werden. Folglich kann bereits im Vorfeld abgeschätzt werden, ob ein Vertrieb in allen Klimazonen ohne Probleme möglich ist, oder zusätzliche Maßnahmen zu ergreifen sind. Im Gegensatz dazu ermöglicht eine konventionelle Einlagerung nach Klimazonen keine Produktanalyse mit vergleichbar hohem Informationsgehalt, da beide Parameter, Temperatur und Feuchtigkeit, gleichzeitig variiert werden. Zudem erfolgt lediglich eine Einlagerung bei punktuell gewählten Klimabedingungen, sodass das Verhalten des Produktes abseits davon nur erschwert bzw. nicht zuverlässig abgeschätzt werden kann.

Ein weiterer Vorteil im SynPD-Konzept besteht darin, dass die Probenzüge in dynamischen Zeitintervallen gewählt werden. Dadurch werden die entscheidenden Zeitpunkte, zu denen markante Veränderungen im Produkt auftreten, mit einer hohen Datendichte sehr genau erfasst. Diese Produktdaten sind für Herstellung, Vertrieb, Lagerung und In-Use von Interesse, da sie wertvolle Informationen darüber liefern, mit welcher Geschwindigkeit Veränderungsprozesse ablaufen und welche Zeitfenster dementsprechend zur Verfügung stehen. Bei starr festgelegten Probenzügen im Abstand von 3 Monaten entsprechend der ICH-Richtlinie Q1A (R2) (54) und der WHO-Richtlinie (53), ist ein vergleichbarer Informationsgehalt nicht möglich. Würde dieses Probenzugschema auf das Beispiel in Abb. 2.9 angewandt, so würde z.B. für den PVC- und PVC-PVdC-Blister erst nach 3 Monaten Lagerzeit eine inakzeptable Schädigung festgestellt, jedoch nicht erfasst, dass das Produkt bereits innerhalb des ersten Monats nicht mehr der Spezifikation entspricht.

Darüberhinaus liefert die Stabilitätsberechnung nach dem SynPD-Konzept verlässliche und belastbare Ergebnisse, da die individuellen Offenlagerungsdaten des Produktes herangezogen werden, und deshalb keine Näherung oder Datenextrapolation erforderlich wird. Das Konzept ist zudem universell für alle messbaren Produktparameter anwendbar. Im Gegensatz dazu muss bei Anwendung des Arrhenius-Stresstest von Produktdaten, die bei hohen Temperaturen erhoben wurden, auf deutlich niedrigere Lagertemperaturen extrapoliert werden. Dieses Vorgehen kann fehleranfällig sein und ist vor allem nur unter bestimmten Voraussetzungen zulässig, nämlich bei ausschließlich thermisch gesteuerten chemischen Reaktionen (s. auch Kapitel 2.5.1). Dazu müssen im Vorfeld sorgfältig andere Einflussfaktoren ausgeschlossen werden, da ansonsten falsche Annahmen bezüglich der Produktstabilität getroffen werden.

Die Anwendung des SynPD-Konzeptes in einem Projekt weist zudem ein vorteilhaftes Kosten-Nutzen-Verhältnis auf. Zwar erhöhen sich zunächst Material- und Personalbedarf und damit auch der Kostenaufwand zu einem frühen Zeitpunkt im Projekt, jedoch kann aufgrund der Informations- und Datendichte zum Produkt das weitere Vorgehen auf dem Weg zur Einreichung bestmöglich gesteuert werden. Da insbesondere vor Start einer Verpackungsstabilitätsstudie bereits die optimale Verpackung feststeht und ungeeignete Kandidaten sicher ausgeschlossen werden können, werden in dieser Phase des Projektes kostenintensive „trial & error –Schleifen“ vermieden und das Risiko für zeitkritische

Rückschläge deutlich minimiert. Pro Stabilitätsuntersuchung stellt dies erfahrungsgemäß einen Kostenumfang von ca. 1,5 Millionen US-Dollar dar (52).

2.4.3 Modellierung des Feuchtehaushaltes mit dem Permeationsmodell

Das Permeationsmodell dient zur Simulation des Feuchtehaushaltes in einem Verpackungssystem zum Zeitpunkt des Verpackens, während der Lagerzeit bzw. der Laufzeit des Präparats und während der in-use-Bedingungen beim Patienten.

Für die Erstellung des Rechenmodells (56) werden zum einen die experimentell gewonnenen Permeationsdaten benötigt, die den Feuchteintrag durch die Verpackung in einem definierten Zeitintervall bestimmen. Zum anderen fließen die Sorptionsisothermen von Produkt, Verpackung und evtl. Trockenmitteln ein, von deren Sorptionskapazität die Startfeuchte sowie die weitere Feuchteentwicklung abhängen. Um die Entwicklung der rel. Feuchte zu simulieren, die in diesem Beispiel während der Lagerzeit in der Verpackung ansteigen soll, wird wie nachfolgend beschrieben vorgegangen. Angemerkt sei, dass der umgekehrte Feuchtegradient ebenso betrachtet werden könnte, da die Permeation nicht richtungsgebunden ist.

Mathematisches Vorgehen im Permeationsmodell (2)

Um eine Startfeuchtigkeit in der Verpackung zu ermitteln, werden von allen n Einzelkomponenten die Wassermengen aufaddiert (s. Formel 2.5), die in Abhängigkeit des jeweiligen Konditionierungszustandes zum Zeitpunkt des Verpackens vorliegen. Die Wassergehalte können bei Kenntnis der Lagerfeuchte und –temperatur direkt aus den Sorptionsisothermen der Materialien entnommen werden. Zu berücksichtigen sind alle Produktkomponenten, alle Verpackungskomponenten wie Deck- und Bodenfolien, Pouches und ggf. Trockenmittel, sowie die Wassermenge im verbleibenden Luftvolumen der Blisterkavität. Die Summe der tatsächlich vorliegenden Wassermenge wird durch die Summe der maximal möglichen bei 100% Sättigung dividiert, was im Ergebnis die relative Feuchte bei Start der Verpackungsstudie liefert.

$$r. F._{start} = \frac{\sum_{i=1}^n m_{i actual} (H_2O)}{\sum_{i=1}^n m_{i 100\%} (H_2O)} [\%] \text{ bei } T [^{\circ}C] \quad \text{Formel 2.5}$$

wobei:
$$\sum_{i=1}^n m_{i start} (H_2O) = m_0$$

Anschließend wird der zum Startzeitpunkt $t_{i=0}$ anliegende Feuchtegradient aus der Differenz von Lagerfeuchte und vorliegender Startfeuchte in der Verpackung bestimmt. In Abhängigkeit davon kann der Wert der Permeationsrate bei t_0 berechnet werden, die angibt, welche Wassermenge Δm während einer festgelegten Zeiteinheit Δt durch die vorliegende Verpackung transportiert wird. Die lineare Abhängigkeit der Permeationsrate von der rel. Feuchte in Formel 2.2 wurde durch zahlreiche Messungen bestätigt und ist für alle bisher untersuchten Folienmaterialien gültig.

$$P = k \cdot \frac{r.F. [\%]_{\text{außen}} - r.F. [\%]_{\text{innen}, t_0}}{100} \left[\frac{\mu g}{\Delta t} \right] \quad \text{Formel 2.6}$$

wobei:

P = Permeationsrate bei aktuell vorliegendem Feuchtegradienten

k = Permeationsrate bei einem Feuchtegradienten von 100%

t_0 = Startzeitpunkt

Die während Δt eingetragene Feuchte Δm verteilt sich auf alle sorbierenden Komponenten im Gesamtsystem entsprechend ihrer Sorptionskapazitäten, also auf Produkt, Verpackungsmaterial, Trockenmittel und den verbleibenden Luftanteil in der Kavität. Die neue rel. Feuchte bei konstant gehaltener Temperatur T zum Zeitpunkt $t_0 + \Delta t$ berechnet sich schließlich aus der Division von $(m_0 + \Delta m)$ durch die insgesamt maximal mögliche Wassermenge bei 100% Sättigung. Anhand des aktuell anliegenden Feuchtegradienten kann nun die für den Zeitpunkt $t_0 + \Delta t$ gültige Permeationsrate bestimmt werden, womit gleichzeitig ein neuer Rechenzyklus beginnt. Die iterativen Rechenschleifen werden so lange wiederholt, bis der Beobachtungszeitraum erreicht ist, bzw. bis das Gesamtsystem mit seiner Außenfeuchte im thermodynamischen Gleichgewicht steht.

Das beschriebene Permeationsmodell ist allgemein gültig und kann nach entsprechender mathematischer Anpassung auch bei nichtlinearen, exponentiell oder stufenförmig verlaufenden Sorptionsisothermen angewandt werden. Das iterative Vorgehen bei der Berechnung hat den Vorteil, dass weder Ableitungs- noch Integralfunktionen gefunden werden müssen, was bei bestimmten Funktionstypen sehr aufwändig wäre oder von vornherein gar nicht möglich ist.

Wie im Folgenden exemplarisch aufgezeigt wird, können damit vielfältige Fragestellungen im Hinblick auf Feuchte und Produktstabilität beantwortet werden. Mit dem Modell kann die Ausgangsfeuchte eines verpackten Produktes berechnet werden, der Feuchteeintrag in die Verpackung je Zeitintervall, die Verteilung des permeierten Wassers auf jede sorbierende Einzelkomponente, insbesondere der Wassergehalt des Produkts zu jedem Zeitpunkt, sowie die Entwicklung der rel. Feuchte im Gesamtsystem unter den gewählten Klimabedingungen. Wie in Abb. 2.9 dargestellt ist, lässt sich beispielsweise die Dauer bis zur vollständigen Equilibrierung einer Verpackungskonfiguration in Abhängigkeit der Lagerfeuchte vorausberechnen, oder die Zeitspanne bis zum Erreichen einer kritischen rel. Feuchte für das Produkt. So können bereits vor Beginn einer Verpackungsstudie diejenigen Blistertypen identifiziert werden, die das Produkt über die vorgesehene Laufzeit hinweg stabil halten. Dadurch werden lediglich die vorselektierten Blister in die anschließenden Stabilitätsuntersuchungen eingeschlossen, wodurch Material, Personalkapazität und Zeit eingespart wird. Gleichzeitig wird durch die Simulation erkennbar, ob ein teurer Blister dringend erforderlich ist, oder eine günstigere Variante mit höherer Permeabilität das Produkt dennoch ausreichend schützen würde. Des Weiteren kann mit Hilfe des Modells entschieden werden, welche Art an Trockenmittel am effektivsten wirkt und welche Dimensionierung bzw. Überdimensionierung erforderlich und sinnvoll ist. Sofern ein Produkt eine bestimmte Feuchtegrenze nicht unterschreiten darf, wird feuchtevorkonditioniertes Silicagel eingesetzt. Im Modell kann diejenige Konditionierungsfeuchte ermittelt werden, bei der Silicagel das Produkt nicht zu stark trocknet, jedoch gleichzeitig noch genügend

Restsorptionskapazität besitzt, um das Produkt über die Laufzeit hinweg in einem definierten Feuchtekorridor zu stabilisieren.

Darüberhinaus bietet sich die Möglichkeit, Zeitskalen für Bulkwarenkonditionierung oder Umkonditionierungsvorgänge zu berechnen. Letzteres wird z.B. bei Maschinenstillstand in der Produktion relevant, da hier die Umgebungsfeuchte für eine entsprechende Zeitdauer auf alle Einzelkomponenten einwirkt. Mit Hilfe der Modellrechnung kann eine Aussage darüber getroffen werden kann, inwieweit Produkt, Folienmaterialien oder Trockenmittel weiter verwendet werden können oder bereits verworfen werden müssen.

Das Ziel des Rechenmodells ist letztendlich, ein feuchteempfindliches Produkt optimal zu schützen und die dafür bestmögliche, maßgeschneiderte Verpackungskonfiguration schnell und eindeutig zu identifizieren.

Vergleich mit bisher veröffentlichten Feuchtemodellen

Der Ansatz, die Feuchteentwicklung in einer Verpackung anhand von Rechenmodellen vorab zu kalkulieren und damit verknüpft die Stabilitätsdauer eines Produktes abzuschätzen, wurde bereits in verschiedenen Veröffentlichungen diskutiert. Alle Permeationsmodelle basieren letztendlich auf der Fick'schen Diffusion (2) sowie auf thermodynamischen Relaxationsprozessen in Abhängigkeit der Feuchtekonzentration. Dies fließt auch ins SynPD-Konzept ein.

1988 wurde von *Zografi et al.* das sogenannte Sorption-Desorption moisture transfer models (SDMT-model) veröffentlicht (57). Es beschreibt den Feuchteausgleich über die Gasphase in einem Gemisch aus Feststoffen mit unterschiedlichen Ausgangsfeuchten, sofern ein in sich geschlossenes System vorliegt. Die vorhandenen Wassermengen verteilen sich entsprechend der Sorptionsisothermen so zwischen den Einzelkomponenten, dass schließlich dieselbe relative Feuchte für jeden Bestandteil der Mischung bei Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichtes vorliegt. In der iterativen Berechnungsmethode werden die Sorptions- und Desorptionsisothermen des Produktes, die Startfeuchte und das freie Gasvolumen im System berücksichtigt. Die Sorptionsisothermen werden über die GAB-Gleichung angefüttet, die von *Guggenheim, Anderson* und *DeBoer* unabhängig voneinander aus der BET-Gleichung (*Brunauer, Emmett, Teller*) entwickelt wurde. Es wird jedoch explizit darauf hingewiesen, dass auch andere Kurvenfits zulässig sind.

Das Modell wurde durch *Kontny et al.* (58) um die Feuchtepermeation in das Verpackungssystem erweitert. Damit war es möglich, den zusätzlichen Wassereintrag bei der Berechnung der benötigten Mengen an Trockenmittel zu berücksichtigen und den resultierenden Wassergehalt im Produkt genauer zu bestimmen.

Chen und Li (59) simulieren dagegen die Feuchteentwicklung in produktgefüllten HDPE-Flaschen mit einer andersartigen mathematischen Herangehensweise, die auf das iterative Vorgehen des SDMT-Modells verzichtet. Dabei wird neben den bereits genannten Einflussfaktoren zusätzlich der Wasseranteil in der Verpackung mit berücksichtigt. Die Auswirkung des Luftdrucks auf die Wasserdampfkonzentration in der Flasche wird allerdings nicht in die Berechnungen mit einbezogen. Für die Rechensimulation werden die Sorptionsisothermen der einzelnen Komponenten mit Polynomen angefüttet und aufsummiert, um die gesamte Wassermenge im System zu erfassen. Die so erhaltene Gleichung wird nach der relativen Feuchte differenziert, und die Ableitungsfunktion anschließend in die Permeationsgleichung für die HDPE-Flasche eingesetzt. In einem letzten Schritt wird der Rechenterm nach der Zeit integriert. Das Ergebnis der Berechnung beschreibt die Feuchteentwicklung in der Flasche in Abhängigkeit von Lagerzeit und Befüllungsgrad. Das mathematische Vorgehen anhand von Differential-

und Integralrechnungen ist insgesamt elegant gelöst, enthält jedoch die Fehlerquelle, dass sich Ungenauigkeiten beim Anfitzen der Sorptionsisothermen in den darauffolgenden Rechenoperationen fortpflanzen. Darüberhinaus werden die Wassergehalte des Produktes mittels LOD-Messungen überprüft. Diese Messmethode, die auch in den vorher genannten Veröffentlichungen zum Einsatz kommt, ist unter Umständen fehlerbehaftet (vgl. Kapitel 2.1.4), sodass die Ergebnisse zunächst mit Vorsicht zu betrachten sind.

Die oben vorgestellten Veröffentlichungen beschäftigen sich lediglich mit der Berechnung der Feuchtepermeation in die Verpackung, der Umverteilung der eingetragenen Wassermenge auf die einzelnen Komponenten anhand der Sorptionsisothermen sowie der daraus resultierenden Entwicklung der relativen Feuchte in der gesamten Verpackungseinheit. Im Unterschied zum Permeationsmodell aus dem SynPD-Konzept wird allerdings der Feuchteeintrag durch das Verpackungsmaterial selbst sowie die Auswirkung von Luftdruckveränderungen auf die Feuchte in Flaschen in keinem der genannten Modelle berücksichtigt.

2.4.4 Modellierung der Produktparameter mittels SynPD

Im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Permeationsmodellen, beschränken sich SynPD-Simulationsrechnungen nicht auf die Modellierung des Feuchteverlaufs in einer Verpackung, sondern gehen noch einen entscheidenden Schritt weiter. Mit Hilfe des Modells lässt sich die Entwicklung physikalisch-chemischer Produkteigenschaften in unterschiedlichen Verpackungskonfigurationen analytisch eindeutig vorausberechnen, und damit auch die Stabilität des Produktes im Vorfeld real durchgeführter Verpackungsstudien mathematisch vorhersagen. Ein Vergleich mit Veröffentlichungen, die sich ebenfalls mit der Vorhersage von Produktstabilitäten beschäftigen, ist am Ende dieses Kapitels zu finden.

Berechnung der Stabilität nach dem SynPD-Konzept (3) (55)

Die einzelnen Schritte bis zum Erhalt des SynPD-Simulationsergebnisses werden anhand der nachfolgenden Graphiken veranschaulicht. Abb. 2.10 zeigt zu Beginn der weiteren Ausführungen nochmals das zugrunde liegende Prinzip der SynPD-Modellrechnungen. Die Ergebnisse des Permeationsmodells für einen Blister, auf der linken Seite exemplarisch dargestellt für einen SynPD-Testblister mit definierten Abmessungen, werden mit Produktdaten aus der Offenlagerungsstudie (rechte Seite) verrechnet. Für das Beispiel wird die Wirkstoffzersetzung eines Produktes verwendet, das bei 25°C verschiedenen rel. Feuchten zwischen 10 und 60% r.F. ausgesetzt war und hier gemäß der ICH bzw. WHO Stabilitätsrichtlinien in definierten Zeitabständen analysiert wurde (53) (54).

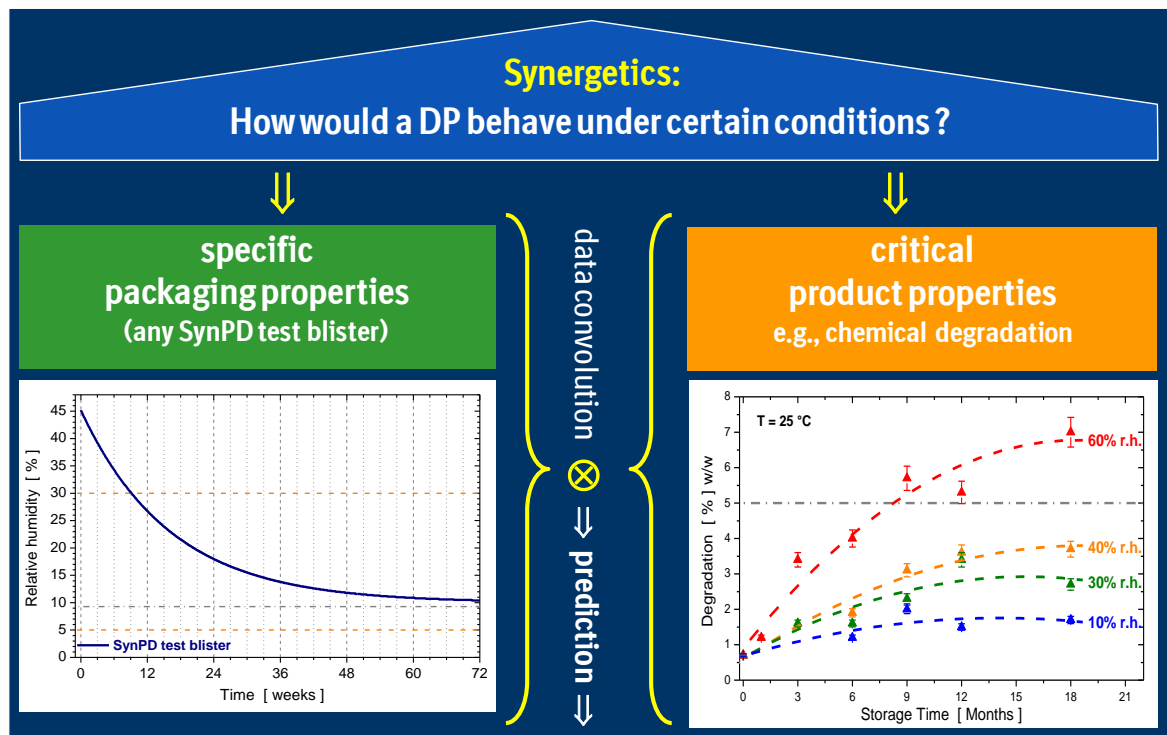


Abb. 2.10 Die Graphik zeigt die zugrunde liegende Idee des SynPD-Konzeptes: für die Vorhersage der Produktstabilität (DP = drug product) werden reine Verpackungsdaten mit reinen Offenlagerungsdaten verrechnet. (Quelle: (55), Graphik leicht adaptiert)

Die beiden Datensätze werden zur weiteren Vorbereitung in dreidimensionaler Form dargestellt, um die einzelnen Rechenschritte graphisch veranschaulicht mitverfolgen zu können. Dazu werden die in Abb. 2.10 zweidimensional dargestellten Offenlagerungsdaten des Zersetzungsgrades in Abhängigkeit der Zeit zusätzlich über eine dritte Achse, nämlich die relative Feuchte aufgefächert. Des Weiteren wird der Verlauf der Feuchteentwicklung im Blister in Abb. 2.11 in der gelben Bodenebene eingetragen. Im anschließenden Schritt werden die Zersetzungsdaten zunächst über eine Fitfunktion angepasst, um im Voraus eine unphysikalische Abfolge von Messwerten zu glätten, wie z.B. ein scheinbar niedrigerer Anteil an zersetztem Wirkstoff zu einem späteren Messzeitpunkt (s. rote Kurve in Abb. 2.10). Dabei ist zu beachten, dass nicht zwangsläufig der Datenfit mit den kleinsten Fehlerquadraten der beste ist, z.B. eine Polynomfunktion höherer Ordnung, sondern dass die Fitkurven in erster Linie physikalisch-chemisch sinnvoll sein müssen. Die Ergebnisse der Glättung werden ebenfalls in das Diagramm eingetragen und sind in diesem Beispiel als durchgezogene farbige Kurven dargestellt. Anschließend wird mit Hilfe der Renka-Cline Gridding-Methode eine Matrix bzw. Hyperfläche berechnet, die alle Fitkurven über eine Gitternetzstruktur (hier: blau) miteinander verbindet und den physikalisch-chemisch sinnvollsten Zusammenhang zwischen den einzelnen Messreihen beschreibt. Dazu muss allerdings im Vorfeld z.B. durch geeignete Messmethoden sichergestellt sein, dass zwischen den real erfassten Werten keine Unstetigkeiten z.B. in Form von Phasenübergängen auftreten.

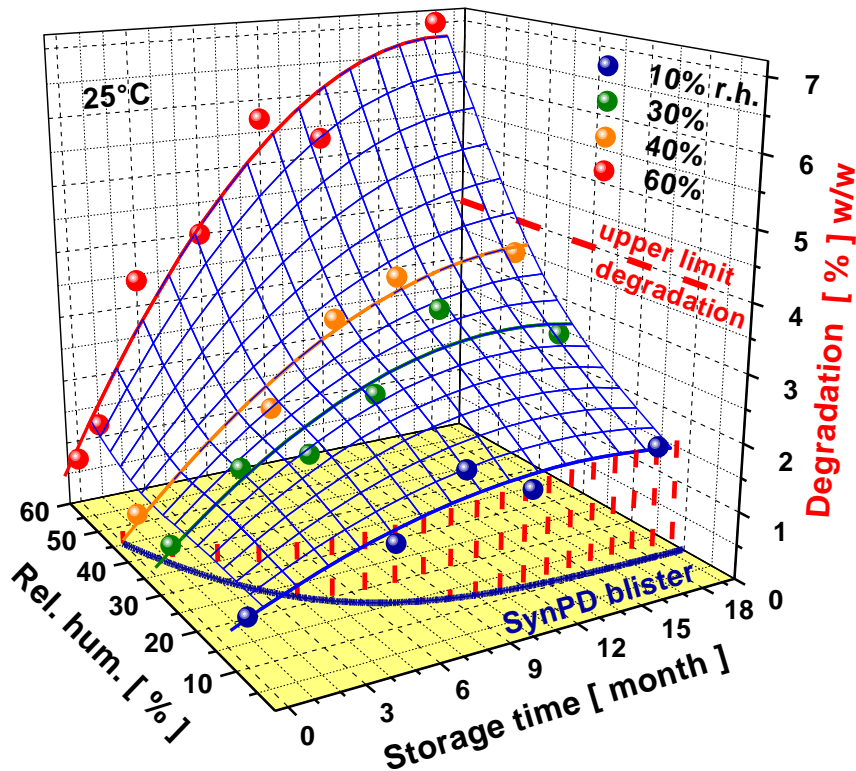


Abb. 2.11 Darstellung der Offenlagerungsdaten als dreidimensionale Gitternetz-Matrix. In der Bodenebene ist das Ergebnis des Permeationsmodells aus Abb. 2.10 für einen Verpackungskandidaten eingetragen. (Quelle: (55))

Anschließend werden die in Abb. 2.11 farblich gekennzeichneten Fitkurven zu den Originalmesswerten nach der Lagerzeit abgeleitet. Um eine aussagekräftigere Datenbasis zu schaffen, wird zusätzlich eine geeignete Zahl an dazwischenliegenden blauen Gitternetzlinien gewählt und ebenfalls nach der Zeit differenziert. Dieses Vorgehen ist zulässig, da mit der gewählten Renka-Cline Griddingmethode zur Generierung des Gitternetzes Kurvenverläufe berechnet werden, die den Originaldaten selbstähnlich sind. Sämtliche Graphen der berechneten Ableitungen werden wie in Abb. 2.12 dargestellt aufgetragen, wobei die farbliche Kennzeichnung der einzelnen Lagerungsfeuchten beibehalten wird. Die zusätzlich abgeleiteten Gitternetzlinien sind hier als graue Linien dargestellt. Auf der rechten y-Achse der Abbildung wird außerdem der Zeit-Feuchteverlauf der gewählten Verpackung eingezeichnet, der die feuchteinduzierte Zersetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs bestimmt.

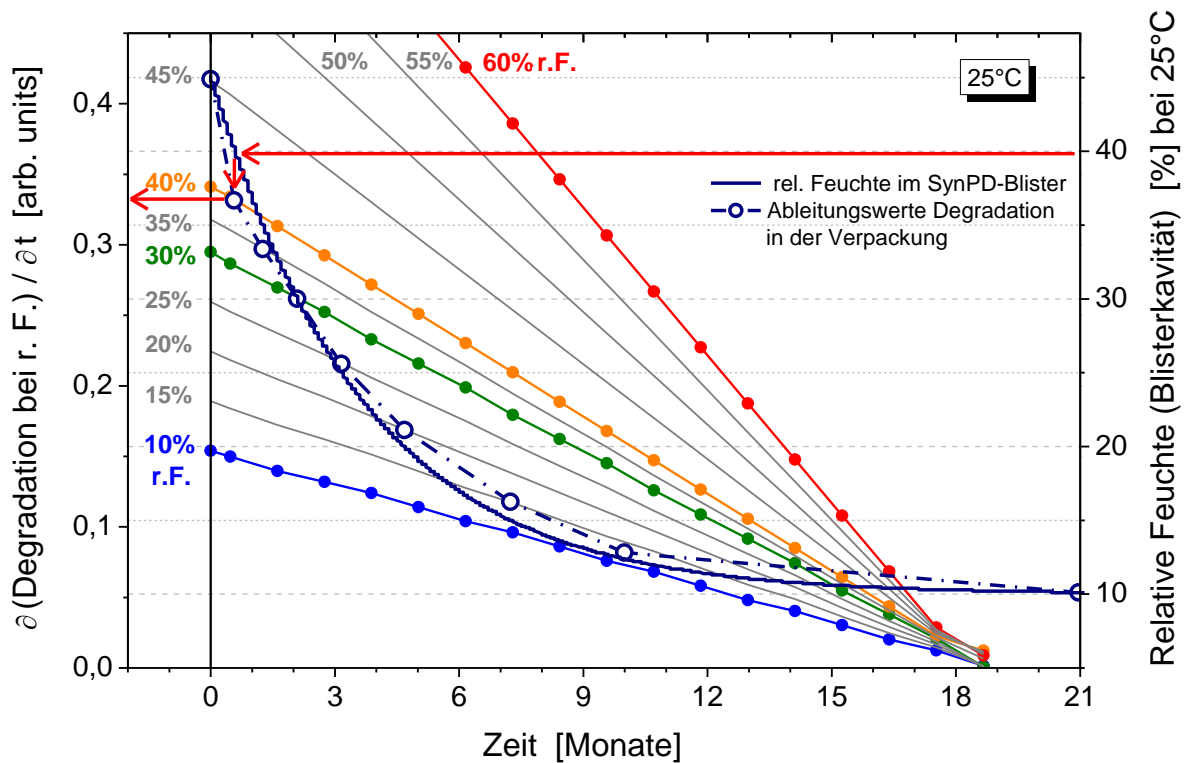


Abb. 2.12 Visualisierung des Vorgehens bei der Bestimmung der Ableitungswerte des Produktparameters (hier der Degradation), gegen die Zeit. Das Zeit-Feuchte-Profil eines Blisters (kräftige dunkelblaue Linie), erhalten aus dem Permeationsmodell, gibt den Zeitpunkt des Erreichens einer bestimmten Einlagerungsfeuchte vor, beispielsweise für 40% r.F./ 25°C. Mit Hilfe des so erhaltenen Ergebnisses (ein Monat), wird der Ableitungswert der Degradation nach der Zeit bei der bei 40% r.F./ 25°C eingelagerten Probe ermittelt (roter vertikaler Pfeil). Der Ableitungswert kann auf der linken y-Achse abgelesen werden. (Quelle: (55), Graphik leicht adaptiert)

Das Vorgehen zur Auswahl der Ableitungswerte aus der Kurvenschar der Ableitungen gegen die Zeit wird in Abb. 2.12 dargestellt. Der Blister gibt in Abhängigkeit seiner Permeationsrate vor, welche relative Feuchte zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Verpackung vorherrscht. Mit der Kenntnis über die Wasserdampfkonzentration kann aus dem dazugehörigen Ableitungsgraphen der zu diesem Zeitpunkt vorliegende Ableitungswert entnommen werden. Im gezeigten Beispiel, gekennzeichnet mit roten Pfeilen, liegt z.B. nach etwa einem halben Monat eine Wasserdampfkonzentration von 40% r.F. bei 25°C vor. Beim 0,5-Monatswert im Ableitungsgraphen der 40% r.F.-Messreihe kann daraufhin ein Ableitungswert der Zersetzung nach der Zeit von rund 0,33 abgelesen werden. Dieser Wert wird als offener blauer Kreis an dieser Stelle in die Abbildung eingetragen. Auf gleiche Weise wird bei weiteren relativen Feuchten verfahren, wo ebenfalls anhand des Zeit-Feuchte-Profils des Blisters den entsprechenden Zeitpunkten ein Ableitungswert zugeordnet wird. Dieser so erhaltene neue Graphenverlauf (dunkelblaue offene Kreise mit Strich-Punkt Verbindungslinie) wird anschließend nach der Zeit integriert und zum Initialwert des betrachteten Untersuchungsparameters addiert. Die resultierende Kurve stellt das Teilintegral nach der Zeit dar, mathematisch $\int(\partial F/\partial(t)) \delta t$.

In Analogie zu dem hier graphisch dargestellten Vorgehen werden die gemessenen Zersetzungsdaten zusätzlich nach der rel. Feuchte abgeleitet und integriert. Dazu werden die in Richtung Feuchteachse verlaufenden Gitternetzlinien in Abb. 2.11, die einer definierten Lagerzeit entsprechen, nach der relativen Feuchte abgeleitet. Anschließend werden erneut Ableitungswerte ermittelt, die in diesem Fall den zum jeweiligen Messzeitpunkt vorliegenden relativen Feuchten in der Verpackung zugeordnet sind. Durch Integration der Datenreihe nach der relativen Feuchte resultiert ein weiteres Teilintegral $\int(\partial F/\partial(rF)) \delta rF$. Anschließend werden beide Teilintegrale zum Startwert der Wirkstoffzersetzung, der im Idealfall „null“ beträgt, addiert, sodass folgende Funktion erhalten wird: $F(t) = \int(dF(t, rF(t))/dt) dt = \int(\partial F/\partial(t)) \delta t + \int(\partial F/\partial(rF)) \delta rF$. Diese Funktion stellt das Ergebnis der SynPD-Simulationsrechnung dar, und beschreibt den Verlauf der Zersetzung, also die *Produktstabilität in diesem Verpackungskandidaten in Abhängigkeit von der Lagerzeit* bei gegebenen Klimabedingungen.

Eine Ableitung und Integration nach beiden Einflussfaktoren ist stets dann unumgänglich, wenn der untersuchte Produktparameter sowohl von der rel. Feuchte als auch von der Lagerzeit abhängig ist. Sollte tatsächlich nur ein bestimmter Stressfaktor Veränderungen im Produkt auslösen, so ist es evtl. ausreichend, nur für diesen die Differential- und Integralrechnungen durchzuführen. Beispiele hierzu werden im Ergebnisteil unter Kapitel 4.3.6 vorgestellt.

Die nach oben beschriebenen Vorgehen berechnete SynPD-Modellkurve für die Produktstabilität ist in Abb. 2.13 als roter Pfeil eingetragen, der sehr nahe entlang der Hyperfläche verläuft. Graphisch betrachtet stellt das Simulationsergebnis eine senkrechte Projektion des Zeit-Feuchte-Profiles der Verpackung auf die Matrixoberfläche der Produkteigenschaften dar, verdeutlicht durch gestrichelte rote Linien. Durchläuft das Produkt in der Verpackung eine stetig steigende Zersetzung, so liegt die Modellkurve (roter Pfeil) im Idealfall in derselben Ebene wie die Hyperfläche und simuliert auf diese Weise das Verhalten des Produktes unter den gegebenen Bedingungen. Zur besseren qualitativen Beurteilung ist die Gitternetzmatrix aus Abb. 2.11 eingefärbt, wobei blaue Farben niedrige Zersetzungswerte symbolisieren, die in Richtung der roten Spitze hin ansteigen. Wie der Kurvenverlauf zeigt, steigt der Anteil des zersetzten Wirkstoffs über die Lagerzeit bis auf ca. 2% an, sofern sich in der Verpackung eine Endfeuchte von 10% r.F./ 25°C einstellt. Bleibt dagegen die Startfeuchte von ~45% r.F./ 25°C in der Verpackung erhalten oder steigt sie gar über die Laufzeit hinweg weiter an, so wird bereits nach 18-monatiger Lagerzeit das festgelegte Zersetzungslimit von 4% erreicht bzw. überschritten. Die farbige Matrix verdeutlicht, dass in diesem Beispiel das Produkt langfristig nur bei möglichst geringer Feuchteeinwirkung seine Spezifikation erfüllen kann.

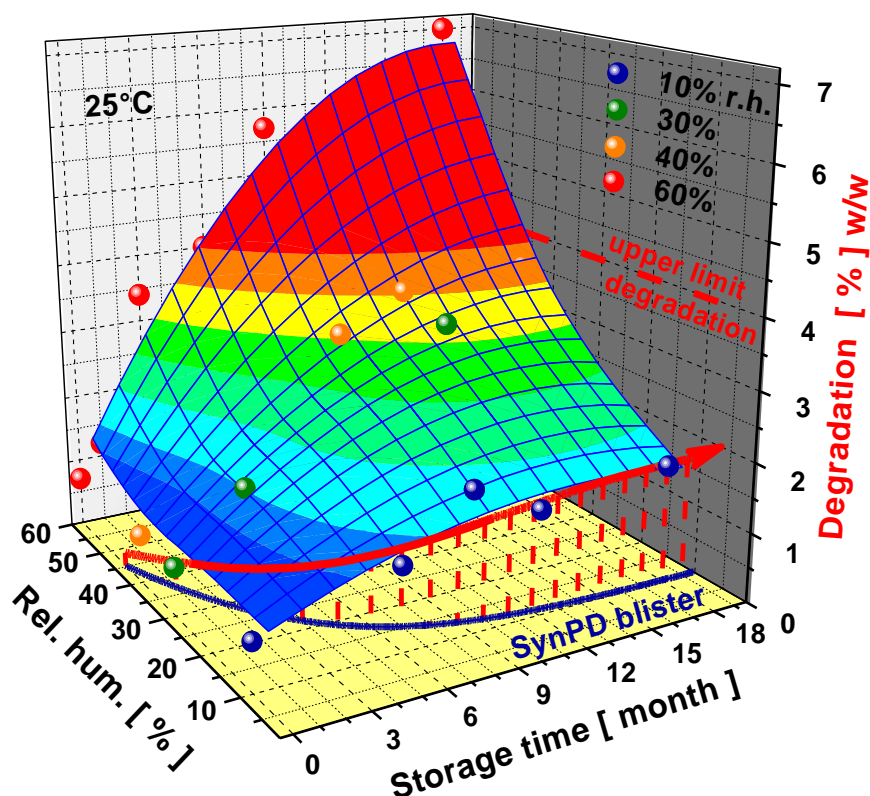


Abb. 2.13 Einfärbung der Gitternetzmatrix aus Abb. 2.11 zur einfacheren Bewertung der Daten. Die Projektion der blauen Feuchtekurve in der Verpackung auf die Matrixoberfläche der Produkteigenschaften, dargestellt als rote Kurve, zeigt das SynPD-Simulationsergebnis für den betrachteten Parameter (hier Wirkstoffzersetzung) im gewählten Blisterkandidaten. (55)

Die berechnete SynPD-Modellkurve für einen Untersuchungsparameter, hier die Wirkstoffzersetzung, wird abschließend mit realen Verpackungsstudien überprüft. Das Produkt wird dazu unter denselben Bedingungen, die in der Berechnung angenommen wurden, eingelagert und analysiert. Abb. 2.14 zeigt neben den bereits vorgestellten Offenlagerungsdaten (einzelne Datenpunkte inkl. gestrichelter Fitkurven) und der durchgehend rot eingezeichneten SynPD-Modellkurve die Ergebnisse der dazugehörigen Stabilitätsstudie, die als rote Punkte in der Graphik eingetragen sind. In diesem Beispiel wurde anhand der vorliegenden 6-Monatswerte von Permeationsdaten die Zersetzungsrate für eine Lagerzeit von 18 Monaten vorausberechnet. Wie die tatsächlich gemessenen Daten nachweisen, konnte trotz der spärlichen Datenlage der Verlauf der Wirkstoffzersetzung recht gut vorab kalkuliert werden (die relativ hohen Streuungen sind durch die sehr geringe Konzentration des Zersetzungsprodukts an der Nachweisgrenze der Analytik bedingt). Gleichzeitig bestätigt das vorliegende erste Ergebnis einer SynPD-Modellierung (55), dass das zugrunde liegende SynPD-Konzept erfolgreich ist und offensichtlich alle relevanten Einflussfaktoren für die Wirkstoffzersetzung darin berücksichtigt wurden.

Demnach ist das SynPD-Konzept ein geeignetes Verfahren, um Produktstabilitäten im Voraus zu berechnen und die dafür optimale, maßgeschneiderte Verpackung zu identifizieren. Ein entscheidender Vorteil des Vorgehens nach SynPD besteht darin, dass für die Simulation von Wirkstoffabbau- und Zersetzungsreaktionen aber auch für die Wirkstofffreisetzung aus dem Produkt weder Reaktionsmechanismen noch Reaktions-

kinetiken explizit bestimmt, oder gar Katalysemechanismen identifiziert werden müssen. Die genannten Vorgänge werden mit all ihren Auswirkungen auf das Produkt vollständig in den Offenlagerungsdaten abgebildet. Darüberhinaus verhindert die SynPD-Modellierung trial & error -Schleifen zu einem relativ späten Zeitpunkt im Projekt, die bisher auf die erfahrungsbasierte Auswahl von Packmitteln zurückzuführen war. Damit kann durch die gezielte Herangehensweise die Zeitspanne bis zur Markteinführung reduziert bzw. optimiert werden. Zudem können die Verpackungsstabilitäten mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit durchgeführt werden, da die Reaktion des Produktes auf diverse Stressfaktoren aufgrund der Offenlagerungsdaten gut bekannt ist und lediglich die geeignetsten Verpackungen in der Stabilitätsstudie zum Einsatz kommen.

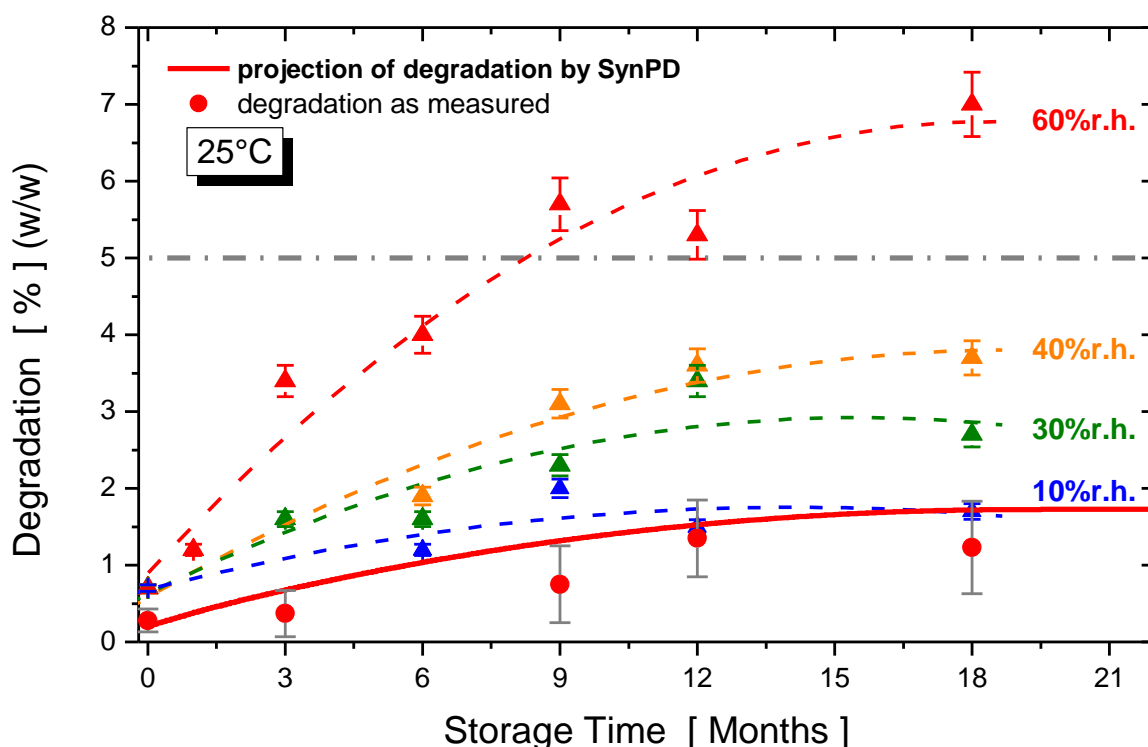


Abb. 2.14 Wirkstoffabbau während der Lagerung des Produktes in einem standardisierten Testblister (SynPD-Blister) bei 25°C. Der anhand von 6-Monatswerten vorausberechnete Verlauf des Wirkstoffabbaus, dargestellt durch die rote solide Kurve, zeigt eine hohe Übereinstimmung mit den tatsächlich gemessenen Werten (rote Datenpunkte) aus der Verpackungsstabilitätsstudie. Der 18-Monats-Wert konnte anhand der Offenlagerungsdaten (gefüllte Dreiecke inkl. ihrer gestrichelten Fitkurven) mit hoher Genauigkeit vorab berechnet werden. (Quelle: (55), Graphik leicht adaptiert)

2.4.5 Vergleich des SynPD-Konzepts mit bisher veröffentlichten Modellen zur Vorhersage der Produktstabilität

Wie bereits zu Beginn des Kapitels erwähnt, sind in der Literatur verschiedene Ansätze zu finden, eine Korrelation zwischen Feuchteentwicklung in der Verpackung und Produktstabilität herzustellen, bzw. die feuchtegetriggerte Veränderung eines Produktparameters im Voraus zu berechnen.

Farag Badawy et al. (60) verwenden das oben genannte SDMT-Modell von *Kontny*, um die Feuchteentwicklung in HDPE-Flaschen in Abhängigkeit der Trockenmittelmenge, der Anzahl an Tabletten und der Initialfeuchte des Produktes zu simulieren. Das Ziel war, bei Variation der drei genannten Parameter die sich jeweils einstellende relative Feuchte in der Verpackung zu berechnen und auf Basis dieser Daten eine Korrelation zur gemessenen Wirkstoffzersetzung herzustellen. Wie die Ergebnisse zeigen, war die Stabilität des Produktes stark von der Wassermenge beeinflusst, sodass mit Hilfe des Modells eine möglichst günstige Kombination aus Trockenmittel- und Produktmenge sowie Ausgangsfeuchte der Tabletten abgeschätzt werden konnte. Die Wirkstoffzersetzung an sich wurde jedoch *nicht* über ein mathematisches Rechenmodell quantitativ bestimmt.

Allinson et al. versuchen die Stabilitätsdauer eines Produktes in verschiedenen Verpackungen abzuschätzen (61). Dafür wird zunächst untersucht, bis zu welchen Lagerbedingungen (r.F. [%]/ T °C) ein Produkt in Offenlagerung maximal seine Spezifikation erfüllen kann. Im Anschluss daran wird mit Hilfe der Permeationsraten berechnet, nach welcher Zeitspanne die ermittelte kritische relative Feuchte in den jeweiligen Verpackungen erreicht wird. Bis dahin wird das Produkt als stabil betrachtet. Es wird jedoch die auftretende Problematik erkannt, dass z.B. eine Zersetzungsreaktion bereits vor Erreichen der angestrebten Gleichgewichtsfeuchte einsetzt und sich das Abbauprodukt folglich in Abhängigkeit der Lagerzeit aufsummiert. Diese Erkenntnis wird jedoch nicht mathematisch umgesetzt. Des Weiteren ist die Berechnung der Feuchteentwicklung in der Verpackung fehlerbehaftet. Zum einen muss aufgrund von Anmerkungen in der Veröffentlichung davon ausgegangen werden, dass die Permeationsrate mit der ansteigenden rel. Feuchte im Blister nicht entsprechend reduziert wird. Zum anderen erfolgt die Umrechnung des Wassergehaltes bei einem Temperaturwechsel nicht über die Sorptionsisothermen des Produktes, sondern ausschließlich über das *hx*-Diagramm nach *Mollier*. Damit sind entscheidende Produkteigenschaften und damit der Transfer erheblicher Wassermengen nicht berücksichtigt. Dies könnten Ursachen dafür sein, dass die Ergebnisse der berechneten Stabilitätszeiten nicht mit den gemessenen Werten übereinstimmen.

Waterman und MacDonald (62) beschreiben ebenfalls die Vorhersage einer Wirkstoffzersetzung. In diesem Fall wird die Feuchteentwicklung in der Verpackung auf Basis des SDMT-Modells rechnerisch mit einer modifizierten, feuchteabhängigen Arrhenius-Gleichung verknüpft, wodurch die feuchtegetriggerte Bildung eines Abbauproduktes über die Lagerzeit hinweg vorhergesagt werden kann. Die berechneten Ergebnisse stimmen im vorgestellten Szenario gut mit den Kontrollwerten überein. Der grundlegende Unterschied zum SynPD-Modell besteht darin, dass ein völlig anderer mathematischer Ansatz gewählt wurde. Im Gegensatz zu einer Ableitung und Integration real gemessener Offenlagerungsdaten wird hier die Zersetzungsrate des Wirkstoffes mit Hilfe der oben erwähnten modifizierten Arrhenius-Gleichung in einem linearisierten Rechenterm ermittelt. In Bezug auf physikalische Parameter wird lediglich eine Bestimmung von Feuchtegrenzwerten in Form eines worst case Szenarios empfohlen. Eine Möglichkeit zur exakten Vorausberechnung chemischer *und physikalischer* Produkteigenschaften mit *nicht-linearer Abhängigkeit* von Lagerzeit und relativer Feuchte, wie sie das SynPD-Modell bietet, wird *nicht aufgezeigt*.

Naveršnik und Bohanec (63) wählen einen zweistufigen Ansatz um die feuchteabhängige Wirkstoffhydrolyse in einem Produkt vorherzusagen. Dazu wird zunächst ebenfalls das erweiterte SDMT-Modell von *Kontny* verwendet, um die Feuchteentwicklung in der Verpackung zu berechnen. Im zweiten Schritt werden Tabletten mit unterschiedlichen

Wassergehalten, die in dichten Alubeuteln bei praktisch unveränderter relativer Feuchte ohne Feuchteveränderung eingelagert waren, in gewissen Zeitabständen auf Wirkstoffhydrolyse hin untersucht. Aufgrund der hier vorliegenden Abbaukinetik 0. Ordnung können die dazugehörigen Ableitungswerte nach der Zeit direkt gegen die relative Feuchte aufgetragen und erneut angefüllt werden. Da aus dem SDMT-Modell die relative Feuchte in der Verpackung zu einem bestimmten Zeitpunkt bekannt ist, kann anhand der Ableitungsdaten des Produktes die entsprechende Abbaurate bei der gerade vorherrschenden Feuchte berechnet werden. Die für die einzelnen Zeitpunkte erhaltenen Werte werden aufsummiert, woraus sich die Menge an Abbauprodukt in Abhängigkeit der Lagerzeit errechnet. Das beschriebene Vorgehen stellt einen Sonderfall des SynPD-Modells dar, da die gezeigten Rechenschritte nur dann angewandt werden können, wenn das Produkt lediglich eine Veränderung in Abhängigkeit der relativen Feuchte erfährt und eine Abbaukinetik 0. Ordnung vorliegt. Für eine davon abweichende Zersetzungsreaktion wird kein allgemeingültiger Rechenweg angeboten. Vielmehr wird in der Veröffentlichung beschrieben, dass Hydrolysewerte bei hohen relativen Feuchten, die nicht der Kinetik 0. Ordnung folgen, aus der Berechnung ausgeschlossen werden. Beim Vorgehen nach dem SynPD-Konzept hingegen, das sich nicht auf Abbautheorien sondern direkt auf die gewonnene Offenlagerungsmatrix stützt, gehen derart wertvolle Produktinformationen nicht verloren. Des Weiteren fehlt in (63) eine gezielte Offenlagerung des Produktes unter Zuhilfenahme von Sorptionsisothermen, um ganz bewusst eventuelle Auffälligkeiten wie z.B. Phasenübergänge in der Sorptionscharakteristik des Produktes mit abdecken zu können. Darüberhinaus erfolgt die Rechensimulation ausschließlich für einen chemischen Parameter, nämlich die Zersetzung des Wirkstoffes, jedoch nicht für eine physikalische Charakteristik des Produktes.

Nakabayashi, Shimamoto und Mima (64) beschreiben eine Möglichkeit zur Vorausberechnung eines physikalischen Parameters, nämlich der feuchteabhängigen Veränderung von Bruchkraftdaten eines Produktes. Dazu wird unter Berücksichtigung des Temperatureinflusses der Feuchteintrag in die Verpackung auf Basis des Fick'schen Gesetzes berechnet. Es wird angenommen, dass sich die permeierte Wassermenge ausschließlich auf die Tabletten verteilt, wodurch die Massenänderung pro Tablette zum jeweiligen Zeitpunkt direkt berechnet werden kann. Des Weiteren wird die Bruchkraft der bei unterschiedlichen relativen Feuchten offen eingelagerten Tabletten erhoben, woraus sich in diesem Fall eine lineare Abhängigkeit zwischen dem Logarithmus der relativen Bruchkraftänderung und der Wasseraufnahme des Produktes ergibt. Die Änderung der Bruchkraft und die Feuchtepermeation in die Verpackung sind folglich über die Massenänderung der Tablette mathematisch miteinander verknüpft. Daraus lässt sich anschließend die Änderung der Bruchkraft in Abhängigkeit von der relativen Feuchte ermitteln. Ein Vergleich zwischen simulierten und gemessenen Daten zeigt eine gute Übereinstimmung der Werte. Ähnlich wie bei *Naveršnik und Bohanec* wird hier nicht ein breit anwendbares Konzept sondern die Beschreibung eines sehr speziellen Falls mit einfacher linearer Abhängigkeit beschrieben. Das Konzept ist nicht zuletzt dadurch eingeschränkt anwendbar, dass auf die Erhebung aussagekräftiger Produktdaten, wie z.B. Offenlagerungsdaten verzichtet wird.

Insgesamt ist zunächst anzumerken, dass bei Anwendung der bisher veröffentlichten Rechenmodelle von einem weniger genauen Simulationsergebnis auszugehen ist als bei einem Vorgehen nach SynPD. Dies liegt darin begründet, dass in keiner der zitierten Literaturstellen alle Faktoren berücksichtigt werden, welche die relative Feuchte in einem

Verpackungssystem beeinflussen (vgl. Kapitel 2.4.3). Beispielsweise wird der Feuchteintrag des Verpackungsmaterials selbst in keiner Simulation mit in die Berechnungen einbezogen. Zwar kann er in bestimmten Fällen praktisch vernachlässigt werden, jedoch wird er umso entscheidender, wenn das Produkt eine sehr geringe Sorptionskapazität aufweist und feuchteempfindlich ist. In diesem Fall kann der Feuchteintrag der Verpackung selbst über die Stabilität entscheiden.

Des Weiteren wird die Modellierung eines Produktparameters bisher nur für spezielle Fälle mit einfachen linearen Abhängigkeiten und Abbaukinetiken gezeigt. Feuchtebereiche, in denen ein nichtlinearer Zusammenhang vorliegt, werden z.B. aus der Modellierung ausgeschlossen, da derartige Fälle mit dem jeweils vorgestellten mathematischen Vorgehen nicht zu bearbeiten sind.

Entscheidend ist jedoch, dass im SynPD-Konzept die Produkteigenschaften selbst umfassend und aussagekräftig ermittelt werden, und dabei die produktspezifische Stabilitätskinetik sowie die Einflüsse von verschiedenen stabilitätsrelevanten Parametern (z.B. rel. Feuchte, Temperatur, deren Zusammenwirken, Lagerzeit) *isoliert* betrachtet werden. Dies erlaubt die Vorhersage der Produkteigenschaften in *jeder* Verpackungskonfiguration *einschließlich der Umrechnung* von einer zur anderen. Darüber hinaus kann dieses Konzept *generell* auf alle physikalisch-chemischen Stabilitätsparameter angewandt werden. Ein so allgemeingültiges Berechnungskonzept zur Modellierung chemischer *und* physikalischer Produktstabilitäten wird in der vorliegenden Dissertation erstmalig vorgestellt.

2.5 Weitere Ansätze zur Abschätzung der Produktstabilität

2.5.1 Stresstest nach Arrhenius

Um Stabilitätsveränderungen in Tabletten zu beschleunigen und entsprechende Wartezeiten auf Probenmuster zu verkürzen, werden Stresstests bei höheren Temperaturen angewandt. Dabei liegt die van't Hoff'sche Regel (auch RGT-Regel) zugrunde, die besagt, dass sich die Reaktionsgeschwindigkeit bei einer Temperaturerhöhung um 10 Kelvin in etwa verdoppelt bis vervierfacht (6). Anhand der Ergebnisse unter Stressbedingungen erfolgt eine Extrapolation zu niedrigeren Temperaturen, woraus die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante z.B. für 25°C ermittelt werden kann. Bei bekannter Abbaukinetik des Wirkstoffs ist es dann möglich, den Zeitpunkt $t_{90\%}$ (=Laufzeitende) zu berechnen, bei dem noch 90% des Wirkstoffs im Produkt vorhanden sind.

Der Arrhenius-Plot zur Vorausberechnung der Laufzeit des Produktes kann allerdings nur dann angewandt werden, wenn nachfolgend genannte Voraussetzungen erfüllt sind. Zum einen muss es sich um eine chemische Veränderung handeln, die ausschließlich thermisch induziert wird. Sobald ein Wirkstoffabbau z.B. durch Feuchte, Diffusion bestimmt ist, photochemisch oder enzymatisch verursacht wird, kann der Arrhenius-Plot nicht zur Vorhersage herangezogen werden. Insbesondere berücksichtigt ein Arrhenius-Plot in der Regel keinerlei Effekte des Zusammenwirkens zweier Faktoren, z.B. Temperatur und Feuchte, etc. Des Weiteren ist es zwingend notwendig, dass sowohl unter Stressbedingungen als auch bei der extrapolierten Temperatur derselbe Reaktionsmechanismus und dieselbe Reaktionsordnung vorliegen. Insbesondere muss ausgeschlossen sein, dass entstehende Zersetzungsprodukte eine autokatalytische Funktion aufweisen und den Wirkstoffabbau zusätzlich beschleunigen. Darüberhinaus darf bei der untersuchten Reaktion nur eine Phase auftreten, d.h. es muss sich um eine homogene Reaktion

handeln. Es ist darauf zu achten, dass im untersuchten Temperaturintervall kein Hilfs- oder Wirkstoff ausflockt bzw. abdampft oder gar proteinhaltige Inhaltsstoffe denaturiert werden (5) (10).

Der Nachteil dieses Vorgehens liegt u.a. darin, dass lediglich die Stabilität chemischer Parameter vorausberechnet werden kann, sofern deren Entwicklung ausschließlich durch die Temperatur gesteuert wird. Dies schränkt die Anwendbarkeit dieses Verfahrens stark ein, da oftmals neben der Temperatur weitere Einflussfaktoren wie z.B. Feuchte eine entscheidende Rolle spielen. Physikalische Parameter können mit Hilfe des Arrhenius-Plots nicht ohne weiteres simuliert werden, u.a. da hier in der Regel eine Kombination aus Feuchtigkeit und Temperatur die Produkteigenschaften bestimmt. Vor Anwendung des Stresstests nach Arrhenius müssen oben genannte Kriterien umfassend geprüft werden, um nicht-thermische treibende Faktoren und autokatalytische Prozesse möglichst eindeutig ausschließen zu können. Dies ist notwendig, um letztendlich die Zuverlässigkeit der Simulationsergebnisse weitestgehend sicherstellen zu können.

2.5.2 DOE (Design of Experiments)

Der DOE-Ansatz ist ein Mittel der statistischen Versuchsplanung, dessen Ziel es ist, die optimalen Parametereinstellungen für das bestmögliche Versuchsergebnis zu ermitteln. Dazu werden zunächst in einer Screeningphase sämtliche Parameter identifiziert, die das Resultat eines Experiments beeinflussen. Man unterscheidet hierbei zwischen qualitativen Parametern, wie z.B. unterschiedlichen Arten von Trockenmitteln, und quantitativen Parametern, zu denen beispielsweise Temperatur und relative Feuchte zählen. Für weiterführende Versuche in der Optimierungsphase werden lediglich die Faktoren selektiert, die einen starken Einfluss aufweisen und Ergebnisse maßgeblich verändern. Des Weiteren werden die theoretisch möglichen Parameterkombinationen auf diejenigen eingegrenzt, die für den geplanten Versuch sinnvoll und zugleich praktisch umsetzbar sind. Im verbleibenden Wertebereich der jeweiligen Untersuchungsparameter werden insbesondere Versuchseinstellungen gewählt, welche die Extrema und evtl. zusätzliche Zwischenwerte abdecken. Betrachtet man z.B. ein System, das durch drei Parameter bestimmt wird, so entsteht als sogenannter designspace ein Kubus, auf dessen x-, y- und z-Achse die jeweiligen Parameter aufgetragen sind. Die Extremwerte entsprechen in dieser geometrischen Darstellung den Eckpunkten des Kubus, während die Zwischenwerte entweder auf den Mitten der Kanten oder auf den Flächenmitten liegen. Durch entsprechende Datenauswertung, z.B. mit Hilfe von speziellen Softwareprogrammen, können diejenigen Bereiche identifiziert werden, in denen die Parameterkombinationen optimale Ergebnisse liefern. Für eine weitere Verbesserung des Resultats kann im vorläufigen Optimumsbereich gezielt ein neuer designspace festgelegt und durch ein zusätzliches DOE das Optimum noch genauer eingegrenzt werden (65) (66).

Soll nun mittels DOE ein Stabilitätsoptimum für ein verpacktes Produkt gefunden werden, so müssen alle Parameter in die Versuchsplanung mit einfließen, welche die Stabilität von Produkteigenschaften entscheidend beeinflussen. In Abb. 2.15 und Abb. 2.16 sind die für die jeweiligen Märkte relevanten Faktoren in Übersichtsschemata zusammengefasst (angepasst aus (67)). Anhand dieser Variationsmöglichkeiten wurde ein allgemein gehaltenes DOE für ein Verpackungsprojekt erarbeitet (68), das für definierte Fragestellungen entsprechend angepasst werden kann. An dieser Vorlage orientieren sich u.a. die weiter unten vorgeschlagenen Parameterkombinationen in Tab. 2.7 und Tab. 2.8.

Der US-Markt muss separat betrachtet werden, da hier Blister wenig populär sind und die Arzneimittel zum Großteil in Flaschen verkauft werden. Eine weitere Besonderheit besteht darin, dass in (Großhandels-)Apotheken z.T. aus Großbinden, den sogenannten Mail-Order-Flaschen, die benötigte Tablettenmenge abgezählt und für den Patienten in eine oder mehrere handliche Flaschen umverpackt wird. Variationsmöglichkeiten sind hier im Material der Flaschen, ihrer Größe und im Verschlusstyp zu finden. Flaschendeckel können verschiedenartige Dichtungseinlagen oder Induktionssiegel enthalten, oder auch mit unterschiedlichen Trockenmitteltypen oder –mischungen unterschiedlicher Füllmenge bestückt sein. Des Weiteren wird die Anzahl der Tabletten/Kapseln variieren, ebenso deren Gewicht und Platzbedarf, sodass in Abhängigkeit des Produktes ein verschieden großes Luftvolumen in der Flasche vorliegen wird. Aufgrund des Vertriebs in unterschiedlichen Klimazonen (US-Markt: Klimazonen I und II) müssen die Verpackungs- und In-use-Stabilitäten für diese beiden Klimabedingungen ebenfalls abgeprüft werden.

In einem realistischen DOE-Versuchsdesign können für jeden der in Abb. 2.15 genannten Faktoren als Minimum zwei Auswahlmöglichkeiten angenommen werden, woraus folgende Kombinationsmöglichkeiten für die Proben resultieren:

Tab. 2.7 Möglicher DOE-Ansatz zur Eingrenzung einer optimalen Parameterkombination für die Stabilität eines Produktes in Flaschen

Einflussfaktor	Variationen	Anmerkung
Flaschenmaterial	2	(HDPE und PP)
Flaschengröße	2	mail order und Kleingebinde
Induktionssiegel	2	ja/ nein
Trockenmittelarten	2	Silicagel oder bestimmtes Molekularsieb
Trockenmittelmenge	2	zwei verschiedene Mengen pro Flaschentyp
Tablettenzahl	2	zwei verschiedene Tablettenmengen
Tablettengewicht	2	aufgrund zwei verschiedener Dosisstärken
Klimazonen	2	Klimazone I und II

US-Markt

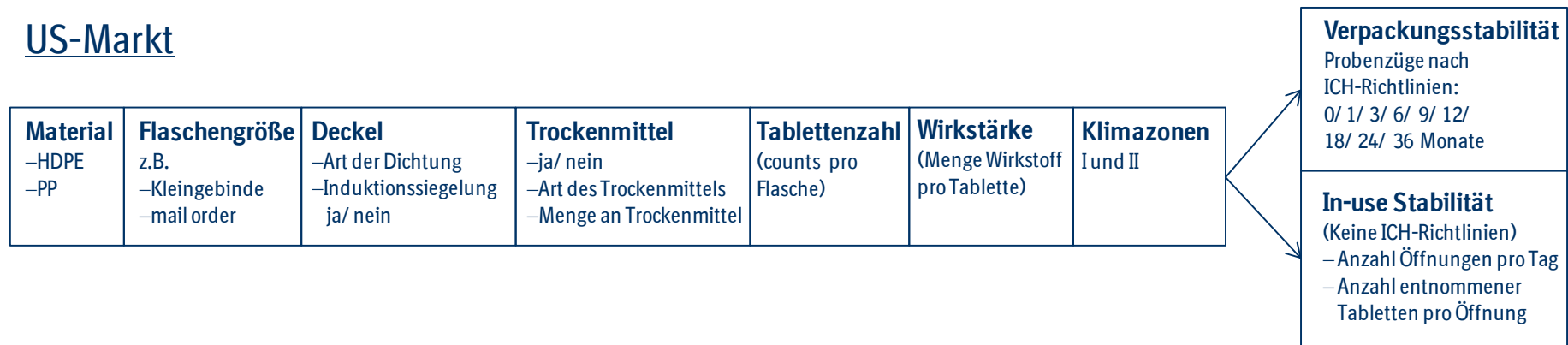


Abb. 2.15 Mögliche Verpackungskombinationen für den US-Markt (Präferenz für Flaschen) (67)

EU/Japan/ Rest of World

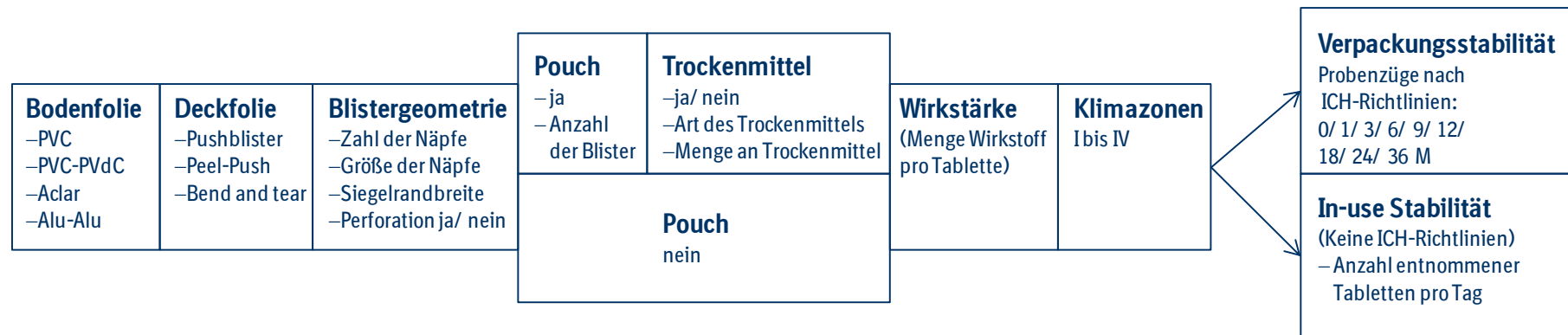


Abb. 2.16 Mögliche Verpackungskombinationen für EU, Japan und Rest of World (Präferenz für Blister) (67)

Werden die in Tab. 2.7 genannten minimalen Kombinationsmöglichkeiten untersucht, so ergibt sich daraus ein Probenumfang von $2^8 = 256$ Proben. Geht man zudem von den gültigen Richtlinien und Guidelines für Stabilitätsuntersuchungen aus (54) (53), so sind in einem Zeitraum von 36 Monaten neun Probenzüge erforderlich, also insgesamt rund 2300 Analysen zu Tabletteneigenschaften wie Bruch, Zerfalldauer, Freisetzung und Gesamtgehalt. Eine vergleichbare Rechnung für In-use Stabilitäten kann an dieser Stelle kaum aufgestellt werden, da hierfür keine allgemein anerkannten Richtlinien (z.B. nach ICH) gelten. Hier werden individuell nach den Erfordernissen des Produktes und den Anforderungen der Behörden Versuchsschemata angelegt.

Im Gegensatz zum US-Markt werden in der EU, in Japan und in allen übrigen Märkten bevorzugt Blister eingesetzt. Für Japan gelten zum Teil spezielle Regeln, auf die im Anschluss gesondert eingegangen wird.

Allgemein müssen bei einem DOE-Versuchsdesign für Blisterverpackungen verschiedene Variationsmöglichkeiten beim Blister selbst überprüft werden. Hierzu zählt beispielsweise das Material für die Bodenfolie oder die Funktionalität der Deckfolie, für die ebenfalls verschiedene Materialien erforderlich werden. Soll der Blister kindersicher gestaltet sein, so muss von einer üblicherweise verwendeten Aluminium-Pushfolie mit einer Dicke von 20 bis 25µm abgewichen, und zu einer Peel-Push- oder Bend and tear-Folie übergegangen werden. In diesem Fall ist die Alufolie zusätzlich mit Materialien wie PET (+ Papier) oder PE (+ Papier) beschichtet (69) (70). Des Weiteren kann die Zahl der Näpfe pro Blisterkarte variieren, die Größe der Näpfe, die Siegelrandbreite bzw. das Verhältnis von gesiegelter zu ungesiegelter Fläche. Auch eine Perforation muss überprüft werden, da sie die gesiegelte Fläche unterbricht und daher ebenfalls den Wassereintrag in die Kavität beschleunigen kann. Um eine höhere Feuchtebarriere zu schaffen, können Blister zusätzlich in einen Pouch verpackt werden. Hierbei ist entscheidend, wie viele Blisterkarten zusammen verpoucht werden, und ob die Beifügung eines Trockenmittels erforderlich ist. Für die weiteren Fragestellungen nach Art und Menge des Trockenmittels gelten dieselben Anmerkungen, die bereits im Zusammenhang mit dem US-Flaschenmarkt angeführt wurden. Darüberhinaus muss auch bei Blistern die Wirkstärke bzw. das Tablettengewicht berücksichtigt werden, sowie die Lagerung und der Vertrieb in den unterschiedlichen Klimazonen I bis IV. Für die Tests auf Produktstabilität in der Verpackung und während der In-use Zeit gelten dieselben Anmerkungen wie oben.

Soll nun über ein DOE diejenige Verpackungskombination gefunden werden, in dem das Produkt über die Laufzeit stabil bleibt und seine Spezifikation erfüllt, so kann für eine feuchteempfindliche Formulierung beispielsweise folgende Vorauswahl getroffen werden:

Tab. 2.8 Möglicher DOE-Ansatz zur Eingrenzung einer optimalen Parameterkombination für die Stabilität eines wenig feuchteempfindlichen Produktes in einer Blisterverpackung

Einflussfaktor	Variationen	Anmerkung
Bodenfolie	2	Aclar [®] bzw. Alu
Deckfolie:	2	Alu-Pushfolie und beschichtete Folie (wegen Kindersicherheit)
Perforation:	2	Ja/ nein
Wirkstärken:	2	
Klimazonen:	4	

Soll lediglich diese geringe Auswahl an Kombinationsmöglichkeiten getestet werden, so ergibt sich hier bereits eine Anzahl an 64 Proben, die jeweils wieder zu neun Probenentnahmezeitpunkte analysiert werden müssen. Mit jedem weiteren Faktor, der zusätzlich variiert werden soll, erhöht sich der Probenumfang entsprechend. Dies wäre beispielsweise der Fall, wenn ein Produkt aus Stabilitätsgründen zusätzlich in einem Pouch mit Trockenmittel verpackt werden soll. Die oben angeführte Liste würde sich bei einem Minimalversuch um zwei Arten und zwei Mengen an Trockenmitteln erweitern, was den Probenumfang auf 256 ansteigen lässt.

Für Japan wiederum gelten besondere Anforderungen, worauf bereits weiter oben hingewiesen wurde. Aus diesem Grund kann ein DOE-Versuchsdesign, das für den europäischen Markt erstellt wurde, nicht unverändert übernommen werden. Es muss folglich unter Berücksichtigung der für Japan relevanten Bedingungen entsprechend angepasst und neu durchgeführt werden. Beispielsweise ist eine zusätzliche Klimazone mit heißem und extrem feuchtem Klima abzutesten (92% r.F./ 30°C), die speziell in japanischen Vorschriften zur Untersuchung der Produktstabilität zu finden ist (71). Des Weiteren werden durchsichtige Blister bevorzugt, sodass ein Aluminiumblister für ein feuchteempfindliches Produkt hier im Normalfall nicht eingesetzt werden kann. Dementsprechend muss hier auf eine Kombination aus klarer Bodenfolie und Pouch, evtl. mit zusätzlichem Trockenmittel zurückgegriffen werden. Möglicherweise wird es sogar erforderlich, ein spezielles Blisterdesign zu verwenden, um auch mehrere Blisterkarten gemeinsam in einen Pouch verpacken zu können. Bei einem Blister-Pouch System muss zudem ein besonderes Augenmerk auf die Stabilität unter In-use Bedingungen gelegt werden, da nach Entfernen des Aluminiumpouches eine Feuchtebarriere für das Produkt entfällt. Diese speziellen Anforderungen für den japanischen Markt bedeuten konkret für einen DOE-Ansatz, dass im Prinzip eine ebenso große Zahl an Versuchen durchgeführt werden muss wie für den EU-Raum. Darüber hinaus kann es vorkommen, dass für einzelne Märkte spezielle Formulierungen entwickelt werden, und dementsprechend geeignete Verpackungen dafür identifiziert werden müssen.

Der Versuch, mit Hilfe eines DOEs die optimalste Verpackungskonfiguration für ein Produkt zu finden, ist obiger Diskussion zufolge mit einer hohen Anzahl an Experimenten verknüpft. Werden die Variationsmöglichkeiten insbesondere bei den qualitativen Parametern stark reduziert, um den Probenumfang zu verringern, so besteht die Gefahr, dass von Beginn an gute Parameterkonstellationen ausgeschlossen werden und somit ein nicht optimales bzw. wenig aussagekräftiges Ergebnis als scheinbares Optimum identifiziert wird. Ein weiteres Problem besteht darin, dass vor allem bei der Änderung eines qualitativen Versuchsparameters ein neues DOE durchgeführt werden muss, um die Auswirkung auf die Produktstabilität zu überprüfen. Dies trifft beispielsweise zu, wenn das Trockenmittel eines anderen Herstellers eingesetzt werden soll, die Abmessungen bzw. Kavitätengrößen eines bestimmten Blisters für den Marktgebrauch weiter optimiert werden sollen, oder ein Wechsel zu einer Bodenfolie erforderlich wird, die nicht explizit im DOE mit abgeprüft wurde. So ist es in einem DOE-Ansatz praktisch kaum möglich, von den Produkteigenschaften in einem dichten Aluminiumblister und einem sehr permeablen PVC-Blister korrekt auf das Stabilitätsverhalten in einem Blister zu schließen, dessen Permeabilität zwischen den beiden genannten liegt.

Diese Aussage soll an nachfolgenden Ergebnisgraphiken (Abb. 2.17 und Abb. 2.18) graphisch veranschaulicht werden, da sie die unterschiedliche Ergebnisqualität bei der Modellierung von Zerfallsdaten mittels SynPD und DOE eindrücklich hervorhebt. Beide

Bilder zeigen das stabilitätsrelevante Verhalten eines Produkts (z-Achse) aufgetragen über die rel. Feuchte und die Lagerzeit. Das erste Beispiel (Abb. 2.17) zeigt in roter Farbe die Entwicklung eines Qualitätsparameters, wenn das Produkt z.B. in einem Aluminium- oder PVC-Blister gelagert wird. Im Falle eines DOE-Ansatzes werden die roten Datenpunkte erhalten, wenn das Produkt in den beiden Blistertypen zu den vorgegebenen Zeitpunkten analysiert, und dabei der Wert des Qualitätsparameters sowie der Feuchtegehalt im Produkt bestimmt wird. Die Datendichte in einem DOE wäre jedoch in aller Regel deutlich niedriger als in Abb. 2.17 eingezeichnet. Im SynPD-Ansatz wird hingegen von Offenlagerungsdaten ausgegangen (schwarze Quadrate), und auf deren Basis die Entwicklung des Qualitätsparameters in den jeweiligen Verpackungen vorausberechnet. Die roten Datenpunkte werden im Falle von SynPD in Folge einer Datenmodellierung erhalten. Die Ergebnisse aus beiden Herangehensweisen müssen bei korrekter Durchführung der SynPD-Rechensimulation übereinstimmen bzw. im Rahmen ihrer Standardabweichungen sehr ähnliche Werte ergeben, da die DOE-Versuche quasi einer Verpackungsstudie entsprechen und im Optimalfall die SynPD-Simulation eindeutig bestätigen.

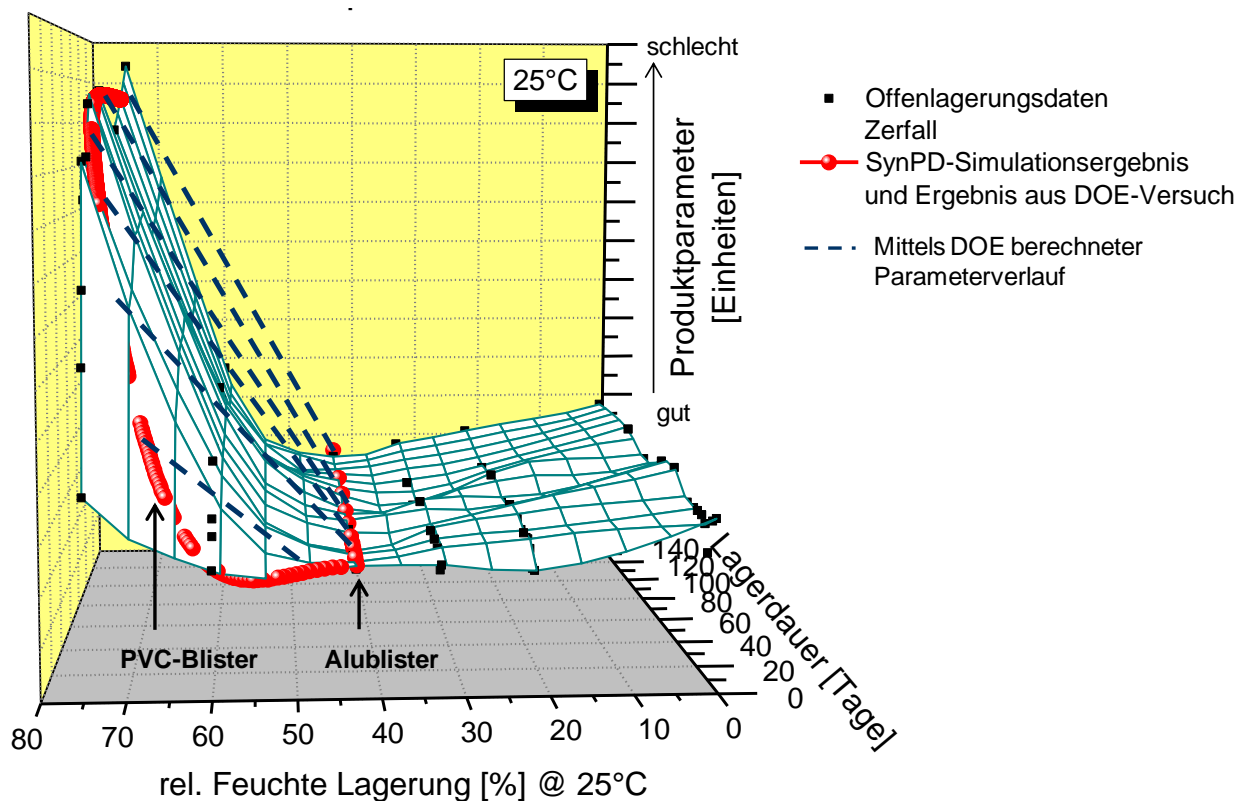


Abb. 2.17 Vorausberechnung der Entwicklung eines Tablettenparameters entweder mittels SynPD (rote Kurvenverläufe) oder mit Hilfe eines DOEs (blau gestrichelt). Soll in einem DOE-Ansatz die Parameterentwicklung für einen Blister abgeschätzt werden, der bezüglich seiner Permeationseigenschaften zwischen dem Alu- und dem PVC-Blister liegt, so wird aufgrund der linearen Interpolation (blau gestrichelt) zwischen den tatsächlich erhobenen Daten (rot) eine Datenebene erzeugt, die deutlich von der auf Offenlagerungsdaten (schwarze Quadrate) beruhenden SynPD-Hyperfläche abweicht. Beim SynPD-Ansatz verlaufen dagegen die Simulationen für jede beliebige Verpackungskonfiguration entlang der Hyperfläche und repräsentieren somit das tatsächliche Verhalten des Produktes

Der gravierende Unterschied zwischen beiden Vorgehensweisen kommt jedoch dann zum Tragen, sobald die Entwicklung des untersuchten Parameters für einen Blister mit anderen Permeationseigenschaften abgeschätzt werden soll, z.B. für einen, dessen Feuchteverlauf genau zwischen den beiden roten Kurven liegt. Mangels Kenntnis der Produkteigenschaft wird im DOE-Ansatz dort linear interpoliert (blau gestrichelt). Folglich wird eine Datenebene für Zerfallswerte berechnet (virtuelle Ebene durch blau gestrichelte Geraden), die hier deutlich oberhalb der in weiß dargestellten, auf Offenlagerungsdaten basierenden SynPD-Hyperfläche liegt. Dies bedeutet jedoch, dass die Werte des betrachteten Produktparameters in einem PVC-PVdC- oder Aclar[®]-Blister, die bezüglich ihrer Permeationsraten zwischen dem Aluminium- und dem PVC-Blister liegen, auf dieser interpolierten Ebene erwartet werden. Damit würde der Qualitätsparameter im Vergleich zur Realität eindeutig zu hoch, d.h. im vorliegenden Beispiel zu schlecht eingeschätzt werden. In Folge dessen können irrtümlicherweise geeignete Verpackungen ausgeschlossen, bzw. im umgekehrten Fall kritische Verpackungsoptionen nicht erkannt werden (s. Beispiel in Abb. 2.18.).

Ebenso denkbar wäre eine Datenkonstellation, bei der die Produktdaten fälschlicherweise besser eingeschätzt werden, als sie es tatsächlich sind. Dies wäre dann der Fall, wenn die Krümmung der Hyperfläche genau umgekehrt verlaufen würde, sodass sich die interpolierte Fläche unterhalb der Offenlagerungsdaten befinden würde. Als mögliche Konsequenz würden trotz erwarteter guter Produktdaten OOS-Ergebnisse (out of specification) erhalten werden, die auf Basis der DOE-Berechnung nicht erklärbar wären.

Ebenso besteht die Möglichkeit, dass Parameterwerte deutlich zu niedrig eingeschätzt werden, wie das zweite Beispiel in Abb. 2.18 zeigt. Wird z.B. bei dem hier gezeigten Produkt in Rahmen einer DOE-Auswertung ab einer gewissen Startfeuchte zwischen einem Alublister und einem schnell sorbierenden PVC-Blister (beides rote Kurven) interpoliert, so werden auch hier die Produktdaten schlechter eingeschätzt als sie in Wirklichkeit sind (d.h. die Interpolation liegt immer unterhalb der farbig eingezeichneten Hyperfläche, also den tatsächlichen Produkteigenschaften). Das Plateau mit qualitativ guten Parameterwerten bis etwa 50% r.F./ 25°C (blaue waagerechte Fläche) kann anhand der beiden gewählten Blister in einem DOE nicht erkannt werden, da bei diesem Ansatz keine separaten, von der Verpackung unabhängigen Produktdaten erfasst werden. Eine geringe Chance zur Erkennung des Plateaubereichs bestünde nur dann, wenn ein zusätzlicher Blister mit relativ niedriger Permeationsrate, z.B. ein Aclar[®]-Blister, im DOE enthalten wäre. Selbst unter diesen Bedingungen wäre es jedoch äußerst schwierig bzw. unmöglich, anhand der 3 vorliegenden Datensätze zuverlässig auf das Produktverhalten in einem weiteren Blister mit mittlerer Permeationsrate (z.B. PVC/PVdC) zu schließen. Der Sinn und Zweck eines DOEs besteht zudem darin, den Versuchsumfang durch Abprüfen der minimalen, maximalen und ggf. mittelhohen Einstellwerte möglichst gering zu halten. Wie die beiden Beispiele in Abb. 2.17 und Abb. 2.18 zeigen, ist diese Herangehensweise zur Identifizierung der bestmöglichen Verpackung für das Produkt praktisch nicht umsetzbar.

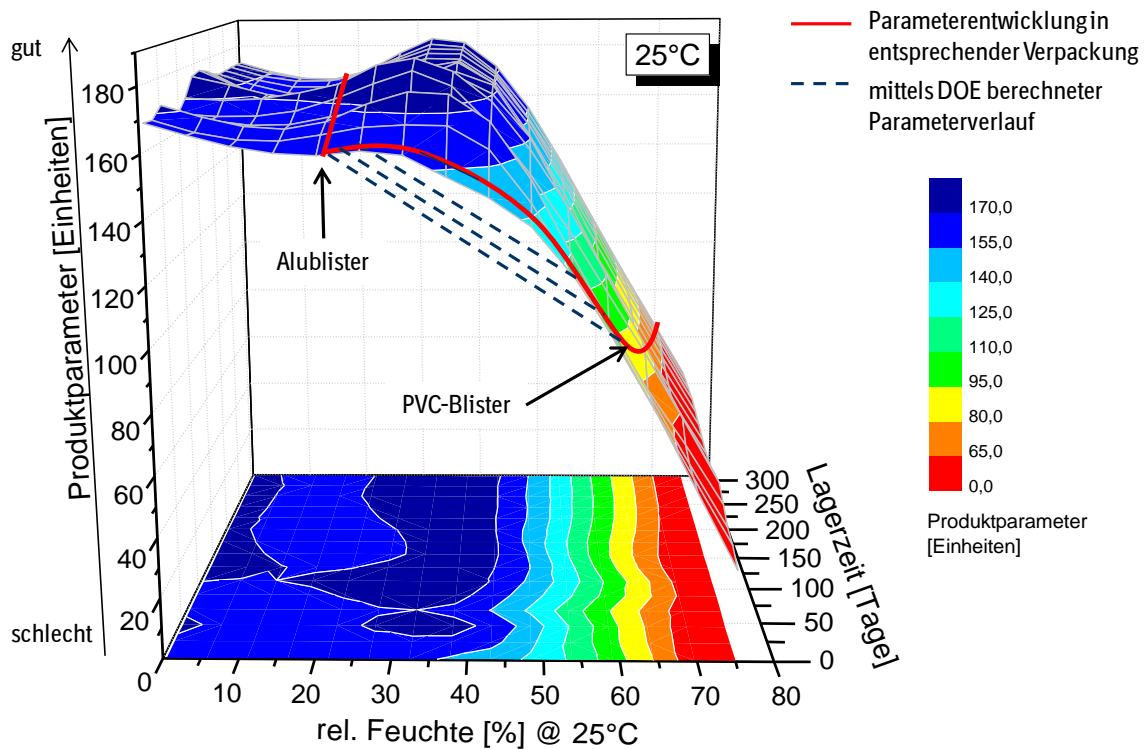


Abb. 2.18 Vergleich der Simulation eines Produktparameters mittels SynPD und DOE. Die DOE-Vorhersage für einen Blister mit mittlerer Dichtigkeit (durch gestrichelte Linien definierte Fläche) liegt deutlich unterhalb der Offenlagerungsmatrix (farbig) lässt dadurch fälschlicherweise eine minderwertigere Produktqualität vermuten.

Im Gegensatz zu einem DOE zielt der SynPD-Ansatz u.a. darauf ab,

- stabilitätsrelevante Größen zu identifizieren (z.B. Zersetzung, Bruchkraft, Zerfall, Dissolution),
- die bestimmenden Einflussparameter und ggf. ihr Zusammenwirken zu identifizieren (z.B. Feuchte, Temperatur, Zeit, UV-Licht)
- die Auswirkung dieser Parameter einzeln und in ihrem Zusammenwirken auf das Produkt zu messen (Offenlagerungskonzept),
- daraus wissenschaftlich basiert einen Fingerabdruck der stabilitätsrelevanten Produkteigenschaften zu erstellen (Stabilitäts-Hyperfläche),
- diese mit der Entwicklung der Einflussparameter mathematisch-analytisch eindeutig zu verrechnen (z.B. Bruchkraft mit rel. Feuchte in Testverpackungen über die Lagerzeit)
- daraus ein Stabilitätsverhalten des Produkts unter allen konstruierten Bedingungen vorausberechnen zu können (z.B. Bruchkraft in jeder möglichen Verpackungskonfiguration, in allen Marktverpackungen, für alle Klimata, während Lagerzeit und In-Use),
- bei späteren Änderungen der Parameter (Verpackungstyp, Trockenmittel, geringfügige Änderungen in der Formulierung) eine bereits bestehende Datenbasis für sehr zeitnahe weitere Stabilitätsrechnungen bereitzustellen und

- ein generell anwendbares und damit effizientes Konzept (Quality-by-Design-Ansatz, anwendbar z.B. für Zersetzung, Bruchkraft, Dissolution, Fine Particle Dose, Licht- und Sauerstoffempfindlichkeit, etc.) zur Verfügung zu stellen.

Die Grundgedanken des SynPD-Konzeptes können nochmals anhand einer Abbildung aus Kapitel 2.4.4 illustriert werden.

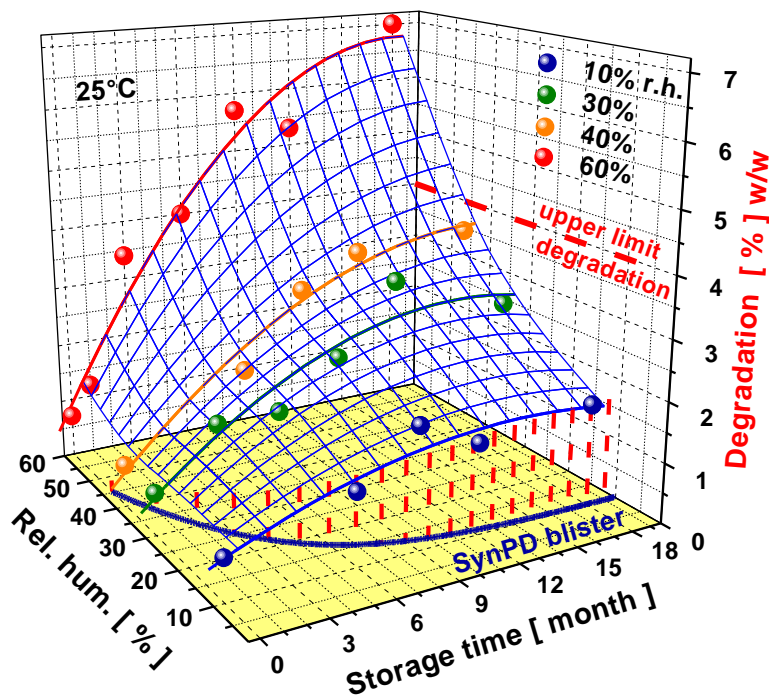


Abb. 2.19 Die Trennung von Verpackungs- und Produktdaten bietet die Möglichkeit, die Stabilität des Produktes in jeder beliebigen Verpackungskonfigurationen rechnerisch zu ermitteln. Visualisiert bedeutet dies, dass alle denkbaren Kurvenverläufe aus der Bodenebene auf die Offenlagerungsmatrix projiziert werden können, wodurch die Parameterwerte in der entsprechenden Verpackung zu jedem Zeitpunkt festgelegt sind.

Ein großer Vorteil des SynPD-Konzeptes besteht darin, durch die separate Erfassung von Verpackungs- und Produktdaten einen Datenpool bezüglich der intrinsischen Eigenschaften verschiedener Verpackungsmaterialien und Trockenmittel aufzubauen. Die einzelnen Materialien werden im Laufe der Zeit mit ihren Sorptionskurven, Permeationsraten und Diffusionskoeffizienten katalogisiert, und können aufgrund ihrer Unabhängigkeit nach dem Baukastenprinzip beliebig miteinander kombiniert und für jede Rechensimulation wieder verwendet werden. Die Ergebnisse derartiger Berechnungen werden wiederum mit Permeationsexperimenten an Testverpackungen überprüft, wodurch die Richtigkeit des Rechenmodells bestätigt wird. Für jedes neue Produkt, aber auch bei Änderung einzelner Bestandteile, wird die Aufzeichnung einer Sorptionsisotherme erforderlich, was je nach Sorptionseigenschaften einen Zeitumfang von einigen Tagen bis hin zu mehreren Wochen erfordert. Sobald die Sorptionsisotherme vorliegt, kann die Feuchteentwicklung in jeder beliebigen Verpackungskonfiguration unter Zuhilfenahme des Datenpools berechnet werden. Auch die Offenlagerungsdaten (Hyperfläche in Abb. 2.19) zur Erfassung des individuellen „Fingerabdrucks“ eines Produktes müssen für jede Formulierung neu bestimmt werden. Demzufolge ist es sinnvoll, mit SynPD-Rechnungen erst dann in einem Projekt zu beginnen, sobald eine

„intended final formulation“ (iFF) feststeht oder die Auswirkung geringfügiger Änderungen auf die Sorptionseigenschaften praktisch zu vernachlässigen ist (z.B. Variation des Pigmentanteils im Coating).

Insgesamt erfordert die Versuchsplanung nach SynPD im Vergleich zu einem DOE Ansatz jedoch einen geringeren Probenumfang, da bei der Offenlagerungsstudie lediglich die Parameter rel. Feuchte, Lagerzeit und Temperatur und ggf. UV-Licht berücksichtigt werden müssen. Die Auswahl- und Kombinationsmöglichkeiten bei den unterschiedlichen Packmaterialien können entfallen, da sie rechnerisch berücksichtigt werden. Stehen z.B. sechs Lagerfeuchten, zehn Zeitpunkte für den Probenzug und zwei Temperaturen für die Offenlagerung zur Auswahl, so ergeben sich insgesamt 120 Proben. Gegebenenfalls müssen noch vereinzelte Stichproben aus vorsorglich eingelagerten Verpackungsmustern hinzuaddiert werden, um ein neuerstelltes oder grundlegend verändertes Rechenmodell auf seine Richtigkeit hin überprüfen zu können. In einem DOE dagegen multipliziert sich die Anzahl der eben genannten 120 Proben mit den verschiedenen Variationsmöglichkeiten bei den Verpackungen (vgl. Abb. 2.15 und Abb. 2.16). Selbst wenn im Rahmen eines teilfaktoriellen DOE- Ansatzes die Lagerfeuchten und die Zeitpunkte für den Probenzug auf die Hälfte reduziert werden, und somit ein Umfang von 30 Proben resultiert, ist es sehr wahrscheinlich, dass die Anzahl der Analysen deutlich höher liegt als bei einem SynPD-Ansatz.

Zusammenfassend ergibt sich, dass bei schnell durchführbaren Versuchen mit einer überschaubaren Zahl quantitativer Parameter und nur wenigen qualitativen Parametern die Anwendung eines DOEs zweifelsohne ein gutes Werkzeug ist, um zeitnah Ergebnisse zu optimieren. In der Verpackungsentwicklung dagegen, in der viele Einflussfaktoren überprüft und längere Versuchsreihen in Form von Verpackungs- und In-use- Stabilitäten durchgeführt werden müssen, ist die Wahl eines DOE-Ansatzes insgesamt wenig geeignet.

Der große Vorteil von SynPD gegenüber einem DOE besteht darin, dass die wissenschaftliche Erhebung eines produktspezifischen Fingerabdrucks eine ideale Voraussetzung darstellt, die bestmögliche, maßgeschneiderte Verpackung für ein Produkt zu identifizieren. Darüberhinaus liegt für nachfolgende Versuche bereits eine Datenbasis bereit, auf die zurückgegriffen werden kann, um in Projekten schnell und mit hoher Sicherheit agieren bzw. entscheiden zu können.

3 Materialien und Methoden

3.1 Konditionierungsmöglichkeiten

3.1.1 Klimaschrank oder Klimakammer

Eine Möglichkeit zur Konditionierung von Bulkware stellt die Offenlagerung des Materials im Klimaschrank oder einer Klimakammer dar. Da Klimakammern zur Lagerung von umfangreichen Stabilitätsstudien dienen, sind sie in der Regel auf die Temperatur- und Feuchtebedingungen eingestellt, die in der ICH-Guideline vorgeschrieben werden und zu denen Zulassungsbehörden wie EMA oder FDA entsprechende Stabilitätsnachweise fordern (siehe Tab. 3.1). Die Räume werden lückenlos nach GMP Regularien gesteuert und überwacht, wodurch klimatische Abweichungen während der Lagerung und dadurch bedingte Auswirkungen auf die Produktstabilität praktisch ausgeschlossen werden können.

Tab. 3.1 Lagerbedingungen und Zeitpunkte der Probenentnahme in Stabilitätsstudien nach aktuell gültigen Richtlinien und Guidelines (WHO, ICH, ASEAN) (53) (54) (72).

Art des Versuchs	Dauer	Lagerbedingungen	Probenzug
Langzeitstabilitätsstudie	≥12 Monate	25 °C ± 2°C / 60% r.F. ± 5% r.F. oder 30 °C ± 2°C / 65% r.F. ± 5% r.F. oder 30 °C ± 2°C / 75% r.F. ± 5% r.F. Die Wahl der Lagerbedingung für Langzeitstabilitätsstudie ist abhängig von der Klimazone, in der das Produkt zugelassen werden soll.	erstes Jahr: Alle 3 Monate (M) (M 0, 3, 6, 9,12) zweites Jahr: alle 6 Monate (M 18, 24) Ab dem dritten Jahr: 1x jährlich (M 36, 48)
Intermediäre Bedingungen	12 Monate	30 °C ± 2°C / 65% r.F. ± 5% r.F. wenn die Langzeitstudie bei 25°C / 60% r.F. durchgeführt wird und im Stresstest (s.u.) signifikante Veränderungen auftreten, dann wird zusätzlich bei intermediären Bedingungen getestet.	Mind. vier Werte, inkl. Start- und Endwert: z.B. 0, 6, 9 und 12 Monate
Stresstest	6 Monate	40 °C ± 2°C / 75% r.F. ± 5% r.F.	Mind. drei Werte, inkl. Start- und Endwert: z.B. 0,3 und 6 Monate
Lagerung im Kühlschranks	≥12 Monate	5°C ± 3°C	Wie bei Langzeitstabilitätsstudie
Lagerung im Gefrierschranks	≥12 Monate	-20°C ± 5°C	Wie bei Langzeitstabilitätsstudie

Im Gegensatz dazu lassen sich Klimaschränke innerhalb der für das Gerät zulässigen Temperatur-Feuchtegrenzen individuell einstellen und somit für das Produkt kritische Randbedingungen hinsichtlich verschiedener Parameter abtasten. Abb. 3.1 zeigt den technisch möglichen Variationsbereich für Feuchte und Temperatur in einem handelsüblichen Klimaschrank. Ist der klimatische Handlungsspielraum für eine Formulierung bekannt, wirkt sich dies u.a. unmittelbar auf die Auswahl an Verpackungsmaterial, auf die Trockenmitteldimensionierung oder auf Zeitfenster während des Herstellungs- und Verpackungsprozesses aus, mit unmittelbaren Konsequenzen für die Laufzeit des Arzneimittels. Je besser der für das Produkt optimale bzw. maximal zulässige Temperatur-Feuchte-Bereich bereits in frühen Projektphasen bekannt ist, umso leichter lassen sich zu späteren Zeitpunkten im Projekt überraschende Instabilitäten vermeiden bzw. Einsparpotentiale ausschöpfen.

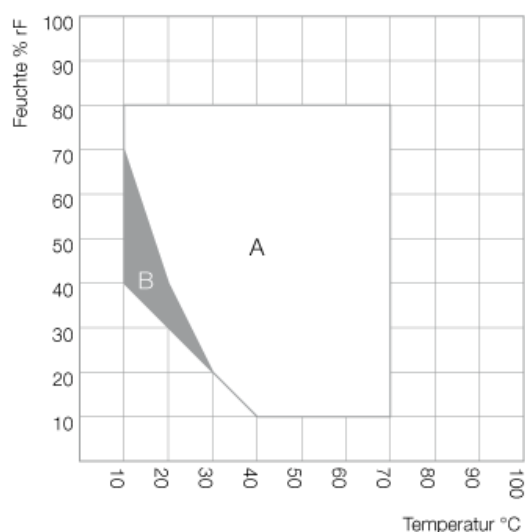


Abb. 3.1 Mögliche Temperatur-Feuchte-Einstellungen im hier eingesetzten Klimaschrank

A = garantiert kondensationsfreier Bereich; B = Bereich, in dem der Klimaschrank nur zeitlich eingeschränkt betrieben werden darf. (73). Die Einstellmöglichkeiten können sich je nach Hersteller und Typ unterscheiden.

3.1.2 Konditionierung über gesättigten Salzlösungen

Kleine Produktmengen können zur Konditionierung auf bestimmte relative Feuchten über gesättigten Salzlösungen beispielsweise in einem Exsikkator eingelagert werden. Sofern die Temperaturbedingungen konstant sind, lässt sich die Feuchte genau und zuverlässig einstellen, was mit Hilfe eines kalibrierten Datenloggers leicht zu überprüfen ist. Nachfolgende Tabelle zeigt eine Auswahl an Salzen zur Herstellung gesättigter Lösungen und deren temperaturabhängige Gleichgewichtsfeuchte. Ausführliche Angaben zur Einstellung zusätzlicher Feuchten finden sich in der Literatur (74).

Tab. 3.2 Salze zur Generierung einer definierten rel. Feuchte (74)

Eingesetztes Salz	25°C	40°C
Lithiumbromid	6,4%	5,8%
Lithiumchlorid	11,3%	11,2%
Kaliumacetat	22,5%	20%
Magnesiumchlorid	32,8%	31,6%
Kaliumcarbonat	43,2%	42%
Magnesiumnitrat	52,9%	48,4%
Natriumnitrit	65%	62%
Natriumchlorid	75,3%	74,7%
Kaliumchlorid	84,3%	82,3%
Kaliumnitrat	93,6%	89,0%

Diese Konditionierungsmethode bietet vor allem Vorteile bei einem geringen Versuchsumfang, z.B. während der Wirkstoffentwicklung, während der Präformulierung oder der Formulierungsentwicklung im Labormaßstab. Zum einen entfällt die Belegung von Klimaschränken mit kleinen Probenmengen und ungewöhnlichen Feuchte-einstellungen, zum anderen lassen sich durch den Einsatz von Exsikkatoren verschiedene relative Feuchten parallel bereitstellen. Aufgrund der vielfältigen Auswahl an Salzen können auch schmale Feuchtekorridore z.B. im Bereich von Phasenübergängen detailliert untersucht werden.

Nachteilig ist jedoch die lange Equilibrierungsphase bis zum Erreichen des Feuchtegleichgewichts nach Bestückung des Exsikkators mit Proben, oder bei wiederholtem Öffnen des Deckels zur Probenentnahme. Zu berücksichtigen ist, dass je nach Probenart und -umfang mehrere Tage oder Wochen bis zur Einstellung der Zielfeuchte erforderlich sein können. Die Equilibrierung erfolgt schneller, wenn die gesättigte Salzlösung in einem Gefäß mit großer Oberfläche angeboten wird und gleichzeitig ein möglichst kleiner Exsikkator zum Einsatz kommt.

Wird das Sorptionsverhalten von Proben, die entweder über gesättigten Salzlösungen im Exsikkator gelagert waren oder in der DVS-Sorptionswaage analysiert wurden, miteinander verglichen, so ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Unterschied in der Sorptionskinetik festzustellen. Dies liegt darin begründet, dass im Exsikkator keine Luftumwälzung stattfindet und sich evtl. eine Schichtung der feuchten Luft ausbilden kann (statisches Verfahren). Auch an der Probenoberfläche selbst kann es durch den sorptionsbedingten Wasseraustausch mit der Umgebung zu einer lokal veränderten Feuchtekonzentration kommen. Im Gegensatz dazu wird die Probe in der Sorptionswaage während der Messung kontinuierlich mit feuchter Luft umströmt (dynamisches Messverfahren). Wird die Feuchtigkeit optimal zum Probengut transportiert, so wird die Massenkonstanz zu einem früheren Zeitpunkt erreicht (75).

3.1.3 Konditionierung mittels Silicagel

Silicagel kann ebenfalls zur Konditionierung von kleineren Probenumfängen in dicht schließenden Systemen wie z.B. Exsikkatoren oder Aluminiumpouches verwendet werden. Neben der typischen Trocknung von Materialien ist zusätzlich eine Feuchtkonditionierung möglich, da Silicagel als Sorbens die Eigenschaft besitzt, zuvor sorbiertes Wasser in Abhängigkeit von der relativen Feuchte wieder abgeben zu können.

Soll nun eine Probe auf eine bestimmte relative Feuchte konditioniert werden, so stehen im Prinzip zwei Möglichkeiten zur Auswahl.

Einerseits kann Silicagel mit einer Konditionierungsfeuchte, die der Zielfeuchte der Probe entspricht, in großem Überschuss eingesetzt werden. Aufgrund der überdimensionierten Bereitstellung von Feuchte durch das Sorbens führt die im Vergleich dazu geringfügige Wasserabgabe an das Probenmaterial praktisch nicht zu einer Umkonditionierung des Silicagels. Dadurch bleibt die relative Feuchte während der Konditionierung der Probe konstant. Für die praktische Umsetzung bedeutet dies, dass ein Exsikkator oder Alupouch mit entsprechend vorkonditioniertem Silicagel befüllt wird und die Probe dazugegeben wird. Die Temperatur- und Feuchtebedingungen werden dabei kontinuierlich mit einem Datenlogger überwacht. Ein Vorteil dieser Variante besteht darin, dass bei einem kleinen Probenumfang im Prinzip keine Berechnung bezüglich der Dimensionierung des Silicagels erforderlich wird. Nachteilig ist, dass die Zeitspanne für die Konditionierung bereits bekannt sein muss, oder Kontrollwägungen notwendig sind, für die das System geöffnet werden muss. Alternativ können in Exsikkatoren oder anderen transparenten Konditionierungsbehältern auch Datenlogger mit Display eingesetzt werden, sodass der Fortschritt der Feuchteequilibrierung direkt mitverfolgt werden kann. Eine Öffnung der Konditioniereinheit für Kontrollwägungen wird somit erst bei Erreichen der Gleichgewichtsfeuchte erforderlich. Wie in Kapitel 3.1.2 bereits diskutiert, können DVS-Messungen zur Ermittlung der Konditionierungsdauer höchstens eingeschränkt herangezogen werden, da in einer DVS-Wage dynamische Verhältnisse herrschen. Die Zeitspanne aus der DVS-Messung wurde daher als Anhaltspunkt gewählt, und die Probe mit einem Sicherheitszuschlag von 100% unter statischen Feuchtebedingungen konditioniert.

Alternativ besteht die Möglichkeit, über eine Berechnung diejenige Menge an Silicagel mit einer bestimmten relativen Feuchte zu ermitteln, die für die Konditionierung eines gewissen Probenumfangs mit definierter Ausgangsfeuchte erforderlich ist. Im Unterschied zum vorangehend beschriebenen Vorgehen verändert das vorkonditionierte Silicagel durch die Konditionierung der Probe seine relative Gleichgewichtsfeuchte. Um die Berechnung durchführen zu können, müssen die Sorptionsisothermen der Probe und der eingesetzten Silicagelcharge bekannt sein. Wie Abb. 3.2 zeigt, können die Trockenmittelqualitäten hinsichtlich ihrer Sorptionskapazität je nach Hersteller um bis zu fünf Prozentpunkte stark variieren, sodass bei der Auswahl der Sorptionsisotherme tatsächlich genau zwischen den einzelnen Lieferanten/ Herstellern unterschieden werden muss. Sofern Silicagel den wasserabgebenden Teil im System darstellt, ist aufgrund der Hysterese zwischen 30 und 60% r.F./ 25°C zusätzlich darauf zu achten, dass die Daten aus dem Desorptionszyklus des Sorbens herangezogen werden.

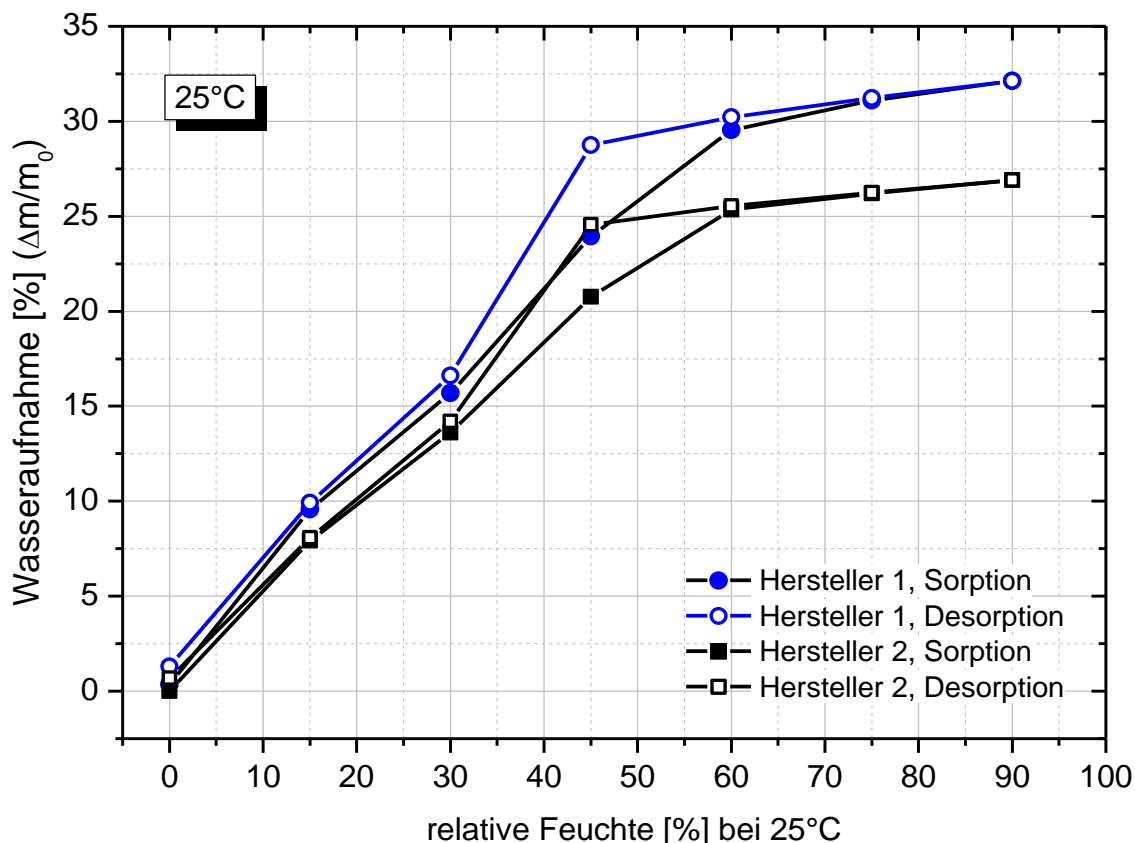


Abb. 3.2 Sorptionsisothermen von Silicagel. Das Material unterschiedlicher Hersteller kann sich hinsichtlich seiner Sorptionskapazität erheblich unterscheiden. Zu beachten ist außerdem die Hysterese zwischen 30 und 60% r.F./ 25°C. (Datenaufzeichnung (40))

Für die Berechnung der Gleichgewichtsfeuchte muss ein Gleichungssystem gelöst werden, in dem zwei Bedingungen enthalten sind: erstens, dass sich in einem Mehrkomponentensystem nach Erreichen des Gleichgewichts alle Einzelkomponenten auf dieselbe relative Feuchte eingestellt haben, und zweitens, dass die abgegebenen Wassermengen den aufgenommenen entsprechen. Im Unterschied zu der eingangs beschriebenen Variante besteht hier die Möglichkeit, anhand eines Datenloggers die Einstellung der Gleichgewichtsfeuchte direkt mitzuverfolgen.

Die Feuchtkonditionierung einer Probe mit Hilfe von Silicagel bietet gegenüber der Methode mit gesättigten Salzlösungen den Vorteil, dass jede denkbare relative Feuchte eingestellt werden kann, ohne dass auf einen vielfältigen Lagervorrat an z.T. gesundheitsschädlichen oder giftigen Salzen zurückgegriffen werden muss. Wird durch einen derartigen Methodenwechsel die Verwendung gefährlicher Stoffe vermieden, so kann z.B. im Rahmen einer TRB (= tätigkeitsbezogene Risikobewertung) bzw. Gefährdungsbeurteilung eine günstigere Einstufung erreicht werden. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass bei einer Konditionierung mit Hilfe von Silicagel auch die Verwendung von Aluminiumpouches oder dicht verschlossenen Glasflaschen möglich ist. Diese können platzsparend in Klimäräumen gelagert werden und sind einfacher zu transportieren als Exsikkatoren.

Nachteilig ist, dass aufgrund der räumlichen Kombination aus Probengut und Trockenmittel jeder Temperaturwechsel eine Umkonditionierung nach sich zieht, da sich die Sorptionskapazitäten der Materialien temperaturabhängig verändern. Um dieses Problem

zu umgehen, müssen Probe und Silicagel direkt bei der Auslagerung voneinander getrennt werden. Ein weiterer Nachteil ist, dass größere Mengen an Silicagel vorab konditioniert und als Vorrat gelagert werden müssen.

3.1.4 Konditionierung mittels Stickstoffpartialdruck über einem Wasserreservoir

Physikalisches Prinzip

Eine weitere Möglichkeit, eine bestimmte relative Feuchte zur Konditionierung von kleinen Probenmengen einzustellen, ist das Anlegen eines Stickstoffpartialdrucks über einem Wasserreservoir. Das physikalische Prinzip dieser Methode beruht auf der Veränderung einer Partikelkonzentration im Zuge einer Volumenänderung, auch gleichzusetzen mit einer Druckänderung. Damit verändert sich auch die Partikelkonzentration bezogen auf die Sättigungskonzentration, was im Fall von Wasser eine Änderung der relativen Feuchte bedeutet. Eine sich im thermischen Gleichgewicht befindliche gesättigte Wasserdampfphase wird durch Anlegen einer gesättigten Stickstoffatmosphäre, welche im Bereich zwischen Atmosphärendruck (= 1 bar, entspricht 0 bar Überdruck) und 3 bar Überdruck geregelt werden kann, mit einer definierten Zahl an Stickstoffmolekülen gemischt. Die Gasmischung kann anschließend über ein Ventil in eine Kammer entweichen und dabei auf Normaldruck entspannen. Da sich aufgrund des Expansionsprozesses nun weniger Wassermoleküle in einer Volumeneinheit befinden, reduziert sich auch die relative Feuchte. Werden beispielsweise hohe Stickstoffdrücke angelegt, so benötigt das Gasgemisch ein relativ großes Volumen zur Ausdehnung auf Normaldruck. Demzufolge stellt sich eine niedrige relative Feuchte ein. Bei Anlegen von 3 bar Stickstoffüberdruck resultiert ein Absolutdruck von 4 bar, sodass die Wasserdampf-Gasmischung auf das 4-fache ihres ursprünglichen Volumens expandieren muss, um wieder Normaldruck zu erreichen. Die relative Feuchte von 100% r.F. reduziert sich somit um den Faktor der Volumenexpansion bzw. des Druckunterschiedes von 1:4, also auf 25% r.F. (s. Abb. 3.3). Wird der gesättigten Wasserdampfphase dagegen kein Stickstoff zugemischt, so geht diese unverändert in die zweite Kammer über. In diesem Fall würde sich eine relative Feuchte von 100% einstellen. In der Praxis sollte das Erreichen des Sättigungsdampfdrucks vermieden werden, da extrem hohe Feuchten nahe der Wasserdampfsättigung den Datenfühler und die Messzelle mit dem optischen Fenster schädigen und Messungen durch Kondensationseffekte beeinträchtigen können.

Die eben erläuterten physikalischen Zusammenhänge werden anhand von Abb. 3.3 graphisch veranschaulicht.

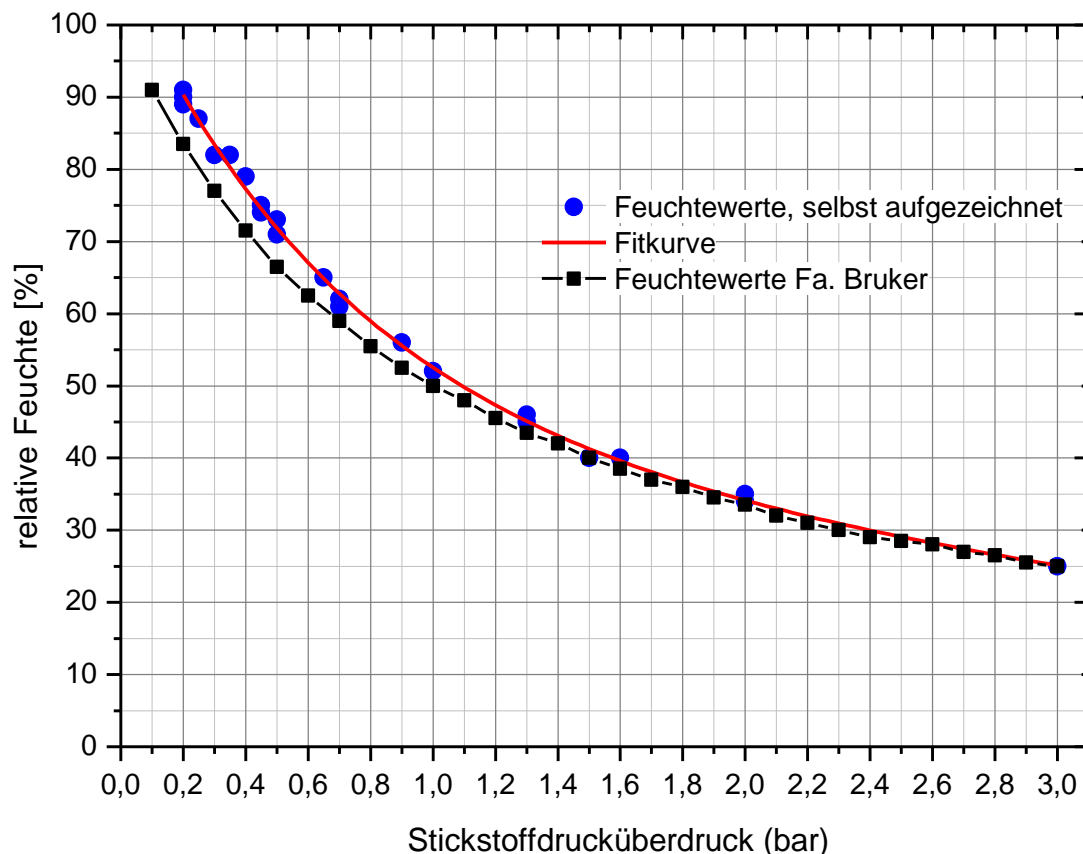


Abb. 3.3 Einstellung der relativen Feuchte in Abhängigkeit des Stickstoffpartialdrucks (35)

In Abb. 3.3 ist der Zusammenhang zwischen der sich einstellenden relativen Feuchte in Abhängigkeit des Stickstoffüberdrucks in bar dargestellt. Die gezeigten Kurvenverläufe sind nicht von der Temperatur abhängig, da die Entspannung des angelegten Überdrucks bzw. des daraus resultierenden Absolutdrucks auf Normaldruck stets in Bezug auf eine gesättigte Wasserdampfatmosfera (100% r.F.) berechnet wird. Die absoluten Wassermengen im Gasvolumen unterscheiden sich natürlich je nach eingestellter Temperatur. Die schwarze Kurve wurde beim Hersteller des in der Arbeit eingesetzten IR-Gerätes aufgezeichnet bzw. aller Wahrscheinlichkeit nach berechnet (35), da die Werte absolut mit der dahinterliegenden Theorie übereinstimmen (Änderung der relativen Feuchte um die Relation zwischen Normal- und Absolutdruck). Die blauen Datenpunkte mit der dazugehörigen roten Fitkurve stammen dagegen aus eigenen Messungen. Beispielsweise entspricht ein Stickstoffüberdruck von 2 bar einem Absolutdruck von 3 bar, weshalb sich bei Entspannung auf Normaldruck das Gasvolumen verdreifacht und die relative Feuchte um ein Drittel auf 33% r.F. absinkt. Die Graphik zeigt, dass ab ca. 50% r.F. die beiden Kurven etwas voneinander abzuweichen beginnen. Bei 60% r.F. beträgt die Differenz zwischen der Kurve des Herstellers und der eigenen Messkurve ~3% r.F., ab $\geq 70\%$ r.F. etwa 5% r.F. Die leichte Abweichung vom theoretischen Idealwert dürfte auf die Einstell- und Ablesegenauigkeit am Gerät zurückzuführen sein, die jeweils noch weiter verbessert werden könnten. An dieser Stelle sei bereits angemerkt, dass für die spätere Auswertung der IR-Spektroskopiedaten (vgl. Kapitel 5) auf die relativen Feuchten zurückgegriffen wurde, die durch den in der Apparatur integrierten Datenlogger aufgezeichnet wurden.

Mit Hilfe des Diagramms lassen sich gezielt bestimmte relative Feuchten zwischen ~ 25 und 90% r.F./ 25°C in der Messzelle einstellen, und Proben bei bekannter Sorptionsisotherme auf definierte Wassergehalte konditionieren

Funktionsweise der Konditionierung mittels Stickstoffpartialdruck

Das oben beschriebene Prinzip der Feuchtegenerierung mittels Stickstoffpartialdruck wird standardmäßig in entsprechend ausgestatteten Permeationsmessgeräten eingesetzt, sofern bewusst Feuchtegradienten < 100% r.F. bei Permeationsmessungen von Verpackungsmaterialien angelegt werden sollen (Beschreibung der Messmethode s. Kapitel 3.2.3). Nach derselben Methode funktioniert ein speziell für BI konstruiertes IR-Spektrometer, das mit einer Feuchtezelle zur Konditionierung von Probenmaterialien wie Folien, Presslingen und Pulvern ausgerüstet ist. Das Gerät stellt eine Prototypkonstruktion dar und kann derzeit nicht im handelsüblichen Verkauf erworben werden. Aufgrund dieser völlig neuen Kombination aus IR-Spektrometer und Konditionierungszelle können die Proben feuchteabhängig im mittleren Infrarot (MIR) untersucht werden (näheres dazu siehe Kapitel 5).

Abb. 3.4 zeigt den schematischen Aufbau der Feuchtezelle aus dem IR-Spektrometer.

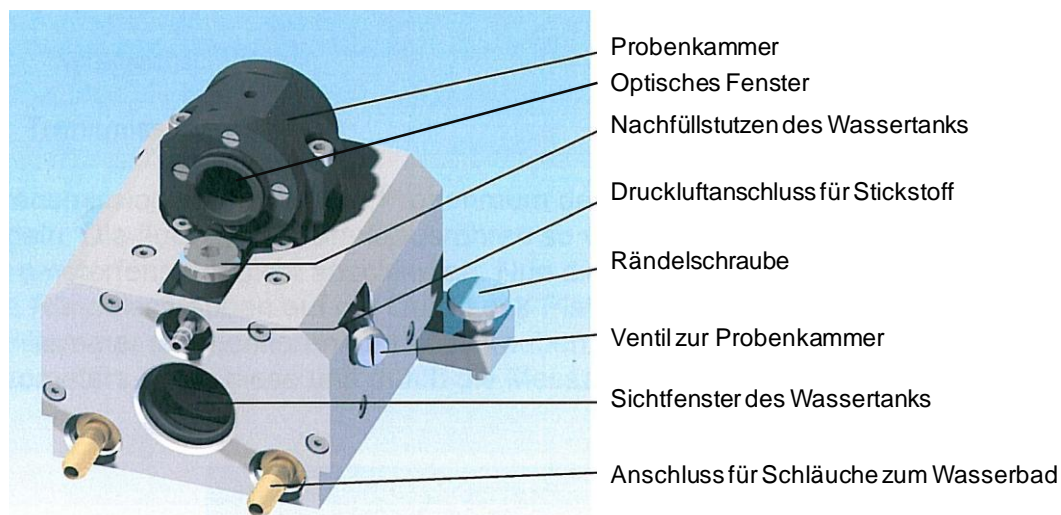


Abb. 3.4 Speziell angefertigte Klimazelle für das IR-Spektrometer, in der unterschiedlichste Probenmaterialien konditioniert, und daher feuchteabhängig im mittleren Infrarot untersucht werden können (35).

Damit Feuchtigkeit zur Konditionierung der Proben bereitgestellt werden kann, muss das Wasserreservoir zunächst über den Nachfüllstutzen mit Wasser aus einer Millipore-Anlage befüllt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass der Tank letztendlich nur bis zur Hälfte oder maximal zu zwei Dritteln gefüllt ist, da ein ausreichend großes Luftvolumen über dem Wasserspiegel verbleiben muss, damit sich die relative Feuchte einstellen kann. Der Befüllungsgrad kann durch das Sichtfenster am Wassertank leicht kontrolliert werden. Über das Wasserreservoir in der Klimazelle wird trockener Stickstoff geleitet, der sich mit Hilfe einer Feinjustierung relativ genau auf Werte zwischen 0 bar und 3 bar Überdruck einregeln lässt. Im freien Luftvolumen über dem Wasserspiegel stellt sich eine mit Wasserdampf gesättigte Stickstoffatmosphäre ein, die sich nach einer Equilibrierungsphase im thermodynamischen Gleichgewicht befindet (~100% r.F.). Der

tatsächliche Wassergehalt im Luftvolumen (g/m^3) variiert in Abhängigkeit von der Temperatur, welche über einen Wasserkreislauf mit Anschluss an ein temperiertes Wasserbad eingestellt und konstant gehalten wird. Das Gasgemisch kann anschließend über ein Ventil in die Probenkammer entweichen und auf Normaldruck entspannen. Dort stellt sich die relative Feuchte wie oben beschrieben ein, und führt zur Konditionierung des dort befindlichen Probenmaterials. Über einen Messsensor wird die sich einstellende relative Feuchte sowie die gerade vorherrschende Temperatur kontinuierlich aufgezeichnet. Der Messfehler für die Temperatur beträgt $0,5^\circ\text{C}$, für die relative Feuchte 3,5% (35).

Bezüglich der Temperiereinheit am Permeationsgerät sei angemerkt, dass hier im Unterschied zum IR-Spektrometer die Temperatur mit Hilfe einer zirkulierenden Kühlflüssigkeit aus Glycerol und Wasser konstant gehalten wird (51).

3.2 Methoden zur Bestimmung des Wassergehaltes und der Feuchtepermeation

3.2.1 DVS-Messungen

Messprinzip

Die Methode der dynamischen Wasserdampfsorption (dynamic vapor sorption = DVS) ist ein sehr empfindliches und exaktes Messverfahren, bei dem in einem Temperaturbereich zwischen 5 und 60°C bei relativen Feuchten von 0 bis 98% r.F. Wassergehalte bis auf $0,1 \mu\text{g}$ genau detektiert werden können. Die Genauigkeit bei der Temperatureinstellung beträgt $\pm 0,1 \text{ K}$, bei der Einstellung der relativen Feuchte $0,1\%$ r.F./ $T^\circ\text{C}$ (18).

Abb. 3.5 zeigt schematisch die Funktionsweise einer dynamischen Wasserdampf-Sorptions-Apparatur. Der gesamte Messaufbau mit hochauflösender Balkenwaage befindet sich in einem temperaturgeregelten Inkubator. Die Probe wird in einem Glas- oder Metallschälchen an einem feinen Drahtaken in der linken Messkammer der Waage angebracht, die Referenz, entweder ein leeres Schälchen gleicher Art oder bei Bedarf zusätzlich gefüllt mit einem Metall-Gegengewicht, in der rechten Kammer. Nach Verschließen der Messzellen befinden sich die Schälchen praktisch in einer kleinen Umhausung, in der sie kontinuierlich von einem Stickstoffstrom mit definierter relativer Feuchte umströmt werden (grüne Pfeile). Die Feuchtigkeit wird eingestellt, indem mit Wasserdampf gesättigter Stickstoff (100% r.F. bei eingestellter Temperatur, blauer Pfeil) mit trockenem Stickstoff (schwarzer Pfeil) vermischt wird und sowohl in Proben- als auch Referenzkammer geleitet wird. Typischerweise wird die Einstellung der relativen Feuchte mit Hilfe eines Taupunktspiegels kontrolliert. Die Wasseraufnahme der zuvor vollständig getrockneten Probe wird von der Waage erfasst und online auf den zugehörigen Messrechner übertragen. Bei gleichzeitiger Steuerung und Erfassung von wichtigen Kriterien wie z.B. Temperatur, relative Feuchte oder Massenfluss der feuchten Luft kann die Equilibrierung bis zur Massenkonstanz direkt mitverfolgt werden. Die Primärdaten geben entweder die Gewichtszunahme der Probe in Abhängigkeit der relativen Feuchte, oder die relative Massenänderung bezogen auf das Trockengewicht an. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, während der Messung über eine Kamera Bilder von der Probe aufzuzeichnen und deren physikalisch-chemische Veränderung zu verfolgen. Des Weiteren ist bei manchen Geräten die Option vorhanden, über ein IR- oder Raman-Modul feuchteabhängige Messungen durchzuführen (18) (76).

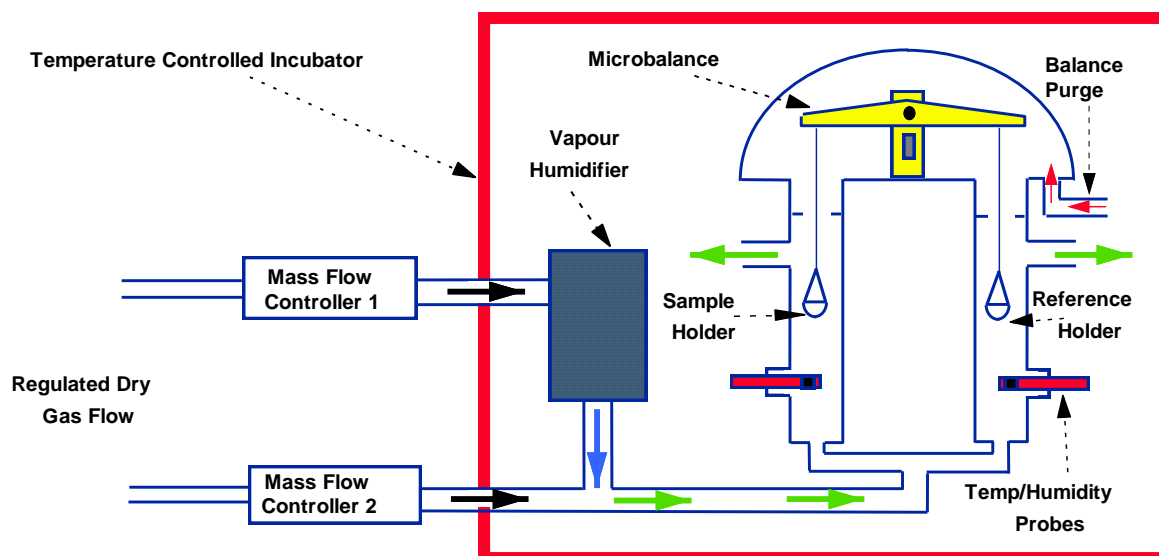


Abb. 3.5 Schemazeichnung zum Funktionsprinzip einer DVS-Anlage (77)

Salzvalidierung

In regelmäßigen Zeitabständen bzw. vor und nach längeren Messungen an Tabletten, Kapseln, großvolumigen oder eher lipophilen Formulierungen ist es notwendig, die Feuchteinstellung der Apparatur mittels einer Salzvalidierung zu kontrollieren. Dazu werden bei der gewünschten Messtemperatur drei verschiedene Salze ausgewählt, deren Deliqueszenzpunkte einen möglichst breiten Feuchtebereich abdecken. Stimmen die erhaltenen Messwerte mit den Literaturangaben überein, so ist sichergestellt, dass die in diesem Zeitraum durchgeführten Sorptionsmessungen zuverlässige Ergebnisse liefern (18).

Umgang mit Elektrostatik

Zur Aufnahme der Proben können entweder Quarzglas- oder Metallschälchen gewählt werden. Sie werden vor Beginn der Messung mit Wasser mechanisch gereinigt, mit Ethanol oder Isopropanol gespült und an der Luft getrocknet. Ein Trockenreiben des Schälchens muss vermieden werden, ebenso mechanische Reibung bei Anbringung der Probe, da eine elektrostatische Aufladung nur mit zusätzlichem Aufwand vor Start der Messung wieder entfernt werden kann. Dies ist durch eine Kombination verschiedener Methoden möglich, wie der Nutzung eines geerdeten Metallarmbandes oder einer Antistatik-Bodenmatte, durch Bürsten von Schälchen und Probe mit einer Antistatik-Bürste, der Verwendung eines Deionisators und durch Einstellung eines kurzen Feuchteschrittes vor dem Start der eigentlichen Messung. Dafür kann zunächst am leeren Schälchen für etwa 5 min eine hohe relative Feuchte von z.B. 90-95% r.F./ 25°C angelegt werden, sodass die Ladungen über die feuchte Luft abfließen. Ist nach Anbringen der Probe trotz Berücksichtigung aller anderen genannten Maßnahmen noch Elektrostatik vorhanden, kann auch hier kurzfristig für wenige Minuten ein höherer Feuchtwert eingestellt werden. Im Vorfeld ist jedoch zu ermitteln, wie empfindlich die Formulierung auf Feuchte reagiert (18) (78).

Vorbereitung der Messung

Für Pulverproben wird am Besten ein Metallschälchen mit flachem Boden verwendet, sodass die Probe möglichst gleichmäßig mit geringer Schichtdicke aufgebracht werden kann. Für feste, kompakte Darreichungsformen wie z.B. Tabletten oder Kapseln, wird vorzugsweise ein Metallschälchen mit Siebboden gewählt. Dadurch kann der aufsteigende Gasstrom in der Messkammer die Probe gleichmäßiger umspülen.

Tabletten werden in ihrer Gesamtheit gemessen, insbesondere um die *Sorptionskinetik* korrekt zu erfassen, welche speziell durch die Oberfläche bestimmt wird (Coating, Verdichtung durch Tablettieren). Durch Zerkleinerungsvorgänge wie einfaches Zerbrechen, Mahlen oder Mörsern würden sich Sorptionskapazität und vor allem Sorptionskinetik ändern, sodass kein gesicherter Rückschluss auf die Sorptionseigenschaften der Tablette selbst mehr möglich wäre. Zu bedenken ist, dass durch Zerkleinerungs-, insbesondere durch Mahlprozesse ein Energieeintrag in die Formulierung stattfindet, durch den z.B. amorphe Partikel oder Polymorphe entstehen können, deren Hygroskopizität und Löslichkeit sich von den in der Tablette vorliegenden Formen unterscheidet (41) (79).

Um einen sinnvollen Bezugspunkt für die Sorptionsmessung (d.h. korrekte Trockenmasse) zu schaffen, muss die Tablette zu Beginn vollständig getrocknet werden. Dies kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen. Es empfiehlt sich, das Produkt unter trockener Stickstoffatmosphäre in einer Glovebox oder in einem Exsikkator über Molekularsieb bzw. Silicagel vorzutrocknen, um das Erreichen der Massenkonstanz bei 0% r.F. in der Sorptionswaage zu verkürzen. Durch Einwirkung höherer Temperatur, z.B. durch Lagerung des Exsikkators in einem Trockenschrank, kann der Prozess zusätzlich beschleunigt werden. Wird die Formulierung anschließend in die Apparatur eingewogen, so muss zunächst eine Vortrocknung der Probe bei der gewünschten Messtemperatur folgen, bis die Massenkonstanz erreicht ist. Alternativ besteht die Möglichkeit, die Probe im DVS-Gerät selbst bei Temperaturen bis 200°C auszuheizen (18). Allerdings muss bei dieser Methode im Vorfeld der Messung die Temperaturempfindlichkeit von Wirk- und Hilfsstoffen sorgfältig überprüft werden, um einen Veränderungs- oder Zersetzungsprozess mit Auswirkung auf die Sorptionseigenschaften zu vermeiden. Im Anschluss an eine Trocknung durch Ausheizen ist insbesondere auf eine ausreichend lange 0% r.F.-Stufe bei der gewünschten Messtemperatur zu achten, da sich Produkt wie DVS-Sorptionswaage zunächst wieder thermisch equilibrieren müssen.

Durchführung der Messung

Zur Detektion der feuchteabhängigen Masse in hinreichender zeitlicher Auflösung wird der Abstand zwischen zwei Messpunkten (im Bereich 15 s bis unbegrenzt) je nach der Sorptionskinetik der Probe gewählt. Bei der anschließenden Sorptionsmessung sollte das Produkt bei jeder einzelnen Feuchtestufe möglichst Massenkonstanz erreichen, die entweder über ein Zeitkriterium (gegeben durch die thermische Relaxationszeit) oder ein vorher definiertes Steigungskriterium für die Massenänderung ($dm/dt \rightarrow 0$) festgelegt wird. Sobald dieses bei einer bestimmten Feuchtestufe erfüllt wird, gilt die Sorption dort als beendet und die Apparatur wechselt zur nächsten programmierten relative Feuchte (18). Bei sehr langen Relaxationszeiten bzw. mit endlicher Genauigkeit erfülltem Relaxationskriterium ($dm/dt \geq 0$) können die Kurvenverläufe bei Kenntnis des Sorptionsmechanismus zusätzlich mit hinreichender Genauigkeit numerisch angepaßt werden, um rechnerisch den Endwert der Sorptionsstufe im thermischen Gleichgewicht bei der jeweiligen Feuchtestufe zu erhalten. Bei Verwendung des Zeitkriteriums muss die

benötigte Zeitdauer, d.h. die thermische Relaxationszeit für den Sorptionsprozess der Probe, für die entsprechende Sorptionsstufe bereits bekannt sein, oder sie wird während der Messung manuell nachgestellt. Die Einstellung eines Steigungskriteriums erfordert dagegen mehr Erfahrung mit DVS-Messungen. Zum einen müssen die Systemeigenschaften des Gerätes selbst bekannt sein, wie z.B. Messstabilität, Drifts der Apparatur bei Langzeitmessungen über mehrere Wochen, periodische Schwankungen oder die Übertragung von Bodenschwingungen auf das Gerät, da sie sich direkt auf die Änderung des dm/dt -Wertes auswirken können. Des Weiteren ist zu bedenken, dass der Quotient dm/dt eine prozentuale Angabe darstellt, die sich auf die Einwaage des Produktes bezieht. Folglich muss das Kriterium auf die aktuelle Probenmenge jeweils neu abgestimmt werden, wenn an verschiedenen Proben dieselbe Messqualität hinsichtlich der Einstellung eines konstanten Endwertes erzielt werden soll. Darüberhinaus sind Substanzen und Formulierungen bekannt, bei denen bedingt durch eine feuchteabhängige Veränderung von Sorptionsprozessen die einzelnen Sorptionsstufen keine Selbstähnlichkeit mehr aufweisen und dadurch extrem unterschiedliche Zeitspannen bis zum Erreichen der Massenkonstanz benötigen. Die Beschreibung trifft insbesondere auf Hydratbildner und Substanzen mit sehr starker Gewichtszunahme bei hohen relativen Feuchten (z.B. Quell- und Sprengmittel) zu. Aus den genannten Gründen ist keine pauschale Einstellung eines einheitlichen dm/dt -Kriteriums über den gesamten Feuchtebereich eines Sorptionsexperiments möglich. Vielmehr müssen Zeit- und Steigungskriterien geeignet kombiniert werden oder direkt in die laufende Datenaufzeichnung eingegriffen werden, um Messzeiten für jedes Material individuell zu optimieren. Ist das Sorptionsverhalten einer Probe noch völlig unbekannt, so ist es vorteilhaft, zunächst scharfe Kriterien zu programmieren, um zeitaufwändige Wiederholungsmessungen zu vermeiden.

Datenauswertung

Die Rohdaten einer DVS Sorptionsmessung (sog. Sorptionskurve) bestehen aus der Aufzeichnung der Masse in Abhängigkeit von Zeit, relativer Feuchte und Temperatur. Zur Auswertung werden sie graphisch aufgetragen und auf einen stetigen Verlauf hin überprüft. Eventuell auftretende Sprünge in den Kurven, die vor allem bei Langzeitmessungen durch Artefakte (s.o.) vorkommen können, werden manuell angeglichen. Aus den Rohdaten wird anschließend die prozentuale Massenänderung ermittelt, die auf das Trockengewicht bei der 0% r.F.-Stufe bezogen wird. Daher ist eine sorgfältige Trocknung der Probe und eine ausreichende Equilibrierung auf die Messtemperatur Grundvoraussetzung für eine korrekte Berechnung. Aus der Sorptionskurve werden am Ende jeder Sorptions- bzw. Desorptionsstufe die Massewerte im thermisch relaxierten Zustand entnommen. Diese feuchteabhängigen Massenwerte stellen die Sorptionsisotherme des Sorbens für das entsprechende Sorptiv dar (hier $\Delta m/m_0$ gegen die relative Feuchte [%] bei T [°C]) (76). Auch hier gilt, dass nur anhand einer vollständig relaxierten Probe bei jeder Feuchtestufe die Generierung einer korrekten Sorptionsisotherme möglich ist, die als zuverlässige Datengrundlage für weiterführende Berechnungen verwendet werden kann. Falls extern durchgeführte Vergleichsmessungen herangezogen werden, ist daher immer die Untersuchung der Rohdaten empfehlenswert, um die vollständige Trocknung der Probe sowie die Massenkonstanz der einzelnen Feuchteschritte überprüfen zu können, da anhand der reinen Sorptionskurven keine Rückschlüsse auf die vollständig erfolgte Relaxation der Probe mehr möglich sind.

Darüberhinaus kann anhand einer DVS-Messung mit einigem Aufwand die Permeationsrate für ein untersuchtes Material bei der gewählten relativen Feuchte berechnet werden.

Die dazu benötigten Werte für den Diffusionskoeffizienten (D_w) und die Löslichkeit (S) können direkt aus dem Sorptionsverlauf entnommen werden (vgl. Formel 2.4). Der Diffusionskoeffizient wird aus der durchschnittlichen Steigung am Wendepunkt des Graphen ermittelt, während die Löslichkeit mit der prozentualen Sorptionskapazität nach Erreichen der Massenkonzanz in einer Feuchtestufe gleichzusetzen ist (76). Das besondere an diesem Verfahren ist, dass prinzipiell D , S , und daher auch P feuchteabhängig sein können, so dass hiermit eine etwaige Feuchteabhängigkeit aller drei Materialeigenschaften einzeln identifiziert und untersucht werden kann.

Bewertung von Sorptionsdaten

Die Sorptionsstufen einer Substanz oder einer Formulierung zeigen in der Sorptionskinetik in der Regel selbstähnliches Verhalten. Sofern massive Abweichungen davon auftreten, deutet dies einen Veränderungsprozess oder Phasenübergang im Material an, beispielsweise eine Hydratbildung oder einen amorph-kristallinen Übergang, Quellung, etc.

Bei der Bildung eines Hydrates zeigt die entsprechende Feuchtestufe keinen typisch Langmuir'schen Verlauf, vgl. Abb. 2.6/ Fall I, sondern ein sigmoidales Aussehen, vergleichbar mit dem Sorptionszyklus in Fall II oder IV derselben Graphik. Bei dieser für die Probe charakteristischen relativen Feuchte wird im Gegensatz zu anderen Sorptionsstufen eine vielfache Menge an Feuchtigkeit aufgenommen. Außerdem benötigt dieser Prozess ein Vielfaches an Zeit bis zum Erreichen der Massenkonzanz. In der Sorptionsisotherme selbst ist eine Hydratbildung daran zu erkennen, dass in deren Verlauf ein plötzlicher starker Anstieg bzw. Abfall der prozentualen Massenänderung bei ganz bestimmten relativen Feuchten auftritt. Die sich dabei ausbildende Hysterese zwischen Sorptions- und Desorptionszyklus der Isotherme ist charakteristisch ausgeprägt. Abb. 3.6 zeigt die Sorptionsisothermen verschiedener Hydratbildner aus dem Bereich der Hilfs- und Wirkstoffe.

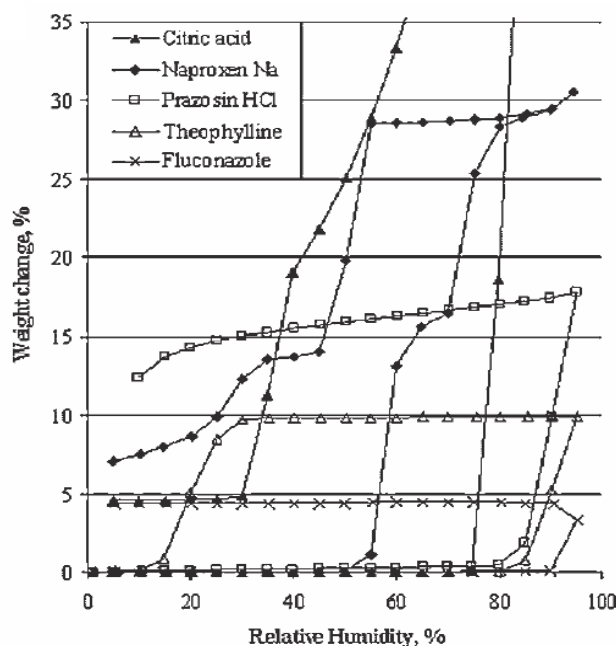


Abb. 3.6 Sorptionsisothermen verschiedener Hydratbildner mit charakteristischem Sorptionsverhalten. Die starke Wasseraufnahme innerhalb eines sehr schmalen Feuchtebereichs ist ein verlässliches Indiz für das Vorliegen eines Hydrates (42).

Feuchteinduzierte Übergänge vom amorphen in den (teil)kristallinen Zustand können in der Sorptionskurve dadurch erkannt werden, dass eine anfängliche Feuchtaufnahme (Abb. 3.7/ Verlauf B→C) gefolgt ist von einer plötzlichen Wasserabgabe (C→D) mit anschließender Stabilisierung der Masse auf einem niedrigeren Niveau (D) (80). Dieser Vorgang tritt üblicherweise bei höheren relativen Feuchten auf, da Wasser oft als Weichmacher wirkt, der die Molekülbeweglichkeit erhöht und die Glasübergangstemperatur absenkt. Dadurch werden Rekristallisationsprozesse auch bei niedrigeren Temperaturen ermöglicht (79) (81).

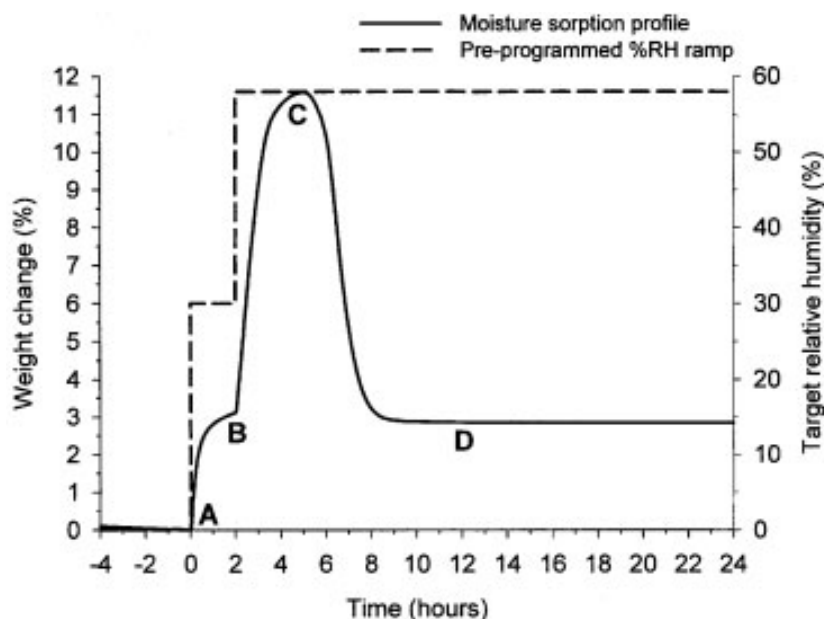


Abb. 3.7 Übergang von amorpher, sprühtrockneter Laktose in den kristallinen Zustand. Im Fall A und B liegen vollständig getrocknete bzw. bei 30% r.F./ 25°C konditionierte amorphe Laktose vor. Bei einem höheren Feuchteangebot von 60% r.F./25°C tritt die Rekristallisation ein (C), bei der aufgrund der dichteren Packung im Vergleich zur amorphen Struktur Wasser abgegeben wird (C→D). Die Masse der rekristallisierten Laktose stabilisiert sich auf dem Niveau D. (80).

Wird nach einer Messung lediglich die Sorptionsisotherme bei der Auswertung betrachtet, so ist es möglich, dass der Übergang vom amorphen in den kristallinen Zustand unerkant bleibt, da ausschließlich die Endwerte jeder Feuchtestufe in die graphische Darstellung einfließen. In dem in Abb. 3.7 gezeigten Beispiel wären dies die Gleichgewichtsmasse nach dem Sorptionszyklus B bzw. diejenige nach D, nicht jedoch das sehr auffällige Sorptionsverhalten in C. Um ein sehr charakteristisches Sorptionsverhalten, wie die hier beispielsweise angeführte Rekristallisation (zwischen C und D) identifizieren zu können, muss daher die gesamte Sorptionskurve betrachtet werden. Wird nach einer Rekristallisation der Probe ein erneuter Sorptionszyklus durchlaufen, unterscheidet sich dieser möglicherweise deutlich vom ursprünglichen Sorptionsverhalten im ersten Zyklus. Dies liegt darin begründet, dass amorphe Substanzen im Normalfall eine höhere Sorptionskapazität besitzen als in ihrer kristallinen Modifikation. Bei einem Vergleich der Sorptionsisothermen beider Messzyklen wird der Phasenübergang ebenfalls erkennbar.

Hysteresen zwischen Sorptions- und Desorptionszyklus ohne scharfkantige Ausprägung (wie sie z.B. bei den Hydraten zu beobachten ist), deuten oftmals auf eine poröse oder

kapillare Struktur des Materials hin (77). In solchen Fällen kommt die Ausbildung der Hysterese dadurch zustande, dass für die Abgabe des Wassers ein höherer Energiebedarf erforderlich ist als für die Wasseraufnahme, da zusätzlich die kapillaren Haftkräfte überwunden werden müssen. Bleibt die Temperatur konstant, so kann das Kapillarwasser erst bei Anliegen eines größeren Feuchtegradienten, also bei geringerer Umgebungsfeuchte, verdunsten. Folglich verbleibt im Desorptionszyklus bei den entsprechenden relativen Feuchten mehr Wasser im Material als zuvor während der Sorption aufgenommen wurde.

Insgesamt können aus dem Verlauf der Sorptionsisotherme Informationen über den Sorptionsmechanismus selbst gewonnen werden. Wird die sich evtl. ausbildende Hysterese zusätzlich mit in die Betrachtung einbezogen, lässt sich daraus der in der Probe vorliegende Größenbereich der Poren abschätzen (49) (50). In Kapitel 2.3.1 sind detailliertere Hinweise zur Interpretation der verschiedenen Isothermentypen zu finden.

Werden Ergebnisse aus DVS-Messungen mit Werten von Proben verglichen, die über gesättigten Salzlösungen im Exsikkator gelagert waren, so stimmen sie hinsichtlich ihrer Sorptionskinetik mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht überein. Dies ist damit zu erklären, dass die Probe in der Sorptionswaage ständig mit feuchtem Gas umströmt wird (dynamisches Messverfahren), während im Exsikkator keine Luftumwälzung stattfindet und sich evtl. eine Schichtung der feuchten Luft ausbilden kann (statisches Verfahren). Wird die Feuchtigkeit nicht optimal zum Probegut transportiert, stellt sich die Massenkonstanz erst zu einem späteren Zeitpunkt ein.

3.2.2 Micro-Gaschromatographie-Messungen (μ -GC-Messungen)

Die Mikrogaschromatographie ist eine analytische Messmethode, mit der es möglich ist, sehr kleine Gasvolumina zwischen 50 und 100 μ l in weniger als 90 s auf ihre Bestandteile hin zu untersuchen. Neben organischen volatilen Molekülen kann auch Wasserdampf detektiert und quantitativ erfasst werden (34). Für die hier durchgeführten Analysen wird eine Mikro-GC 3000A der Firma Agilent verwendet und die Daten mit der dazugehörigen Messsoftware ausgewertet.

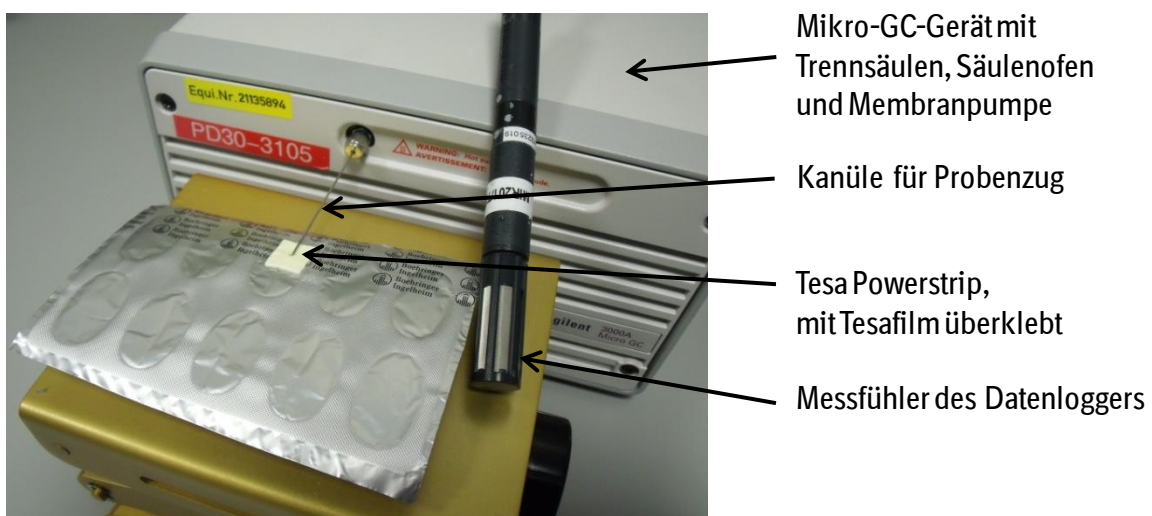


Abb. 3.8 Messaufbau an der Mikro-Gaschromatographie mit angestochenem Blister und Messfühler zum Datenlogger

Abb. 3.8 zeigt das Gerät mit dem vorbereiteten Blister, bei dem eine Kavität mit einem Septum aus Tesa und Tesa Powerstrip versehen wurde. Zur Messung der relativen Feuchte im Inneren der Blisterkavität wird der Napf mit der Kanüle durch das Septum hindurch angestochen und anschließend die Messung gestartet. Zusätzlich wird eine kontinuierliche Aufzeichnung der umgebenden Temperaturbedingungen mit Hilfe eines Messfühlers erforderlich, da sich die verwendete Mikro-GC-Apparatur nicht in einer Umgebung mit konstantem Klima befindet. Der Fühler wird in unmittelbarer Nähe der Probe platziert, um möglichst genau die Temperatur zu erfassen, welche direkt auf den Blister einwirkt.

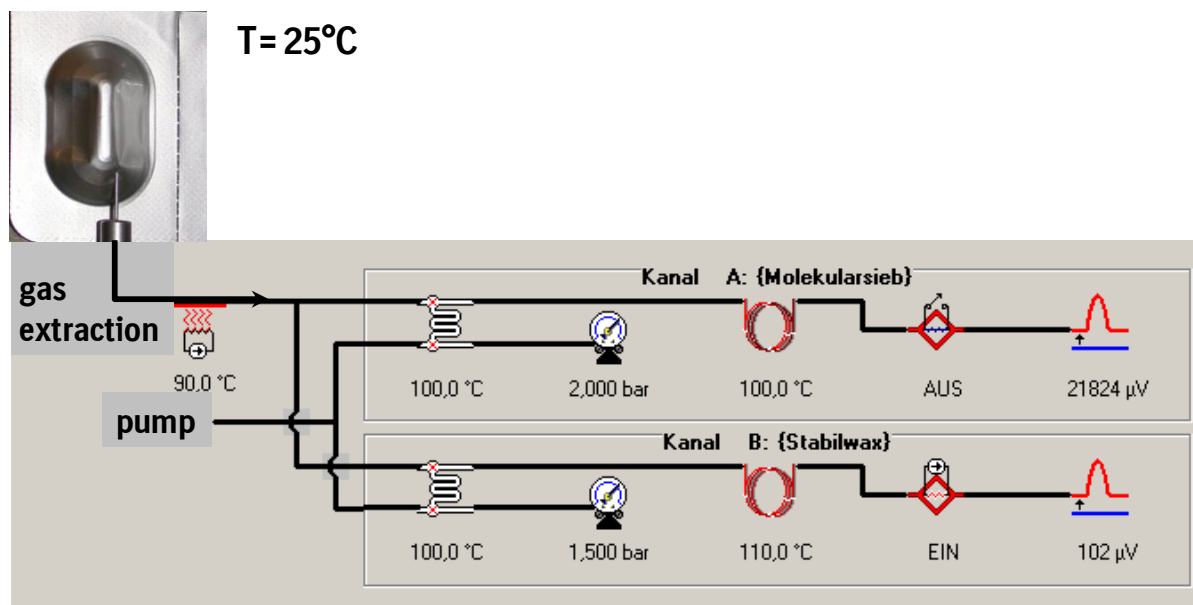


Abb. 3.9 Schematischer Aufbau der Mikro-GC Apparatur (zeigt *nicht* die Einstellungen der hier verwendeten Messmethode). In der oberen Hälfte befindet sich die Säule mit Molekularsieb, mit der Sauerstoff und Stickstoff aufgetrennt werden kann. In der unteren Hälfte ist die Stabilwax-Säule zu sehen, die für die Detektion von Wasserdampf geeignet ist. (Bildquelle: (52))

Abb. 3.9 zeigt den schematischen Aufbau im Inneren der μGC Apparatur. Das Gerät enthält zwei Trennsäulen in separaten Modulen, deren Temperatur jeweils durch einen Säulenofen konstant gehalten wird. Eine Säule, hier im oberen Modul der Graphik dargestellt, ist mit Molekularsieb gefüllt und dient zur Auftrennung von Sauerstoff und Stickstoff. Die zweite Säule im unteren Modul ist mit Stabilwax gefüllt und wird zur quantitativen Bestimmung des Wassergehalts in den Proben eingesetzt. Im Unterschied zu herkömmlichen Gaschromatographen wird das zu analysierende Gas nicht aktiv injiziert, sondern mit Hilfe einer Membranpumpe über die Kanüle angesaugt und dabei auf $90\text{-}100^\circ\text{C}$ erhitzt. Anschließend wird das Gas zu einem beheizten Injektor transportiert, der bei der hier angewandten Messmethode für die Molekularsieb-Säule und die Stabilwaxsäule auf unterschiedliche Temperaturen eingestellt war (23). Der Injektor selbst wird von einem Trägergas durchströmt, in diesem Fall von Helium, wodurch die aus der Blisterkavität angesaugte Gasprobe schließlich auf die Säulen gespült und chromatographisch aufgetrennt wird. Die quantitative Erfassung der einzelnen Eluenten

erfolgt bei dem verwendeten Gerät mit einem Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD). Der Probenstrom wird dazu in der Messkammer des Detektors über eine Heizwendel geleitet, wohingegen derselbe Vorgang in der Referenzkammer mit reinem Helium durchgeführt wird. Helium besitzt eine besonders hohe Wärmeleitfähigkeit, sodass die im Probenstrom enthaltenen Wassermoleküle mit geringerer spezifischer Wärmeleitfähigkeit gut detektiert werden können. Durch den geringeren Wärmetransport in der Messkammer bei Anwesenheit von Wassermolekülen steigt die Temperatur der Heizwendel an, und damit auch ihr elektrischer Widerstand. Demzufolge besteht zwischen dem Wassergehalt in der Probe und dem elektrischen Widerstand eine proportionale Abhängigkeit. Die Differenz des elektrischen Widerstands zwischen Mess- und Referenzkammer wird als Messsignal erfasst und von der Software in Form eines Chromatogramms dargestellt. Die jeweiligen Wasserpeaks, die über ihre charakteristische Retentionszeit identifiziert werden können, werden integriert, gegen eine Kalibriergerade ausgewertet und daraus die Wassermenge bzw. relativen Feuchte ermittelt (23).

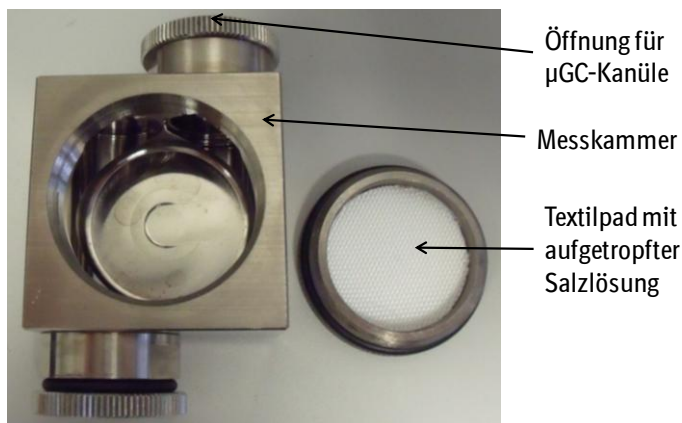


Abb. 3.10 Probenkammer zur Messung der Kalibrierlösungen

Die Kalibriergerade muss am selben Tag wie die Messungen an den Proben durchgeführt werden, sodass die Datenaufzeichnung möglichst unter denselben Temperatur- und Gerätebedingungen erfolgt. Hierzu werden mindestens drei Messzellen vorbereitet, in denen sich mit Hilfe von Salzlösungen (handelsübliche Feuchtenormale) unterschiedliche relative Feuchten einstellen, die möglichst den gesamten Feuchtebereich der zu messenden Proben abdecken. Dazu wird eine vollständige Ampullenfüllung einer vorgefertigten Kalibrierlösung auf je ein Textilpad aufgetropft, das sich im Deckel der Messkammer befindet (Abb. 3.10). Nach dem Aufschrauben des Deckels und dem Abkleben der Kanülenöffnung mit Tesa ist eine Wartezeit von etwa 45 bis 60 Minuten notwendig, bis sich die gewünschte Gleichgewichtsfeuchte in der Zelle einstellt. Zur Messung wird die Kanüle durch die abgedichtete Öffnung in die Probenkammer eingestochen und aus 10 Messungen der Mittelwert bestimmt. Aus den Endergebnissen der einzelnen Feuchteammern wird eine Kalibriergerade berechnet (82).

Für die Bestimmung der relativen Feuchte im Blister werden jeweils drei Kavitäten einer Blisterkarte mit einem Stück Tesa-Powerstrip versehen und zusätzlich mit Tesafilm überklebt, um ein Einstichseptum zu schaffen. Die präparierte Stelle wird mit der Probenkanüle angestochen und bei einer Pumpzeit von einer Sekunde ein Luftvolumen von ca. 200µl entnommen. Wegen des geringen Probenvolumens ist es möglich, eine

Dreifachbestimmung an einem Napf vorzunehmen. Anhand der Kalibriergerade können die Peakflächen auf die entsprechende Wassermenge bzw. auf die relative Feuchte umgerechnet werden. Da hierfür die Temperatur ausschlaggebend ist, sind die erhaltenen Ergebnisse stets im Zusammenhang mit den aufgezeichneten Temperaturwerten zu betrachten (23) (83) (84).

3.2.3 Permeationsmessungen mit einem Mocon-Gerät

Die Mocon-Messungen dienen zur direkten Bestimmung der Permeationskoeffizienten verschiedener Verpackungsmaterialien (51) (85), d.h. es wird der Feuchtedurchtritt durch ein untersuchtes Packmittel (meist Kunststofffolien) pro Zeiteinheit gemessen. Die beiden Begriffe Permeationskoeffizient und Permeationsrate wurden bereits in Kapitel 2.3.2 definiert. Das im Labor PP2 verwendete Gerät besitzt zwei Messeinheiten, die parallel betrieben werden können. Speziell bei diesem Modell sind Messungen bei Temperaturen zwischen 5 und 50°C möglich, sowie bei rel. Feuchten zwischen ~35 und 90% r.F. und bei einer Sättigungsfeuchte von 100%. Die Datenerfassung und Auswertung im Gerät erfolgt mit einer implizierten Software.

Da sämtliche Messungen, die als Datenbasis in vorliegende Arbeit eingingen, nicht selbst durchgeführt wurden, soll an dieser Stelle lediglich das zugrunde liegende Messprinzip erläutert werden (86). Bezüglich Detektion und Auswertung der Rohdaten wird nicht genauer ins Detail gegangen.

In Abb. 3.11 ist das Prinzip der Messmethode schematisch dargestellt. Das zu untersuchende Verpackungsmaterial, z.B. eine Folie, wird als Membran (blaue Linie) zwischen dem feuchten und dem mit trockenem Stickstoff gespülten Bereich (blau bzw. gelb gekennzeichnet) angebracht (51). Der dafür verwendete Probenhalter ist in Abb. 3.12 dargestellt. Die Probe wird über die Öffnung mit dem schwarzen Dichtungsring gelegt. Anschließend werden die überstehenden Ränder mit Hochvakuumfett auf der Metalloberfläche fixiert und dadurch abdichtet. Somit wird seitlicher Austausch von Feuchtigkeit verhindert und sichergestellt, dass ausschließlich die Permeation durch die Probe detektiert wird. Zur Bereitstellung eines Feuchtegradienten von 100% wird das gelbe Schwämmchen mit Wasser getränkt und in die Halterung eingebracht. Das dünne Drahtnetz soll eine Berührung mit der Probe und damit eine Benetzung verhindern, da bei direktem Kontakt mit Wasser z.B. durch Quellvorgänge andere Permeationseigenschaften resultieren als bei Angebot von reinem Wasserdampf. Soll das Permeationsverhalten bei einem geringeren anliegenden Feuchtegradienten zwischen ~ 35 und ~90% r.F./ 25°C gemessen werden, so wird das Schwämmchen entfernt und stattdessen durch den Raum unterhalb der Probe ein feuchter Stickstoffstrom geleitet, wie in Abb. 3.11 eingezeichnet. Die verschiedenen rel. Feuchten können dadurch erzeugt werden, dass ein bestimmter Stickstoffpartialdruck über einem Wasserreservoir eingestellt wird (51). Auf dieses Prinzip wird in einem separaten Kapitel (3.1.4) genauer eingegangen, da es bei der IR-Apparatur ebenfalls zum Einsatz kommt.

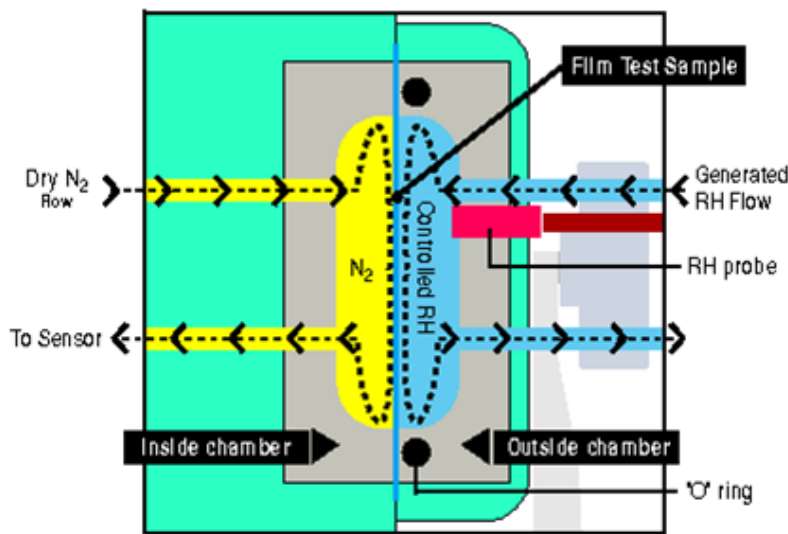


Abb. 3.11 Messprinzip des Mocon-Permeationsmessgeräts. (51)

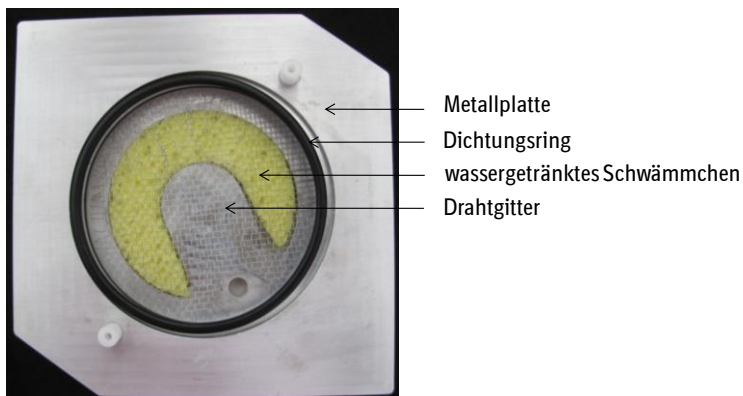


Abb. 3.12 Probenhalter im Mocon-Permeationsmessgerät. Durch ein wassergetränktes Schwämmchen (gelb) kann ein Feuchtegradient von 100% bereitgestellt werden. (87)

Sobald die Wassermoleküle durch die Probe permeiert sind, werden sie auf der anderen Seite von einem trockenen Stickstoffstrom zum Detektor, einem IR-Sensor, transportiert. Der Feuchtegehalt im vorbeiströmenden Gas wird detektiert, und das Signal mit Hilfe der geräteinternen Messsoftware digitalisiert, ausgewertet und graphisch dargestellt. Abb. 3.13 zeigt einen typischen Messverlauf, bestehend aus einer sogenannten Einschwingphase (rot hervorgehoben) und sich stabilisierenden Werten (grün hervorgehoben). Während der Einschwingphase werden Wassermoleküle detektiert, die sich durch einen Probenwechsel in der Messkammer befinden und zunächst abdampfen müssen. Im anschließenden Bereich mit konstanten Messwerten wird aus einer bestimmten Zahl von Datenpunkten ein Mittelwert gebildet, der das Ergebnis der Messung darstellt.

Zur quantitativen Bestimmung der Permeation wird zunächst eine vom Hersteller zertifizierte Kalibrationsfolie bei einer definierten Temperatur gemessen und das Ergebnis des bekannten Permeationskoeffizienten der Kalibrierfolie zugeordnet. Für die

untersuchte Probenfolie kann anschließend per Dreisatz der zugehörige Permeationskoeffizient berechnet werden.

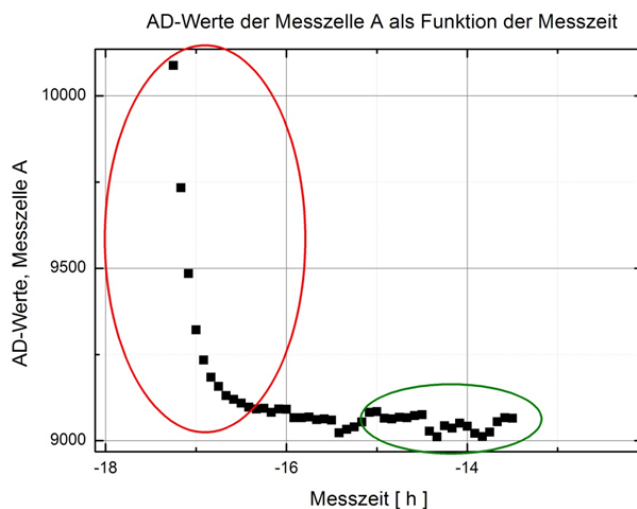


Abb. 3.13 Messverlauf der analog-digitalen Werte (AD-Werte) bei einer Permeationsmessung im Mocon-Gerät. Nach einer Einschwingphase (rot hervorgehoben) wird ein konstantes Plateau (grün hervorgehoben) erreicht, dessen Mittelwert das Messergebnis darstellt. (88)

Die mit dieser Methode ermittelten Permeationsraten für Blister aus unterschiedlichen Materialien, jedoch gleichem Blisterdesign (im folgenden als SynPD-Testblister bezeichnet), fließen in die späteren SynPD-Modellrechnungen zur Produktstabilität ein.

3.3 Herstellung, Charakterisierung und Lagerung der Hilfsstoff-, Placebo- und Trockenkompakttabletten

3.3.1 Eingesetztes Tablettiergut

Trockenkompaktat

Das für die Untersuchungen verwendete wirkstoffhaltige Trockenkompaktat wurde in der Formulierungsentwicklung am Standort Biberach hergestellt (89) und als tablettierfertige Endmischung an den Standort Ingelheim geliefert. Die Formulierung setzt sich aus einem Füllstoff, dem Zerfallsbeschleuniger Crospovidon, dem Stabilisator L-Arginin, dem Schmiermittel Magnesiumstearat sowie den beiden Wirkstoffen A und B zusammen. Die genaue quantitative Zusammensetzung der einzelnen Komponenten unterliegt der Geheimhaltung. Die aus dieser Trockenkompaktat-Endmischung hergestellten Tabletten, die selbst gepresst wurden, werden in der Arbeit durchgehend als „Trockenkompaktat-tabletten“ bezeichnet.

Zu Vergleichszwecken werden außerdem fertige Tablettenkerne untersucht, die im FE2 am Standort Biberach gepresst und freundlicherweise für die Versuche zur Verfügung gestellt wurden (89). Sie werden in der Arbeit als „Originaltabletten“ bezeichnet. Es sei darauf hingewiesen, dass diese Tablettenkerne aus einer Trockenkompaktatendmischung hergestellt wurden, die sich von der an den Standort Ingelheim gelieferten Mischung

hinsichtlich der quantitativen Zusammensetzung ihrer Einzelkomponenten leicht unterscheidet. Daher verlaufen die später in der Arbeit gezeigten DVS-Sorptionsisothermen der Trockenkompaktat- und Originaltabletten nicht völlig deckungsgleich.

Herstellung von Hilfsstoff- und Placebomischungen

Für grundlegende Versuche zur mechanischen Stabilität von Presslingen wird zunächst mit Pulvermischungen gearbeitet, die sich aus verschiedenen Hilfsstoffkomponenten zusammensetzen, die auch im wirkstoffhaltigen Trockenkompaktat enthalten sind. Diese Hilfsstoffmischungen bestehen z.B. aus Füllstoff und Crospovidon, oder aus Füllstoff und L-Arginin. Die daraus hergestellten Tabletten werden als „Hilfsstofftabletten“ oder „Hilfsstoffpresslinge“ bezeichnet.

Im weiteren Verlauf der Versuche wird zudem eine Placebomischung eingesetzt, die mit Ausnahme der beiden Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Bestandteile und deren Mengenverhältnisse analog zur Trockenkompaktat-Endmischung zusammengesetzt ist, die an den Standort Ingelheim geliefert wurde. Im Unterschied zur Trockenkompaktat-Endmischung wird die Placebomischung jedoch nicht kompaktiert, um den Herstellungsprozess der „Placebotabletten“ zunächst so einfach wie möglich zu gestalten. Erst bei Unabdingbarkeit sollte ein Kompaktierschritt in den Prozessablauf eingefügt werden. Es besteht die Hoffnung, dass die Placebo- und Trockenkompaktattabletten trotz der genannten Unterschiede vergleichbare physikalische Eigenschaften aufweisen, sodass aus den gewonnenen Daten das Verhalten des Verums abgeleitet werden kann.

Zu Herstellung der Hilfsstoff- und Placebomischungen werden alle Komponenten mit Ausnahme des Schmiermittels über ein Sieb mit einer Maschenweite von 144µm in das Mischbehältnis gesiebt, und für 8 min im Turbulamischer homogenisiert. Anschließend wird Magnesium-Stearat über dasselbe Sieb zugefügt und 2 min endgemischt.

3.3.2 Feuchtevorkonditionierung des Tablettierguts

Vor der Verpressung des Trockenkompaktats bzw. der selbst hergestellten Placebomischung wird jeweils ein Großteil des Tablettierguts feuchtevorkonditioniert. Der Zweck dieses Vorgehens ist stabilitätsbegründet und wird in Abschnitt 4.2 ausführlich diskutiert. Zur Konditionierung werden die Tablettiermischungen in dünner Schichtdicke in Petrischalen oder in anderen geeigneten Behältnissen ausgebracht, und über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen unter definierten Klimabedingungen (r.F. und T) entweder in einem Klimaschrank oder in einem Exsikkator über einer gesättigten Salzlösung eingelagert. Das Material wird dabei alle 1-2 Wochen umgewälzt, um eine schnelle und gleichmäßige Durchfeuchtung des Tablettierguts zu erzielen. Zur Überprüfung des Endpunktes der Konditionierung werden ca. 200 g Material zusammen mit einem kalibrierten Datenlogger in einen Aluminiumbeutel verpackt. Dieser wird bei 190°C versiegelt und bei 25°C im Klimaschrank für einige Tage gelagert. Dabei werden im Abstand von 10 min Temperatur und relative Feuchte aufgezeichnet. Nach Auslesen des Datenloggers wird anhand des Verlaufs der Feuchtekurve erkennbar, ob Pouch und Tablettiergut bereits equilibriert waren. Strebt die rel. Feuchte asymptotisch der Konditionierungsfeuchte zu, so kann davon ausgegangen werden, dass das Material vollständig durchkonditioniert und somit tablettierfertig ist.

Für die Offenlagerungsstudien an Trockenkompaktattabletten bei 25 und 40°C wird eine Feuchtevorkonditionierung des Tablettierguts bei 45% r.F./ 25°C gewählt. Die Rationale hierfür ergibt sich aus Ergebnissen der DVS-Messungen bei 25 und 40°C sowie aus

Teilergebnissen von Stabilitätsuntersuchungen an Placebomischungen. Details und Hintergründe hierzu sind vor allem im Kapitel 4.3.2 zu finden, sowie ergänzend in den Kapiteln 4.2.4 und 4.2.5. Nach der Konditionierungszeit wird der Trockenkompaktatendmischung ein Gewichtsanteil von 0,5% Magnesiumstearat beigelegt und im Turbulamischer homogenisiert, um ein Kleben des Tablettierguts am Oberstempel zu verhindern und einen reibungslosen Tablettiervorgang sicherzustellen.

3.3.3 Tablettierung

Die Tablettierung erfolgt an einer Exzenterpresse des Typs „Korsch EK 0“. Bei den Vorversuchen mit Hilfsstoff- und Placebomischungen wird ein biplaner facettierter Stempel mit 12 mm Durchmesser eingesetzt. Für die Konditionierungsversuche mit Trockenkompaktat (Verum) und die späteren Hauptversuche wird ein Drageestempel mit der Wölbung R8 und einem Durchmesser von 10 mm verwendet, um die Option für einen späteren Coatingprozess offenzuhalten. Das Sollgewicht der Tabletten wird analog zu den Originaltabletten auf 270 mg eingestellt. Es wird berücksichtigt, dass der Tablettierraum nicht klimatisierbar ist und somit stark schwankende Feuchte- und Temperaturbedingungen aufweisen kann. Um eine Umkonditionierung des Tablettierguts während des Pressvorgangs zu verhindern, wird der Füllschuh mit einem eigens dafür angefertigten Deckel verschlossen. Durch einen Korbeinschub am Deckel bietet sich zusätzlich die Möglichkeit, einen kleinen Datenlogger und/ oder feuchte-konditioniertes Silicagel im Füllschuh anzubringen, wodurch die Konditionierungsfeuchte lückenlos überwacht und aufrechterhalten werden kann.

Zum Test auf ausreichende Dichtigkeit des Deckels wird auf 40% r.F./ 25°C konditioniertes Tablettiergut in den Füllschuh gegeben und abgedeckt. Abb. 3.14 zeigt die Feuchteentwicklung im verbleibenden Luftraum über dem Pulverbett über Nacht bis zum nächsten Vormittag. Die ersten 1,5 bis 2 Stunden mit der ansteigenden blauen Feuchtekurve zeigen die Equilibrierungsphase des Luftvolumens, in der die relative Feuchte bis auf 39,5% r.F./ ~20°C ansteigt. Die Temperaturschwankung (rote Kurve) über Nacht scheint sich dagegen wenig auf den Feuchteverlauf auszuwirken. Anhand der Sorptionsisothermen des Materials bzw. über die Umrechnung mittels der Aktivierungsenergie könnte auch die rel. Feuchte des Tablettierguts bei Temperaturänderungen ermittelt werden. Aus diesem Ergebnis wiederum ließe sich ein exakter Wasserverlust für das Material im Vergleich zur Konditionierungsfeuchte bei 25°C berechnen. Da in diesem Versuch der Fokus lediglich auf der Konstanzhaltung der rel. Feuchte im Füllschuh lag, wurde die Berechnung nicht explizit durchgeführt. Die Graphik zeigt, dass die Abdeckung einen ausreichenden Schutz bietet, um die Konditionierungsfeuchte über einige Stunden aufrechtzuerhalten. Mit dieser einfachen Methode ist weitgehend sichergestellt, dass das Tablettiergut während der kurzen Zeitspanne des Verpressens praktisch keine Umkonditionierung erfährt.

Beim Einsatz von Silicagel ist zu bedenken, dass die Raumtemperatur möglichst wenig von 25°C abweichen sollte, da es sonst aufgrund der Temperaturabhängigkeit der Sorptionskapazitäten zu einer Umkonditionierung des Tablettierguts käme.

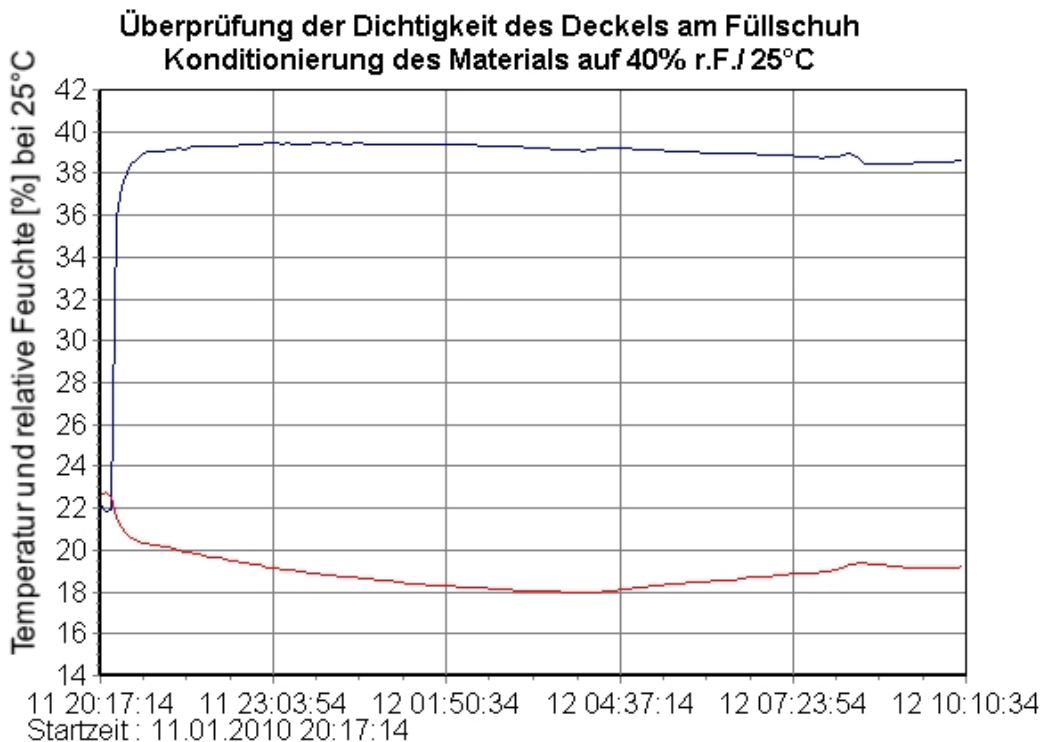


Abb. 3.14 Überprüfung der Dichtigkeit des Deckels für den Füllschuh. Da die Konditionierungsfeuchte (blaue Kurve) des eingefüllten Tablettierguts über den Zeitraum von ca. 12 h nahezu unverändert erhalten bleibt, erfüllt die Abdeckung ihren Zweck. Angaben auf der x-Achse: Tag (dd), Uhrzeit (hh:mm:ss). Die rote Kurve gibt die Temperatur zum jeweiligen Zeitpunkt an.

Der Pressvorgang wird mit der Gerätesoftware des Messrechners überwacht, wobei die Presskräfte von Ober- und Unterstempel, die Stempelwege und die dazugehörigen Zeiten erfasst werden. Der Fokus liegt dabei auf der Einhaltung gleichmäßiger Presskräfte, da die Parameter zur Tablettencharakterisierung wie Bruchkraft, Zerfall und Dissolution direkt davon beeinflusst werden. Diese Parameter bilden zudem die Datenbasis für die spätere SynPD-Rechnung und sind daher für die Güte der Rechensimulation entscheidend mitbestimmend.

Zur Auswahl einer geeigneten Presskraft werden vorab Presskraftreihen an der Tablettenpresse (Exzenterpresse vom Typ Korsch EKO) durchgeführt. Hierbei werden die Presskräfte ausgehend von einem niedrigen Wert von ca. 8 kN schrittweise erhöht und jeweils die dazugehörigen Bruchkräfte der Tabletten gemessen. Die Presskraft wird solange erhöht, bis entweder keine intakten Tabletten mehr aus der Presse ausgestoßen werden oder sich stark variierende Bruchkräfte ergeben (vgl. auch (6)). Abb. 3.15 zeigt die Datenauswertung von zwei Presskraftreihen, für die entweder Trockenkompaktat im Lieferzustand mit einer Feuchte von 36,8% r.F./ 25°C verpresst wurde, oder konditioniertes Material mit 45% r.F./ 25°C. Das nicht konditionierte Tablettiergut (schwarze Kurve) erreicht bei 12 – 12,5 kN bezüglich der Bruchkraft annähernd ein Plateau. Dieser Bereich ist für die Tablettierung optimal, da sich kleine Variationen in der Presskraft kaum auf die Härte des Produktes auswirken. Wird die Presskraft bis auf 13,5 kN weiter erhöht, so beginnen die gemessenen Bruchkräfte stark zu schwanken oder die Tabletten deckeln direkt beim Ausstoß aus der Matrize. Im Vergleich dazu lässt sich das

konditionierte Trockenkompaktat insgesamt härter verpressen und toleriert darüberhinaus höhere Presskräfte. Hier beginnen die Tabletten erst im Bereich von 16 kN zu deckeln. Ein günstiger Presskraftbereich ist zwischen ~12,5 und 14 kN zu finden. Aufgrund der angestrebten Option, Tabletten aus konditioniertem und nicht-konditioniertem Material zu einem späteren Zeitpunkt noch vergleichen zu können, werden dieselben Tablettierbedingungen gewählt. Die Sollpresskraft wird daher allgemein auf 12,5 kN festgelegt.

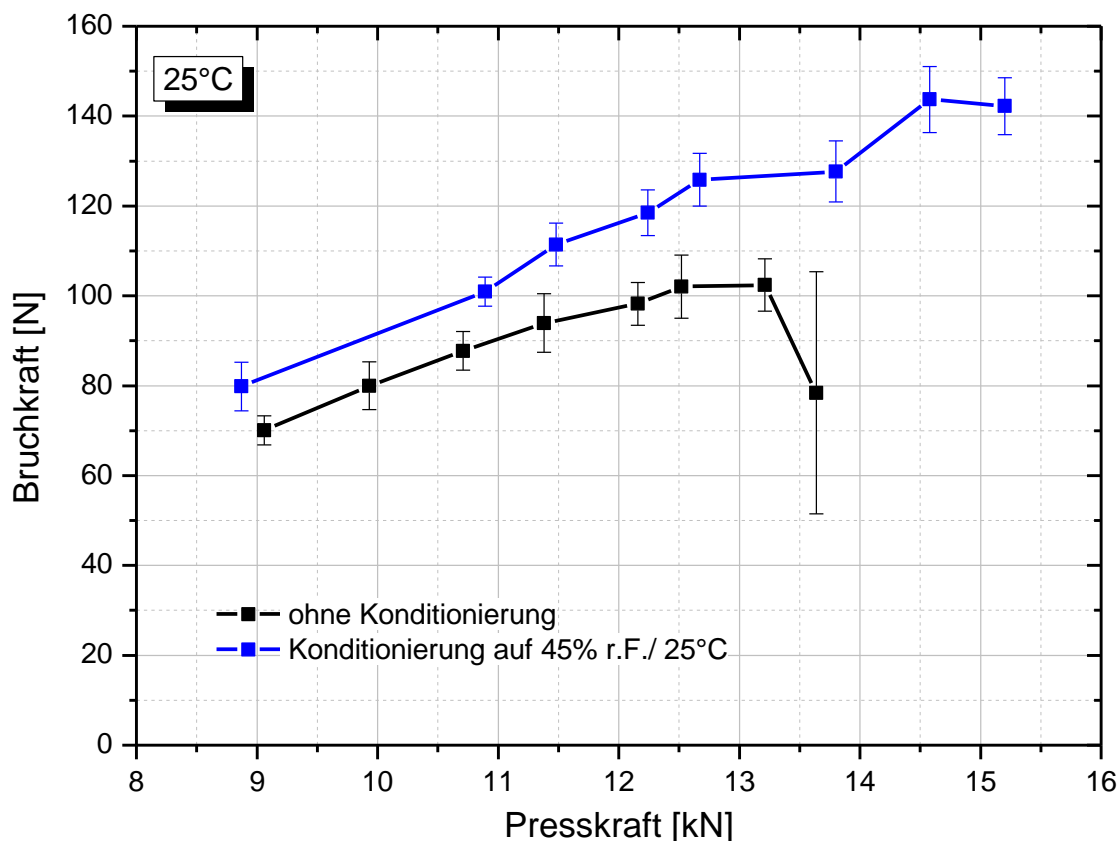


Abb. 3.15 Presskraftreihe bei Trockenkompaktat im Lieferzustand sowie nach Konditionierung auf 45% r.F./ 25°C. Wird nicht konditioniert (schwarze Kurve), so liegt die optimale Presskraft im Plateaubereich bei ca. 12 kN. Das konditionierte Material (blau) lässt sich insgesamt härter verpressen. Ab ca. 16 kN beginnen hier die Tabletten zu deckeln, sodass ein günstiger Presskraftbereich zwischen 12,5 und 14 kN identifiziert wurde.

3.3.4 Einlagerung

Nach der Herstellung werden die Tabletten für einen Tag zur Relaxierung in einem Klimaschrank bei 45% r.F./ 25°C gelagert. Literaturangaben zufolge (6) wird diese Zeitspanne typischerweise für den Abbau von Spannungen in den Tabletten benötigt, die durch den Tablettiervorgang verursacht wurden. Gleichzeitig kann sich die ursprüngliche Konditionierungsfeuchte von 45% r.F./ 25°C wieder einstellen, da trotz getroffener Vorkehrungen, wie z.B. die Abdeckung des Füllschuhs oder das zügige Umfüllen des fertigen Produkts in dichte Schraubgläser, ein Feuchtigkeitsverlust nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Nach dem Relaxationsschritt werden die Tabletten gemäß dem SynPD-Konzept (Vorgehen siehe Abschnitt 2.4.4) eingelagert. Die Lagerfeuchten bei 25°C werden anhand der Sorptionsisotherme der Tablette so gewählt, dass einerseits der gesamte, auch für In-use Bedingungen relevante Feuchtebereich abgedeckt ist und andererseits das Verhalten des Produktes an den kritischen Phasenübergängen zuverlässig erfasst wird (vgl. Abb. 4.28). Für 25°C ergibt sich demzufolge eine Einlagerung bei ~ 0%, 22%, 33%, 43%, 60% und 75% r.F. Zur Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Tabletten bietet sich eine Lagertemperatur von 40°C an, da für Stresstabilitäten ohnehin Bedingungen von 75% r.F./ 40°C gefordert werden. Die Lagerfeuchten betragen bei 40°C dem SynPD-Konzept entsprechend, also bei Einstellung desselben Wassergehaltes im Produkt wie bei 25°C (vgl. Abb. 4.29), ~0%, 32%, 42%, 49%, 60% und 72,5% rel. Feuchte.

Die Tabletten werden in möglichst kleinen Exsikkatoren über gesättigten Salzlösungen gelagert, die zugleich mit konditioniertem Silicagel bestückt sind. Diese Variante bietet den Vorteil, dass sich nach Öffnung des Exsikkators die Sollfeuchte schneller wieder einstellt. Für konstante und überwachte Temperaturbedingungen von 25 bzw. 40°C werden entweder Klimaschrank oder Klimaraum genutzt. Die relative Feuchte wird mit Hilfe von kalibrierten Datenloggern mit Display kontrolliert, die entweder mit in die Exsikkatoren gelegt werden, oder über einen Gummistopfen mit Durchführung für den Feuchtesensor direkt am Exsikkatorschliff angebracht werden. Auf diese Weise entfällt ein wiederholtes Öffnen zum Einbringen oder Auslesen des Datenloggers.

3.3.5 Verblisterung

Für die Verblisterung der Tabletten werden gewöhnliche BI-interne Standardblister verwendet. Die Bodenteile werden aus unterschiedlich wasserdampfdurchlässigen Folienmaterialien tiefgezogen, welche bekannte Permeationsraten besitzen. In dieser Arbeit werden entweder Blisterböden aus PVC, PVC-PVdC oder Aluminium eingesetzt, die nach dem Befüllen mit Tabletten jeweils mit einer 20µm dicken Aluminiumfolie versiegelt werden.

Die Tabletten werden nach eintägiger Ruhe- oder Alterungszeit bei 45% r.F./ 25°C in die Bodenteile gefüllt (vorgefertigt im Labor VE 2), und anschließend mit der Aluminium-Deckfolie an einem Rohrer-Gerät versiegelt. Die Siegelparameter wie z.B. Temperatur, Druck und Siegeldauer sind Standardeinstellungen für die verwendeten Blistermaterialien und wurden im Packaging Development Center (PDC) entwickelt. Ein Teil der PCV-Blister wird zusätzlich mit Trockenmittel eingepoucht. Dazu wird ein Dreirand-Siegelbeutel aus Aluminium (ca. 20cm x 20cm) mit jeweils einem PVC-Blister und 8 Päckchen Silicagel à 2 g befüllt. Das Trockenmittel ist aus später erläuterten Gründen auf eine rel. Feuchte von ~26% r.F./ 25°C vorkonditioniert. Der Aluminiumbeutel wird bei 190°C mit einem Standsiegelgerät verschlossen.

Alle Proben werden im Klimaschrank bei Sollbedingungen von 75% r.F./ 25°C eingelagert. Die tatsächlich vorliegende rel. Feuchte betrug nach Überprüfung mit Datenloggern 78,5% r.F./ 25°C. Diese ungewöhnlichen Lagerbedingungen wurden bewusst gewählt, um in der späteren Verpackungsstudie wegen des hohen Feuchtegradienten schnelle und eindeutige Ergebnisse zu erhalten.

3.3.6 Physikalisch-chemische Charakterisierung der Tabletten

Aufgrund des Vorgehens nach dem SynPD-Konzept werden in dynamisch gewählten Zeitabständen Proben gezogen und insbesondere bezüglich der Parameter Bruchkraft, Zerfalldauer und Dissolution analysiert, z.T. auch hinsichtlich des Gesamtgehaltes bzw. des Abbauproduktes von Wirkstoff B. Bei Vorversuchen mit Hilfsstoff- und Placebo-mischungen werden punktuell auch die Tablettendimensionen untersucht, sowie ausschließlich zu Kontrollzwecken die Friabilität.

Sämtliche Messungen werden am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Mainz durchgeführt, mit Ausnahme der HPLC-Analytik, die intern im Labor für Pharmazeutische Physik 2 erfolgt.

Tablettendimensionen

Für die Ermittlung der Tablettendimensionen wird ein Profilprojektor verwendet (Labor DVT). Der Vorteil gegenüber einer Schieblehre besteht darin, dass auch stark gequollene Tabletten ohne harte Oberfläche exakt und reproduzierbar gemessen werden können, da die mechanische Beanspruchung des Tablettenkerns entfällt. Zur Messung wird die Tablette auf den von unten beleuchteten Tisch gelegt/ gestellt und mit 20-facher Vergrößerung auf den Schirm projiziert. Anhand des Schattenbildes können Durchmesser, Steghöhe und Gesamtdicke auf 0,01 mm genau ermittelt werden.

Für jede Konditionierungsfeuchte werden jeweils 10 Einzeltabletten vermessen und die Werte gemittelt. Zur Berechnung des Tablettenvolumens bei bikonvexen Tabletten wird die Summe aus dem zentralen Zylindervolumen und dem Volumen eines oblaten Rotationsellipsoids gebildet. Das Gesamtvolumen der Tablette wird einerseits zur Beschreibung des Quellverhaltens benötigt und fließt andererseits in das Permeationsmodell zur Berechnung der Feuchteentwicklung in der Blisterkavität mit ein.

$$V_{\text{biconvexe Tablette}} = \frac{4}{3}\pi r^2 a + r^2 \pi h \quad (\text{Formel 3.1})$$

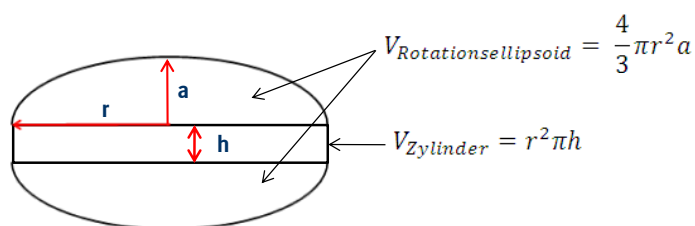


Abb. 3.16 Volumenberechnung bei bikonvexen Tabletten.

Bruchkraft

Zur Messung der Bruchkraft (F) wird ein kalibrierter Bruchkrafttester des Modells Schleuniger D6 mit automatischem Backenvortrieb verwendet. Von jeder Probe werden nach Arzneibuchvorschrift (90) jeweils 10 Tabletten analysiert und die radial gemessenen Bruchkraftwerte in [N] sowie Tablettendurchmesser in [mm] aufgezeichnet. Da die Tabletten eine runde drageegewölbte Form besitzen und weder eine Bruchkerbe noch

eine Prägung aufweisen, muss die Ausrichtung der Probe zwischen den Pressbacken nicht berücksichtigt werden.

Für die Datenauswertung und den Vergleich der Parameterentwicklung unter Feuchteinfluss wird weiterhin die Bruchkraft [N] verwendet. Strenggenommen müssten die Tabletten über ihre Druckfestigkeit (engl. „tensile strength“) σ_t [N/mm²] miteinander verglichen werden, da hier die Tablettendimensionen in der Berechnung mit berücksichtigt werden, die sich unter Einfluss der Lagerfeuchte leicht verändern (6). σ_t quantifiziert dabei die Kraft pro Tablettenfläche, bei der eine Tablette bricht, und trägt deshalb die Dimension eines Drucks. Für bikonvex gewölbte Tabletten wird die tensile strength mit Hilfe einer Formel ermittelt, die von Pitt et al. im Jahr 1988 empirisch ermittelt wurde (91).

$$\sigma_t = \frac{10F}{\pi D^2} \left(2,84 \frac{h}{D} - 0,126 \frac{h}{W} + 3,15 \frac{W}{D} + 0,01 \right)^{-1} \quad \text{(Formel 3.2)}$$

wobei:

- σ_t tensile strength
- F Kraft beim Bruch
- D Tablettendurchmesser
- h Gesamtdicke der Tablette
- W Dicke des zentralen Tablettenzylinders

Da sich die Tablettendimensionen in Abhängigkeit der relativen Feuchte nur wenig verändern, die Messung der in die Gleichung eingehenden Parameter sich jedoch als aufwändig und zeitintensiv erweist, wird unter Inkaufnahme eines geringen Fehlers auf die Umrechnung verzichtet. Aus diesem Grund sind in der Arbeit ausschließlich Bruchkraftangaben in [N] zu finden.

Friabilität

Bei einzelnen Vorversuchen, insbesondere zur Überprüfung auf ausreichende Presskraft, wird zusätzlich ein Friabilitätstest nach Arzneibuchvorschrift durchgeführt (90). Dazu werden 24 Tabletten mit einem Durchschnittsgewicht von 270 mg zunächst mit einem Pinsel entstaubt, gewogen, und anschließend mit 25 Umdrehungen pro Minute in der Trommel 100 mal rotiert. Nach erneutem Entstauben und Wiegen soll der Massenverlust bezogen auf das Eingangsgewicht maximal 1% betragen. Diese Anforderung wird bei der letztlich gewählten Presskraft von 12 – 12,5 kN für die Trockenkompakttabletten vollkommen erfüllt und daher im Ergebnisteil nicht nochmals zur Diskussion aufgegriffen.

Zerfalldauer

Die Zerfallsprüfung der uncoateden Tablettenkerne wird mit einem Gerät der Marke Pharmatest durchgeführt, bei dem die Endpunktbestimmung visuell erfolgen muss. Vorschriftsgemäß werden von jeder Probe jeweils 6 Tabletten im Prüfmedium Wasser bei 37°C untersucht (90), allerdings ohne Verwendung von Plexiglasdiscs. In 2 Punkten wird jedoch von den Arzneibuchangaben bewusst abgewichen und eine modifizierte

Messmethode angewandt. Zum einen erfolgt die Überprüfung auf Bestehen des Tests nicht generell nach 15 min, vielmehr wird der Endpunkt des Zerfalls für jede einzelne Tablette sekundengenau festgehalten. Zum anderen wird das Becherglas lediglich mit soviel Wasser befüllt (etwa 680ml), dass es am oberen Umkehrpunkt der Hubbewegung den Drahtboden gerade bedeckt und nicht mindestens 15 mm übersteht, wie im Arzneibuch vorgeschrieben ist. Dieses spezielle Vorgehen ist erforderlich, da die Prüfflüssigkeit gegen Testende stark eintrübt, sodass der Zeitpunkt des vollständigen Zerfalls nur dann visuell eindeutig festgestellt werden kann, wenn die letzten verbleibenden Tablettenbruchstücke bis an die Wasseroberfläche angehoben werden.

Der Vorteil der modifizierten Untersuchungsmethode liegt darin, dass im Vergleich zur Arzneibuchvorschrift präzisere Daten mit höherem Informationsgehalt erhoben werden. So lässt sich z.B. durch die sekundengenaue Erfassung des Zerfallsendes die Ausbildung von Tendenzen über die Lagerzeit hinweg bereits frühzeitig erkennen und der Einfluss von relativer Feuchte und Temperatur auf die einzelnen Proben exakter vergleichen. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass die Ergebnisse des Zerfallstests als Datenbasis für spätere SynPD-Rechnungen dienen und daher unmittelbar die Güte des modellierten Tablettenzerfalls mitbestimmen.

Dissolution

Die Freisetzungsversuche inklusive der dazugehörigen HPLC-Analytik erfolgen in Anlehnung an eine Prüfvorschrift, die in der Abteilung Analytical Development am Standort Biberach entwickelt wurde (92). In einigen Punkten werden die Methoden abgeändert und an vorhandene Gerätschaften und Apparaturen angepasst. Dies betrifft insbesondere verwendete Filtereinheiten, die Art des Probenzugs und die HPLC-Methode.

Die Freisetzungsversuche werden an einem Dissolutiontester der Firma Pharmatest am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie an der Universität Mainz durchgeführt. Das Gerät wird mit Blattrührern bestückt und vor Versuchsbeginn mit den dazugehörigen Abstandshaltern einjustiert. Jeder Vessel wird mit 900ml ml Freisetzungsmittel, einer KCl-haltigen Salzsäurelösung mit pH=2.0, befüllt und auf 37°C im Wasserbad equilibriert. Die Rührergeschwindigkeit beträgt 50 Umdrehungen pro Minute. Gemäß Arzneibuch (90) werden 6 Tabletten geprüft, die jedoch wegen manuellen Probenzugs abweichend von der Vorschrift im Abstand von 30 Sekunden in die Vessel gegeben werden. Nach 5, 10, 15, 30 und 45 min werden mit einer 5 ml-Einwegspritze 5ml Probe über einen 1µm Sinterfilter (Firma PharmaTest) an der Kanüle aufgezogen. Nach Abnehmen der Kanüle werden 1,4 ml der Flüssigkeit direkt in Braunglas HPLC-Vials gegeben und mit Schraubdeckeln verschlossen, die ein Silicon (weiß) – PTFE (rot) – Septum besitzen. Die restliche Probe wird in das Entnahmegefäß zurückgegeben und abschließend Spritze und Filter mit reinem Dissolutionmedium gespült. Das entnommene Volumen wird auf Grund der geringen Menge nicht ersetzt, sondern bei der Auswertung rechnerisch berücksichtigt.

Zur Analyse der Proben wird eine modulare HPLC-Anlage im Labor Pharmazeutische Physik II verwendet, die mit einem Injektorblock, einem Pipettierroboter, einem dualen Wellenlängendetektor (alle Abimed Gilson), einer gradientenfähigen Merck-Pumpe und einer Säulenheizung ausgestattet ist. Die Datenaufzeichnung erfolgt über eine BI- intern verwendete Messsoftware.

Die beiden Wirkstoffe A und B werden mit einer Fließmittelmischung aus 80% Phosphatpuffer (pH=3.0) und 20% Acetonitril (HPLC-grade) im beheizten Säulenofen über eine YMC ProC8-Säule aufgetrennt. Dementsprechend erfolgt die Detektion bei

zwei verschiedenen Wellenlängen, wobei zeitlich mittig zwischen den Peaks eine Wellenlängenschaltung durchgeführt wird. Die verwendete HPLC-Methode bietet darüberhinaus den Vorteil, dass parallel zu den Wirkstoffen ein wichtiges Abbauprodukt qualitativ detektierbar ist.

Retentionszeiten, Wellenlänge, Temperatur im Säulenofen, Pumprate und Analysendauer werden gemäß einer BI-internen Prüfvorschrift eingestellt. Dies gilt auch für die nachfolgend beschriebene HPLC-Methode zur Gesamtgehaltsbestimmung.

Methode zur Gesamtgehaltsbestimmung

Mit der Methode zur Gesamtgehaltsbestimmung können die beiden Wirkstoffe, sowie auftretende Abbauprodukte und Verunreinigungen in der Tablette quantitativ analysiert werden (93).

Von jeder Probe, d.h. von jeder Lagerfeuchte, wird eine Doppelbestimmung durchgeführt. Dazu wird jeweils eine Tablette in einem 50 ml Erlenmeyerkolben mit 30 ml Methanol (HPLC gradient grade) versetzt und zur besseren Auflösung für 5 min ins Ultraschallbad gestellt. War der Zerfall im Lösemittel vollständig, wird bis zur Marke mit Methanol aufgefüllt. Etwa 10 ml der Tablettensuspension werden anschließend über einen 0.45 µm Pall-Sterilfilter filtriert, wobei die ersten 3-4 ml als Abfall verworfen werden. 1,4 ml des klaren Filtrats werden in Braunglas HPLC-Vials abgefüllt und mit Schraubdeckeln mit Silicon-PTFE-Septum verschlossen.

Zur Auftrennung der Analyten wird eine Gradientenmethode verwendet, bei der sich das Mischungsverhältnis Phosphatpuffer (pH= 3.90) zu Acetonitril von anfänglich 63:37 hin zu einem höheren Anteil an organischem Lösungsmittel verändert. Zum Einsatz kommt eine 15cm lange RP-Säule, die im Säulenofen konstant auf 30°C temperiert wird. Die Detektion erfolgt zweikanalig mit denselben Wellenlängen wie bei der Dissolutionmethode. Bei der Auswertung der Chromatogramme kann neben dem Gesamtgehalt der beiden Wirkstoffe insbesondere die Bildung eines bestimmten Abbauproduktes erfasst werden, das Rückschlüsse auf die chemische Stabilität der Formulierung zulässt. Da jedoch nach fünfmonatiger Lagerzeit bei 25°C kaum Abbauprodukt nachgewiesen werden konnte und praktisch die gesamte Sollmenge der beiden Wirkstoffe im Rahmen der Messgenauigkeit wiedergefunden werden konnte, erfolgte keine Quantifizierung des gebildeten Abbauproduktes. Im Laufe der Arbeit wurde auch die Bestimmung des Gesamtgehaltes eingestellt, da aufgrund des geringen Wirkstoffverlustes die weitere Verfolgung dieses Parameters im Rahmen der Zeitspanne für die Dissertation keine eindeutige und relevante Datengrundlage für die SynPD-Modellierung ergeben hätte.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Übersicht

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Vor- und Hauptversuche vorgestellt und diskutiert. Da das weitere Vorgehen in der experimentellen Arbeit meist durch Vorversuche bestimmt wurde oder sich aus der Zusammenführung verschiedener Zwischenergebnisse herauskristallisierte, sind die Unterkapitel überwiegend in chronologischer Reihenfolge aufgeführt. Anhand der Graphik soll die Verknüpfung der Einzelschritte verdeutlicht werden.

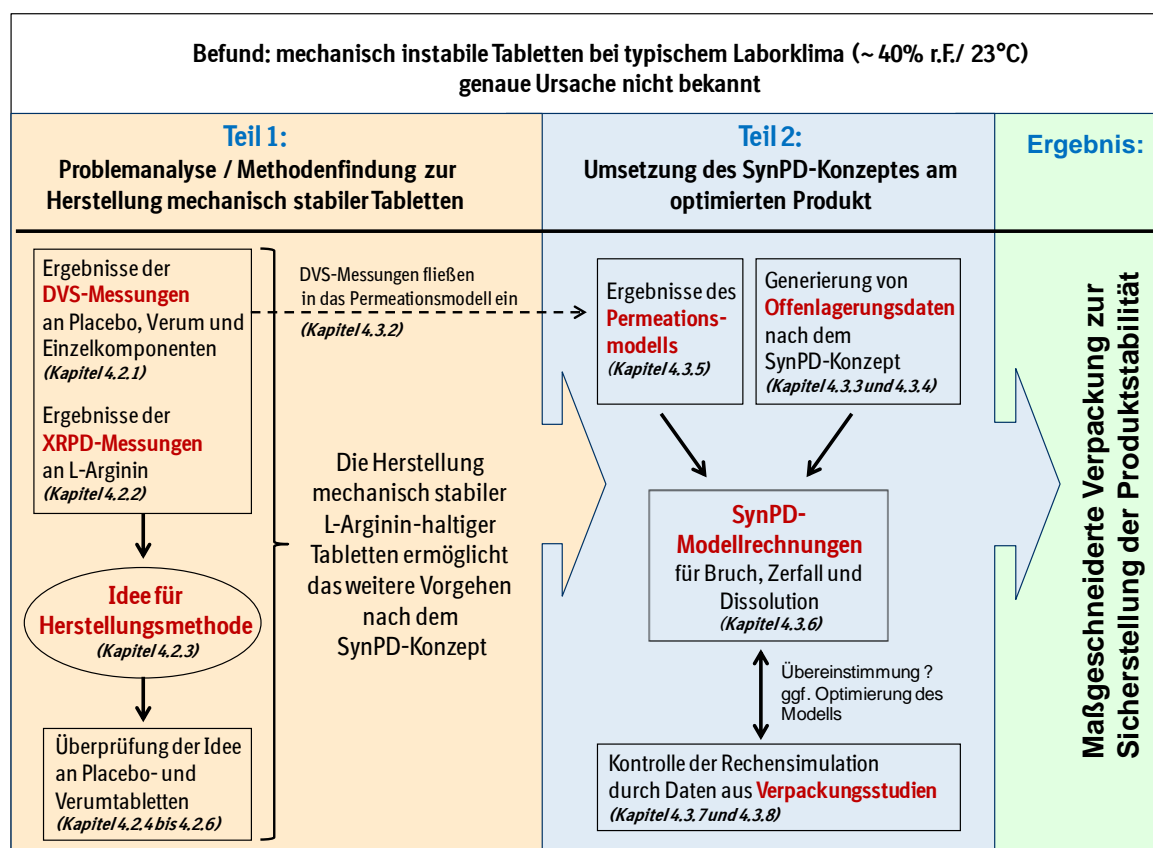


Abb. 4.1 Überblick zum Vorgehen im experimentellen und mathematisch-physikalischen Teil.

Ausgangspunkt der Arbeit war der Befund, dass Tabletten aus dem hier eingesetzten Trockenkompaktat unter gewöhnlichen Laborbedingungen (ca. 23°C/ 40% r.F.) innerhalb eines Tages mechanisch instabil werden und Risse ausbilden. Bezüglich der Ursachen für den Verlust der Bruchkraft lagen lediglich Vermutungen vor, denen jedoch zeitbedingt im Projektgeschehen nicht im Detail nachgegangen werden konnte. Mit einer Zeitkonstante für die mechanische Stabilität von weniger als einem Tag lässt sich ein stabiler Verpackungsprozess und eine Produktstabilität auf dem Weg zum Patienten nicht sicherstellen. Da außerdem eine für den Patienten praktikable In-use-Stabilität angestrebt werden soll, kommt ein geeignetes Verpackungskonzept als alleinige Lösungsstrategie nicht in Frage. Ziel ist es, die Ursache der mechanischen Instabilität der Testformulierung zu verstehen und davon ausgehend einen möglichen Lösungsweg zur Herstellung

mechanisch stabiler Tabletten zu finden, die bei Lagerung und auch unter typischen In-use-Bedingungen intakt bleiben. Dieses erste Arbeitspaket ist in Abb. 4.1 auf der linken Seite skizziert und orange hinterlegt.

Als Vorversuche zur mechanischen Instabilität werden zunächst genaue DVS-Messungen an Tabletten und losem Trockenkompaktat durchgeführt. Um auffällige Sorptionseigenschaften besser zuordnen zu können, werden zusätzlich Einzelkomponenten der Formulierung untersucht. Die Ergebnisse hierzu sind in Abschnitt 4.2.1 vorgestellt. Für einen zusätzlichen Nachweis und zur Bestätigung der DVS-Messungen werden Pulverdifraktometrie-Untersuchungen herangezogen, die in Abschnitt 4.2.2 diskutiert werden. Auf Basis der Ergebnisse beider Messmethoden erhärtet sich eine Vermutung für die Ursache der mechanischen Instabilität, aus dem eine Lösungsidee zur Herstellung stabiler Tabletten entwickelt wird (Abschnitt 4.2.3). In weiterführenden Experimenten wird zunächst an verschiedenen Placebomischungen, die anhand der DVS-Ergebnisse gezielt bestimmten relativen Feuchten ausgesetzt werden, überprüft, inwieweit diese Idee umsetzbar ist und eine Lösung für das bestehende Problem darstellt (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5). Im Anschluss daran wird untersucht, ob sie ebenfalls auf das Verum (= wirkstoffhaltiges Trockenkompaktat) übertragbar ist. Die Versuchsergebnisse hierzu werden in Abschnitt 4.2.6 diskutiert. Aus der Zusammenführung aller bisherigen Erkenntnisse wird eine endgültige Herstellungsmethode festgelegt, welche die Verarbeitung des Trockenkompaktats zu dauerhaft mechanisch stabilen Tabletten ermöglicht. Dies ist die entscheidende Ausgangsbasis dafür, die nachfolgenden Stabilitätsstudien dem SynPD-Konzept entsprechend durchführen zu können.

Im zweiten Arbeitspaket, in Abb. 4.1 auf der rechten Seite mit blauer Farbe hinterlegt, soll anhand des stabilisierten Produktes die Erweiterung des SynPD-Konzeptes u.a. auf die Vorausberechnung physikalischer Stabilitätsparameter wie Bruchkraft und Zerfall aufgezeigt werden. Dazu müssen zunächst geeignete Datensätze für die spätere Rechensimulation generiert werden. Die Ergebnisse hierzu stammen aus den Offenlagerungsstudien bei 25 und 40°C und werden in den Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 erläutert. Die für die Simulation zusätzlich benötigten Daten aus Feuchtepermeationsmodellen sind im Abschnitt 4.3.5 zu finden. In diese Feuchtemodelle gehen außerdem Ergebnisse aus DVS-Messungen ein, die bereits in Abschnitt 4.3.2 vorgestellt werden. Die beiden großen Datenblöcke – Offenlagerungs- und Permeationsdaten – fließen anschließend in die SynPD-Rechnungen zur Modellierung der verschiedenen Tablettenparameter ein. Die entsprechenden Simulationsergebnisse werden im Abschnitt 4.3.6 vorgestellt und deren Güte mit Hilfe von Datenmaterial aus real durchgeführten Verpackungsstudien bewertet. Die Diskussion zum Vergleich zwischen Modellierung und Echtzeit-Stabilitätsstudie sind in den Abschnitten 4.3.7 und 4.3.8 zu finden.

Das Ziel des SynPD-Konzeptes ist es, mit Hilfe der Simulationsrechnungen ein maßgeschneidertes Verpackungskonzept für das Produkt zu identifizieren, in dem die Stabilität des Arzneimittels über die Laufzeit hinweg sichergestellt werden kann. Die Datenmodellierung ermöglicht eine gezielte Verpackungswahl, welche kostspielige trial & error-Versuche ersetzt.

4.2 Teil 1: Problemanalyse und Methodenfindung zur Herstellung mechanisch stabiler L-Arginin-haltiger Tabletten

4.2.1 DVS-Messungen an Originaltabletten und Einzelkomponenten

Ausgangssituation für den pharmazeutisch-technologischen Teil der Arbeit ist die mechanische Instabilität der Trockenkompakttabletten, die bei Offenlagerung innerhalb eines Tages unter typischen Klimabedingungen im Labor (etwa 23°C/ 40% r.F.) auftritt. Da die Tabletten direkt nach der Herstellung und bei anschließend trockener Lagerung, z.B. unter Einsatz von Trockenmittel, keine Auffälligkeiten zeigen, liegt die Vermutung nahe, dass möglicherweise Feuchteeinwirkung die Instabilität verursachen könnte. Um das Problem systematisch in Angriff zu nehmen, wird zunächst das Produkt in Abhängigkeit von relativer Feuchte und Temperatur genau charakterisiert, um entsprechende kritische Grenzen näher abstecken zu können. Darüberhinaus soll der Bestandteil bzw. die Kombination von Formulierungsbestandteilen gefunden werden, die besonders empfindlich auf eine Änderung der Lagerungsbedingungen reagieren und die Schwachstelle im Gesamtsystem darstellen könnten.

Um die genauen Sorptionseigenschaften des Produktes zu erhalten, werden DVS-Messungen an Originaltabletten durchgeführt. Nachfolgende Graphik (Abb. 4.2) zeigt das Messergebnis in Form einer Sorptionsisotherme.

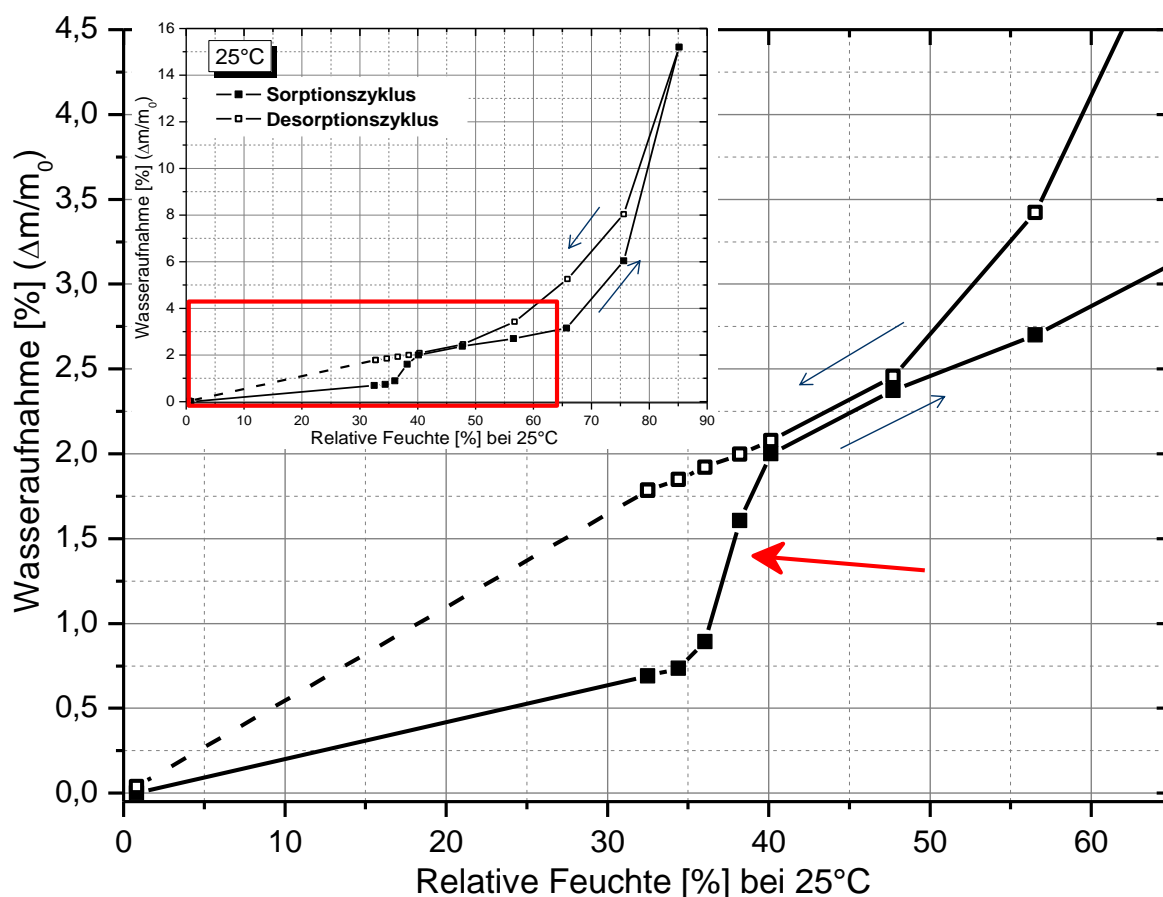


Abb. 4.2 Sorptionsisotherme einer Originaltablette. Das kleine Bild zeigt den gesamten Isothermenverlauf, der rot umrandete Bereich ist im Hauptbild vergrößert dargestellt. Bei 38 – 40 % r.F./ 25°C (roter Pfeil) zeigt die Tablette auffälliges Sorptionsverhalten. Die Probe wurde vom Labor FE 2, Pharmaceutical Development Biberach zur Verfügung gestellt (89).

Im kleinen Bild ist der Verlauf der gesamten Sorptionsisotherme mit Sorptions- und Desorptionszyklus dargestellt. Im Feuchtebereich zwischen 36 und 40% r.F./ 25°C zeigt die Tablette ein ungewöhnliches, nichtlineares Sorptionsverhalten, das bei grober Betrachtung des Messergebnisses sofort auffällt. Zur genaueren Analyse ist der relevante, rot umrandete Teil der Sorptionsisotherme vergrößert abgebildet. Nach einem linearen Verlauf bis etwa 36% r.F./ 25°C sorbiert die Tablette bei den nachfolgenden Feuchtestufen (im 2% r.F.-Abstand erhöht) verstärkt Wasser. Bei den Feuchtestufen von 36 nach 38% r.F./ 25°C sowie von 38 nach 40% r.F./ 25°C wird die 16-fache bzw. 7-fache Menge Wasser aufgenommen, verglichen mit der Stufe von 32 auf 34% r.F./ 25°C. Hier beträgt die prozentuale relative Massendifferenz lediglich 0,05%. Da die Tablette im Anschluss daran ab ca. 40% r.F./ 25°C wieder ein lineares Sorptionsverhalten zeigt, entsteht der auffallende stufenförmige Verlauf im Graphen. Gewöhnlich verlaufen Sorptionsisothermen von Polymerverbindungen oder anderen typischerweise verwendeten pharmazeutischen Hilfsstoffen bei Feuchten bis etwa 60% r.F./ 25°C annähernd linear bzw. kontinuierlich steigend mit leicht positiver Krümmung, bevor sie im darüberliegenden Feuchtebereich höhere Steigungswerte annehmen und das Produkt größere Mengen Wasser sorbiert. Gewöhnliche Sorptionskurven verändern ihre Steigung jedoch immer stetig, d.h. ohne Stufen. Zahlreiche Beispiele hierzu sind in der Fachliteratur abgebildet, u.a. in (37) (94). Die Beschreibung trifft auch auf den Sorptionszyklus der hier untersuchten Tablette zu (Abb. 4.2, gefüllte Quadrate), jedoch mit Ausnahme der stufenartigen Ausprägung zwischen 36 und 40% r.F./25°C. Die Ursache für dieses auffällige Sorptionsverhalten wurde weiter verfolgt und wird weiter unten in diesem Kapitel in Zusammenhang mit Abb. 4.8 diskutiert.

Betrachtet man zusätzlich den Desorptionszyklus der Sorptionsisotherme (Abb. 4.2, offene Quadrate), so fallen zwei Feuchtebereiche auf, in denen sich jeweils eine Hysterese ausbildet. Zwischen ~48 und 85% r.F./ 25°C sowie bei rel. Feuchten < 40% verläuft der Desorptionszyklus oberhalb des Sorptionszyklus, was bedeutet, dass das Produkt während der Desorption mehr Wasser gebunden hält, als es während der Sorption bei derselben rel. Feuchte aufgenommen hat. Bezüglich der Hysterese im hohen Feuchtebereich besteht die Vermutung, dass die Schädigung der Tablette inklusive Rissbildung und damit einhergehender Kapillarkondensation die Ursache sein könnte. Zusätzliche Untersuchungen zur Klärung werden jedoch nicht durchgeführt, da diese Fragestellung nicht im Fokus der Arbeit steht. Die Hysterese ab 40% r.F./ 25°C hin zu niedrigeren relativen Feuchten wird in weiterführenden Experimenten genauer untersucht, um deren Verlauf detaillierter zu erfassen. In Abb. 4.2 wurden lediglich bis 32% r.F./ 25°C Datenpunkte aufgezeichnet, weshalb der Feuchtebereich <32% r.F./ 25°C gestrichelt dargestellt ist. Ergebnisse zu diesen Untersuchungen finden sich u.a. in den nachfolgenden Textabschnitten im Zusammenhang mit dem Sorptionsverhalten von L-Arginin (s. Diskussion zu Abb. 4.3), oder auch in Kapitel 4.3.2 bei der Diskussion von DVS-Messungen an Trockenkompakttabletten (s. Abb. 4.27).

Um das auffällige stufenartige Sorptionsverhalten der Tablette zwischen 36 und 40% r.F./ 25°C weiter aufzuschlüsseln, werden veröffentlichte Sorptionsisothermen der Einzelkomponenten (37) (94) zum Vergleich herangezogen oder, wie im Falle von L-Arginin und der beiden Wirkstoffe, selbst mittels DVS-Untersuchungen aufgezeichnet. Sowohl die Literaturrecherchen zum in der Formulierung enthaltenen Füllstoff, Zerfallsbeschleuniger und Schmiermittel, als auch die Messergebnisse zu den Wirkstoffen A und B (Daten nicht gezeigt) ergeben jeweils die oben beschriebene stetige und häufig vorliegende Sorptionscharakteristik. Bei keinem der genannten Bestandteile liegen

Auffälligkeiten im Bereich von $\leq 40\%$ r.F. vor. Bei DVS-Messungen an L-Arginin dagegen zeichnet sich ein ähnlich stufenförmiger Verlauf ab, wie er bereits bei der Originaltablette zu beobachten war. Abb. 4.3 zeigt die Sorptionsisotherme von L-Arginin bei 25°C mit der genauen Lage der Phasenübergänge im Sorptionszyklus (blaue und grüne Kurve) als auch im Desorptionszyklus (blaue Kurve), sowie einzelne Datenpunkte einer weiteren Messung (Sterne), die den Verlauf der blau gezeichneten Sorptionsisotherme zusätzlich bestätigen.

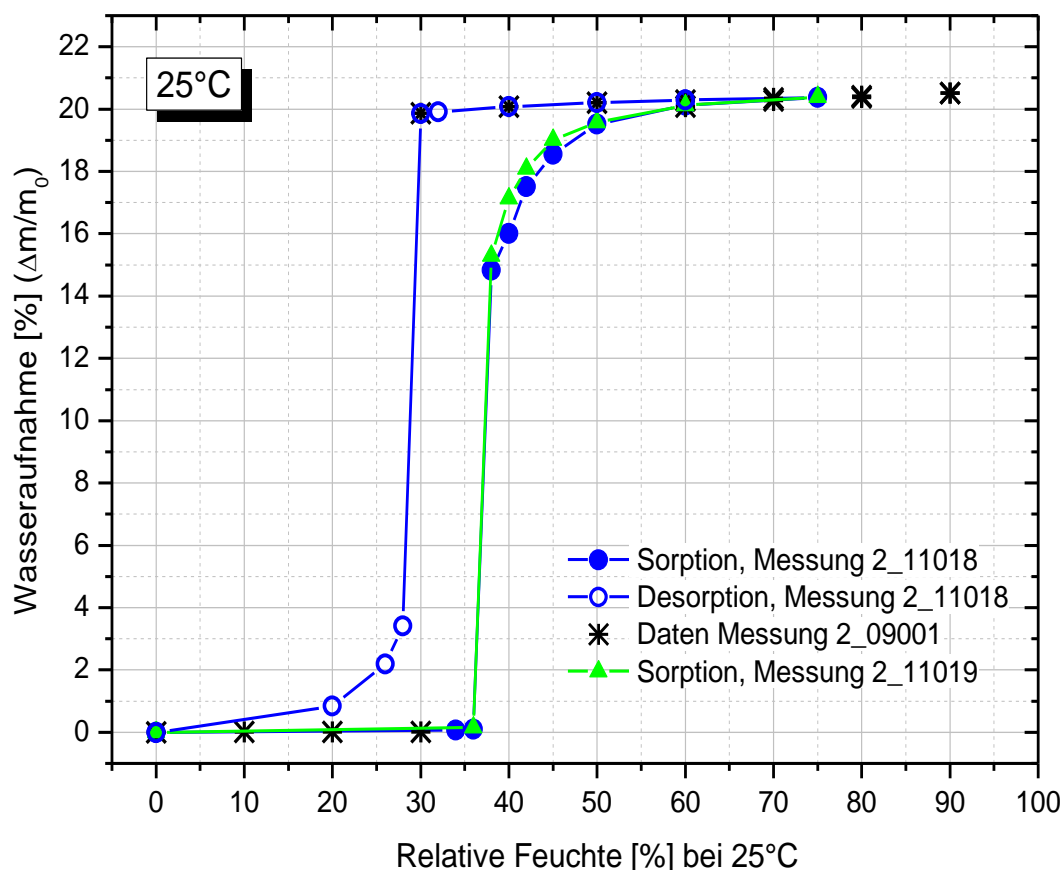


Abb. 4.3 DVS-Messungen an der Aminosäure L-Arginin. Der Sorptions- und Desorptionsverlauf (blau) bis 75% r.F./ 25°C wird durch einen zusätzlichen Sorptionszyklus (grün) sowie durch Datenpunkte einer weiteren Messung bis 90% r.F./ 25°C (Sterne) bestätigt.

Es fällt auf, dass die Aminosäure bis etwa 36% r.F./ 25°C eine sehr geringe Sorption zeigt, bevor sie nach einer Feuchtestufe von lediglich 2% r.F. plötzlich sehr viel Wasser aufnimmt und mehr als 15% ihres Eigengewichtes an Masse aufnimmt. Bei dieser charakteristischen Sorptionsstufe, die wiederholten Messungen zufolge stets bei rel. Feuchten bei $\sim 38\%$ r.F./ 25°C auftritt, werden etwa 75% der gesamten Sorptionskapazität aufgenommen (blaue und grüne Kurve). Die exakte Lage dieser scharf einsetzenden, sehr hohen Sorptionsstufe ist von der Genauigkeit der Feuchteinstellung der DVS-Waage abhängig, die etwa $\pm 2\%$ r.F. beträgt. Bis etwa 60% r.F./ 25°C werden sukzessive noch weitere 25% (m/m) Wasser aufgenommen, während bei noch höherem Feuchteangebot bis hin zu 90% r.F./ 25°C L-Arginin praktisch kaum noch weiteres Wasser sorbiert. Diese Aussage kann insbesondere anhand der Messung mit den sternförmigen Datenpunkten bestätigt werden. Die grüne Sorptionskurve weicht knapp oberhalb des Phasenübergangs

bei relativen Feuchten zwischen 38 und 45% r.F./ 25°C vom blauen Kurvenverlauf zu etwas höheren Werten hin ab. Die größte Differenz mit einem Unterschied von einem Prozentpunkt ist bei 40% r.F./25°C zu finden, während bei den übrigen Werten im genannten Feuchtebereich eine Abweichung von maximal 0,5 Prozentpunkten vorliegt. Worauf dieser Unterschied zwischen den beiden Kurven zurückzuführen ist, konnte nicht genau geklärt werden. Denkbar wäre jedoch eine leichte Ungenauigkeit auf der Feuchteachse, da die relative Feuchte nur auf $\pm 2\%$ r.F. genau eingestellt werden kann.

Im Desorptionszyklus ist bei sinkenden Feuchten bis $\sim 30\%$ r.F. / 25°C lediglich eine geringfügige Massenänderung zu beobachten (Abb. 4.3), bevor bei einer rel. Feuchte von $\sim 28\%$ r.F./ 25°C innerhalb eines geringen Feuchtebereichs ein Großteil des Wassers abgegeben wird. Die desorbierte Feuchtemenge bei dieser Stufe entspricht grob der Menge Wasser, die bei 38-40% r.F./ 25°C eingelagert wird. In der Sorptionsisotherme bildet sich eine ausgeprägte S-förmige Hysterese aus, die sich bei 25°C zwischen 0% und 60% r.F. erstreckt und für L-Arginin charakteristisch ist.

Eine weitere Besonderheit ist bei Betrachtung des Sorptionsverlaufs in Abhängigkeit von der Zeit zu erkennen, welche in Abb. 4.4 dargestellt ist.

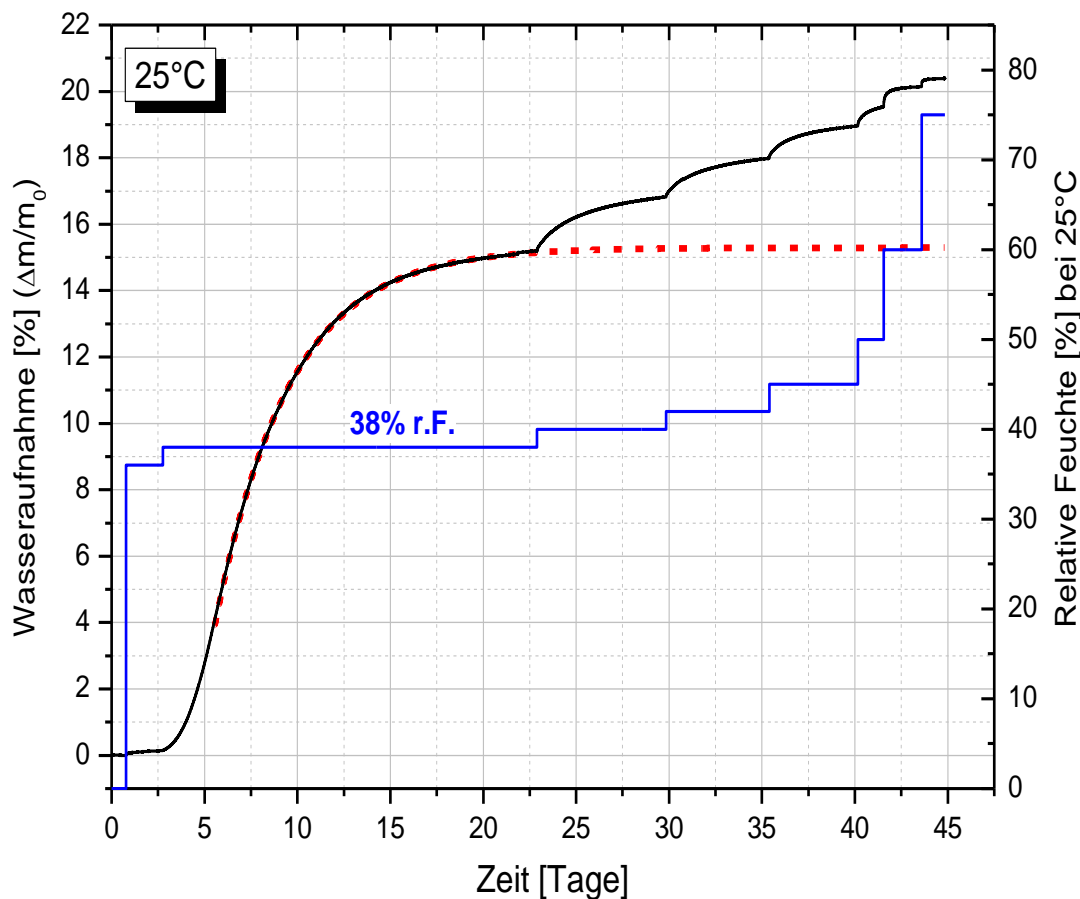


Abb. 4.4 Sorptionsverlauf von L-Arginin in der DVS-Messung (schwarze Kurve) mit Fokus auf die Wasseraufnahme bei 38% r.F./ 25°C. Im Vergleich zu allen anderen Feuchtestufen ist hier die sigmoidale Form sowie die langsame Sättigungskinetik charakterisierend. Mit Hilfe einer Fitfunktion (hier rot gestrichelt) kann die schwarze Kurve extrapoliert und somit der genaue Sättigungszeitpunkt bei 38% r.F./ 25°C ermittelt werden.

Bei einer Einstellung von 38% r.F./ 25°C fällt auf, dass sich abweichend von allen anderen Sorptionsstufen kein Langmuir'scher Verlauf des Typs I mit rascher Kinetik zeigt, sondern eine als Typ V bezeichnete sigmoidale Form mit überproportional langer Sättigungsdauer. Anhand der rot gestrichelten Linie, die an die Sorptionsisotherme der DVS-Messung (schwarz) angefügt wurde, lässt sich entnehmen, dass die Massenkonstanz bei der 38%-Feuchtestufe erst nach einer Sorptionsdauer von etwa 25 Tagen erreicht wird. Mit zunehmender relativer Feuchte verkürzt sich die Sättigungsdauer und die jeweilige Sorptionskapazität verringert sich. Während bei 40% r.F./ 25°C für das Erreichen der Massenkonstanz etwa zehn Tage benötigt werden und ca. zwei Prozentpunkte Feuchtigkeit aufgenommen werden, stellt sich bei 75% r.F./ 25°C bereits nach einem Tag die Sättigung ein. Bei dieser relativen Feuchte werden gerade noch 0,3 Prozentpunkte Wasser aufgenommen.

Die Kombination der bisher erwähnten Auffälligkeiten - das sigmoidale Aussehen des Kurvenverlaufs, die lange Sättigungsdauer, die starke Wasseraufnahme bei einer bestimmten rel. Feuchte und die Ausbildung einer deutlichen Hysterese - gibt einen Hinweis darauf, dass bei ca. 38% r.F./ 25°C ein spezieller Wassereinlagerungsmechanismus auftritt. Wie Recherchen in der Fachliteratur zu Sorptionsmessungen ergeben, sind die oben genannten Punkte typische Indizien für das Sorptionsverhalten von Hydratbildnern (81) (95) (96) (97). In der Literatur sind für L-Arginin ebenfalls Hydrate mit zwei verschiedenen Molverhältnissen beschrieben, nämlich Mono- und Dihydrate (98) (99) (100).

In der Literatur sind bezüglich einer genaueren Klassifizierung der Hydratstruktur, die in Kapitel 2.2.1 näher erläutert wurde, keine expliziten Angaben zu finden. Die langsame Hydratbildung bei 38% r.F./ 25°C über einen Zeitraum von drei Wochen sowie eine weitere Einlagerung von Kristallwasser in die Gitterstruktur bei einem Angebot höherer Feuchte bis ca. 70% r.F./ 25°C deuten jedoch auf die charakteristischen Eigenschaften eines Kanalhydrates hin. Die graphische Darstellung der Bindungsverhältnisse in hydratisierten L-Arginin-Kristallen (s. Abb. 4.5) lässt ebenfalls den Rückschluss zu, dass sich das eingelagerte Wasser kanalartig durch die Gitterstruktur zieht.

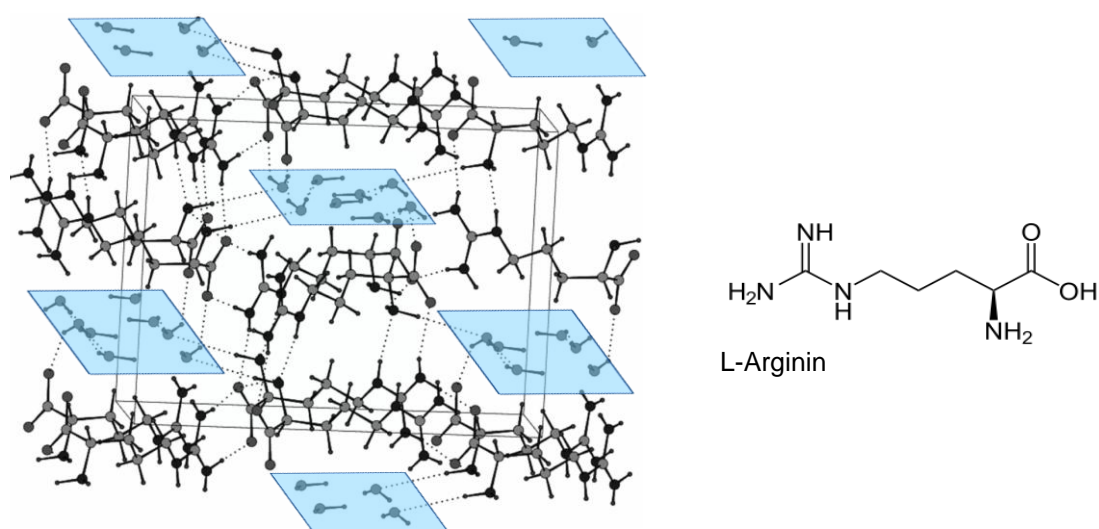


Abb. 4.5 Kristallstruktur von L-Arginin-Dihydrat. Die Bereiche mit eingelagerten Wassermolekülen sind blau gekennzeichnet und bilden Kanäle durch die Kristallstruktur. Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Molekülen sind gestrichelt dargestellt. (Quelle: (99), Darstellung adaptiert)

In Abb. 4.6 ist das Ergebnis der DVS-Messung aus Abb. 4.3 als Berechnung der Anzahl Wassermoleküle pro Mol L-Arginin dargestellt. Der Vorgang der massiven Einlagerung von Kristallwasser bei ~38% r.F./ 25°C im Sorptionszyklus bzw. dessen sehr starke Abgabe bei ~30-28 % r.F./ 25°C während der Desorption wird im Folgenden als Phasenübergang bezeichnet. Bei beiden Übergängen selbst werden jeweils rund 1,5 Mol Wasser pro Mol L-Arginin ausgetauscht. Im Sorptionszyklus entsteht den Messergebnissen zufolge ein sogenanntes Sesquihydrat (1,5 Mol Wasser), während sich im Desorptionszyklus nach Wasserabgabe evtl. ein Hemihydrat (0,5 Mol Wasser) ausbilden könnte. Allerdings liegt hier das gemessene Verhältnis mit etwa 0,34 Mol Wasser pro Mol L-Arginin niedriger, sodass die Bildung eines Hemihydrates anhand dieser DVS-Messung nicht eindeutig bestätigt werden kann. Betrachtet man das erreichte Molverhältnis von Wasser zu L-Arginin bei den hohen rel. Feuchten, lässt sich anhand des berechneten Wertes von annähernd zwei Mol Wasser pro Mol Aminosäure auf die Bildung eines Dihydrats schließen, das auch in der Literatur beschrieben wird (98) (99).

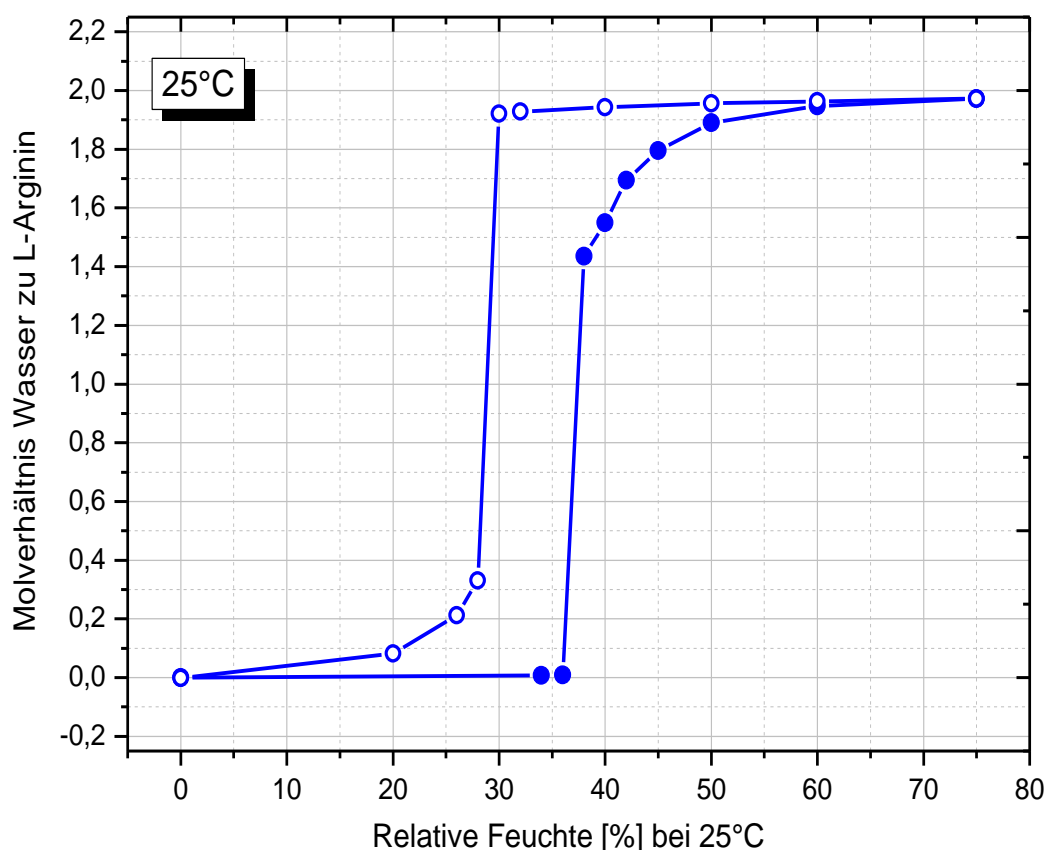


Abb. 4.6 Darstellung des Sorptionsverlaufs (gefüllte Kreise) und des Desorptionsverlaufs (offene Kreise) von L-Arginin in Form des Molverhältnisses Wasser zu L-Arginin (siehe. auch blauer Kurvenverlauf in Abb. 4.3). Dem Messergebnis zufolge wird bei 38% r.F./ 25°C ein Sesquihydrat gebildet (d.h. 1,5 Mol Wasser pro Mol L-Arginin), das bei weiterem Feuchteangebot allmählich in ein Dihydrat übergeht. Diese sukzessive Wassereinlagerung ist typisch für ein Kanalhydrat.

Insgesamt führt die massive Wassereinlagerung und -abgabe bei den genannten relativen Feuchten zu messbaren Veränderungen in der Kristallgitterstruktur, die mittels Röntgendiffraktometrie nachgewiesen werden konnten (101). Die dort erhaltenen

Ergebnisse (Diskussion siehe Kap. 4.2.2) untermauern die Interpretation der scharfen Sorptionsstufen als Phasenübergang von der Anhydratform hin zu einer Hydratform bzw. im Desorptionszyklus von einem höherwertigen in ein niederwertigeres Hydrat.

Bei DVS-Messungen an L-Arginin, die zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wurden, nachdem das Material etwa zweieinhalb Jahre im Originalstandgefäß unter typischen Laborbedingungen von durchschnittlich 40% r.F./ 23°C gelagert war, fiel eine deutlich verlangsamte Sorptionskinetik auf. Diese machte sich insbesondere bei der Hydratationsfeuchte von 38% r.F./ 25°C bemerkbar. Da das Verfallsdatum der verwendeten Aminosäure-Charge noch bei Weitem nicht erreicht war, wurde diese interessante Beobachtung detaillierter untersucht. Dazu wurde bewusst eine L-Arginin-Charge jüngerer Datums in der DVS-Sorptionswaage mit besonderem Fokus auf 38% r.F./ 25°C vermessen und die Daten mit der älteren Charge verglichen. Wegen der höheren Aussagekraft wurden die jeweiligen Ergebnisse logarithmisch aufgetragen. (s. Abb. 4.7).

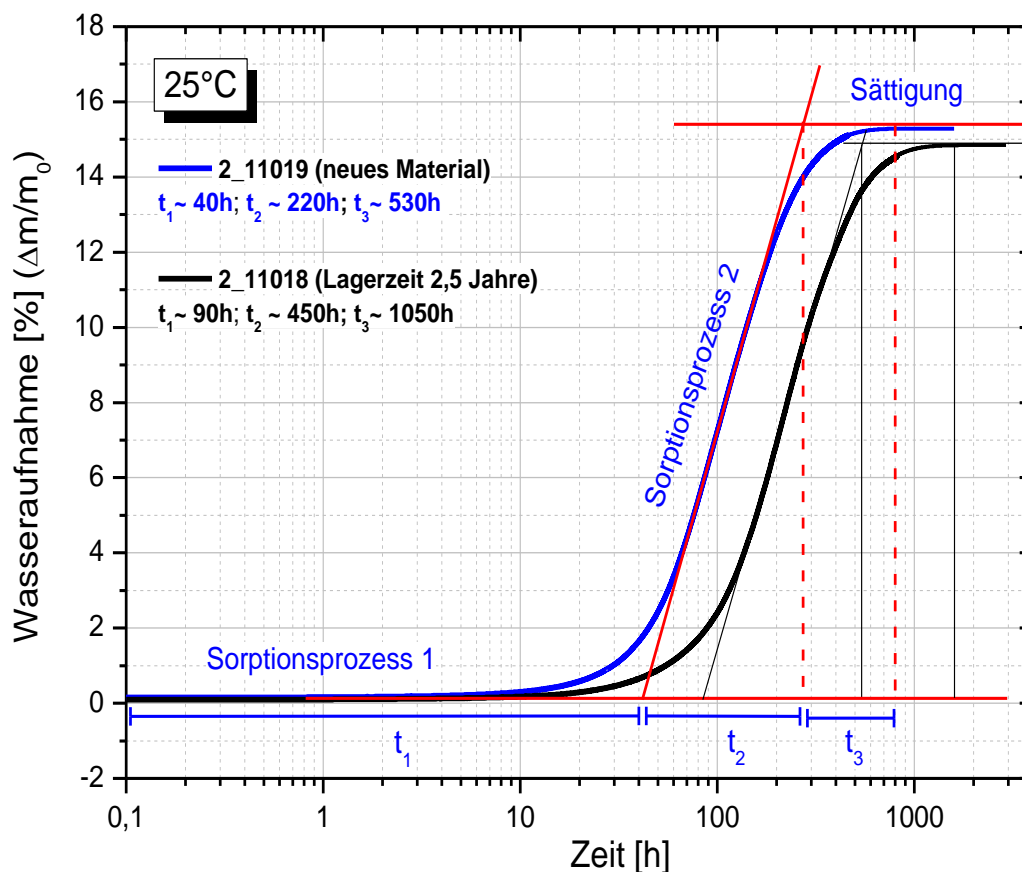


Abb. 4.7 Einfluss der Alterung von L-Arginin auf die Sorptionskinetik während der Hydratation. Die gealterte Aminosäure (ca. 2,5 Jahre Lagerung) benötigt für die einzelnen Sorptionsphasen bis zur Sättigung rund doppelt so viel Zeit wie ungelagertes Material.

Durch die Art der Auftragung lassen sich im Sorptionsverlauf in Abb. 4.7 drei verschiedene Phasen erkennen, in denen die Wassereinlagerung offensichtlich nach unterschiedlichen Mechanismen erfolgt. Diese Zeitabschnitte werden in der Graphik als Sorptionsprozesse 1 und 2 und als Phase der Sättigung bezeichnet. Zur Bestimmung

dieser Zeitspannen t_j werden Tangenten durch die Steigungsminima und –maxima der Sorptionskurve gelegt, die am Beispiel der blauen Kurve in roter Farbe eingezeichnet sind. Die Tangentenschnittpunkte definieren jeweils das Ende der ersten beiden Phasen. Die dritte Phase endet wie gewöhnlich mit Erreichen des Massengleichgewichts. Für die schwarze Kurve sind die Tangenten ebenfalls in schwarzer Farbe dargestellt.

Allgemein betrachtet ist der Kurvenverlauf des gelagerten Materials (schwarz) im Vergleich zum „neuen“, ungelagerten Material deutlich nach rechts verschoben. Es wird demnach eine sehr viel längere Zeitspanne erforderlich, bis sich die ältere Aminosäure bei der angebotenen relativen Feuchte von 38% r.F./ 25°C mit Wasser absättigt. Während bei der blau gezeichneten Kurve insgesamt ~800h (33 Tage) bis zum Erreichen der Massenkonstanz benötigt werden, sind es bei der in schwarz dargestellten Kurve mit etwa 1600 Stunden (66 Tage) doppelt so viele. Diese zeitliche Verdoppelung ist praktisch in jeder der oben genannten Phasen wiederzufinden.

Während der ersten Zeitspanne (t_1), die als Sorptionsprozess 1 gekennzeichnet ist, nimmt die Aminosäure nur etwa zwei Massenprozent Wasser auf, obwohl eine relative Feuchte von 38% r.F./ 25°C angeboten wird. Genauer betrachtet findet in den ersten zehn Stunden praktisch keine Feuchtesorption statt. Erst im Anschluss daran werden zunehmend höhere Wassermengen eingelagert, bevor im Sorptionsprozess 2 (t_2) eine lineare Kinetik über einen relativ langen Zeitraum hinweg aufrecht erhalten wird. Die erste Sorptionsphase ist für die blaue Kurve nach etwa 40h abgeschlossen, für das ältere Material (schwarze Kurve) nach rund 90 Stunden. Ähnliche Zeitrelationen zwischen gelagerter und ungelagerter Probe sind ebenfalls in der zweiten Phase vorzufinden, da auch hier das ältere L-Arginin mit ca. 450 Stunden gut doppelt so lange sorbiert wie die Aminosäure jüngeren Datums. Die Aminosäure geht im Anschluss daran in eine Sättigungsphase über (t_3), in der das jüngere Material nach weiteren 530h seine Massenkonstanz erreicht, das ältere Material nach weiteren 1050 Stunden. Bemerkenswert ist, dass die Zeitverhältnisse $t_3 : t_2 : t_1$ in beiden Materialvariationen mit $t_3 : t_2 \sim 2,33$ und $t_2 : t_1 \sim 5$ im gealterten bzw. $t_3 : t_2 \sim 2,4$ und $t_2 : t_1 \sim 5,5$ im ungelagerten Material nahezu unverändert bleiben. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass sich nicht einzelne Teilprozesse verändern, sondern sich der gesamte Hydratationsprozess verlangsamt.

Aufgrund des deutlichen Unterschiedes in der Sorptionskinetik beider Proben besteht die Vermutung, dass während der Lagerzeit von 2,5 Jahren ein Alterungsprozess in Form einer Ausheilung von Kristallgitterdefekten stattgefunden hat. Durch diesen Vorgang wird der Kristall gleichmäßiger und stabiler gegen äußere Einflüsse, sodass auch für die Umstrukturierung von der Anhydrat in die Hydratform (vgl. Kapitel 4.2.2) eine längere Zeitspanne, oder alternativ ein höherer energetischer Aufwand, erforderlich wird. Genaue Untersuchungen hierzu, etwa mittels XRPD oder DSC, wurden jedoch nicht durchgeführt. Bezüglich der ablaufenden Mechanismen während der Hydratbildung, die zu dem gezeigten dreistufigen Sorptionsverlauf führen, sind nachfolgend diskutierte Überlegungen denkbar.

Die Zeitspanne t_1 könnte als eine sogenannte Triggerphase verstanden werden, in der durch die Aufnahme einer geringen Anzahl an Wassermolekülen zunächst eine Umstrukturierung im Kristallgitter ausgelöst wird. Auf diese Weise wird zunehmend Platz für die Einlagerung größerer Mengen an Feuchtigkeit geschaffen. Durch häufige XRPD-Messungen während der Konditionierung der Aminosäure bei 38% r.F./ 25°C könnte z.B. die tatsächlich benötigte Wassermenge gefunden werden, die für die Änderung der Gitterstruktur erforderlich ist.

In Phase 2 (t_2) wird über einen relativ langen Zeitraum Feuchtigkeit mit linearer Sorptionskinetik aufgenommen, was eine hohe Affinität der Aminosäure zu Wassermolekülen in dieser Sorptionsphase zeigt. Üblicherweise schwächt sich während einer Feuchtestufe die Sorptionskinetik einer Substanz mit zunehmender Aufnahme von Feuchtigkeit ab, sodass in der Regel eine Sättigungskurve resultiert. Das Vorliegen einer linearen Kinetik könnte möglicherweise auf die sogenannte positive Kooperativität zurückzuführen sein, die z.B. auch bei der Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin zu finden ist. Bei diesem Vorgang führt die Aufnahme des ersten Sauerstoffmoleküls zu einer Konformationsänderung des Hämoglobin, wodurch die drei weiteren O_2 -Moleküle leichter gebunden werden können. Bei der Bindung von Wasser an Kristalle wird ein vergleichbarer Mechanismus diskutiert (45), nämlich dass nach der Anlagerung der ersten Wassermoleküle die Bindung weiterer Moleküle mit geringer werdendem Energieaufwand möglich ist, da sich stabile Wasserclusterstrukturen ausbilden. Dadurch wird der Energiezustand des gesamten Kristalls abgesenkt was eine Triebfeder für die vollständige Ausbildung der Hydratstruktur darstellen könnte (45). Es liegen belastbare Hinweise darauf vor (s. Abb. 4.5), dass die Aminosäure L-Arginin ihr Kristallwasser in kanalartigen Strukturen einlagert, und damit der oben beschriebene Mechanismus bei der Wassereinlagerung auch hier zutreffen könnte. Ist schließlich ein Großteil der Feuchtigkeit sorbiert, so kann angenommen werden, dass die positive Kooperativität in Abb. 4.7 allmählich in ein typisches Sättigungsverhalten mit asymptotischen Kurvenverlauf übergeht.

Insgesamt lässt sich aus diesen Beobachtungen für die Feuchtevorkonditionierung des Trockenkompaktats ableiten, dass bei länger gelagertem, d.h. gealtertem Material eine doppelt so lange Zeitspanne erforderlich wird, um eine vollständige Hydratation des L-Arginin sicherzustellen. Dieses Verhalten wäre bei der Vorbereitung des Tablettierguts unbedingt zu berücksichtigen. Eine verlangsamte Sättigungskinetik ist zudem nicht nur bei der Hydratationsfeuchte von 38% r.F./ 25°C zu beobachten, sondern den DVS-Messergebnissen zufolge auch bei höheren relativen Feuchten (Daten nicht abgebildet).

Vergleicht man nun in einem weiteren Schritt die Sorptionsisothermen von L-Arginin und der Originaltablette (s. Abb. 4.2), so spiegeln sich die charakteristischen Eigenschaften der Aminosäure vollständig im Sorptionsverlauf der Originalcharge (FE 2, Pharmaceutical Development am Standort Biberach) wieder. Wie in Abb. 4.8 deutlich zu erkennen ist, tritt der Phasenübergang in beiden Messungen nahezu deckungsgleich bei 38% r.F./ 25°C auf. Bei der Originaltablette findet bei dieser relativen Feuchte ebenfalls eine ungewöhnlich hohe Wassereinlagerung statt. Da keine der anderen Formulierungskomponenten ein stufenförmiges Sorptionsverhalten zeigt, ist der sigmoidale Isothermenverlauf im Bereich von 40% r.F./ 25°C mit sehr hoher Sicherheit auf L-Arginin zurückzuführen. Diese Schlussfolgerung wird zu einem späteren Zeitpunkt durch Messungen an Placebotabletten und Tabletten aus Trockenkompaktat bestätigt, da hier zusätzlich der Phasenübergang im Desorptionszyklus detailliert erfasst wird. (vgl. z.B. Abb. 4.27). Die im Desorptionszyklus jeweils zwischen 28 und 30% r.F./ 25°C einsetzende starke Wasserabgabe liegt sowohl bei den untersuchten Tabletten, als auch in der Monosubstanz L-Arginin vor. Der Hauptbereich der Hysterese, der sich demnach zwischen ca. 28 und 40% r.F./ 25°C erstreckt, kann für Originaltabletten und L-Arginin insgesamt gut zur Deckung gebracht werden.

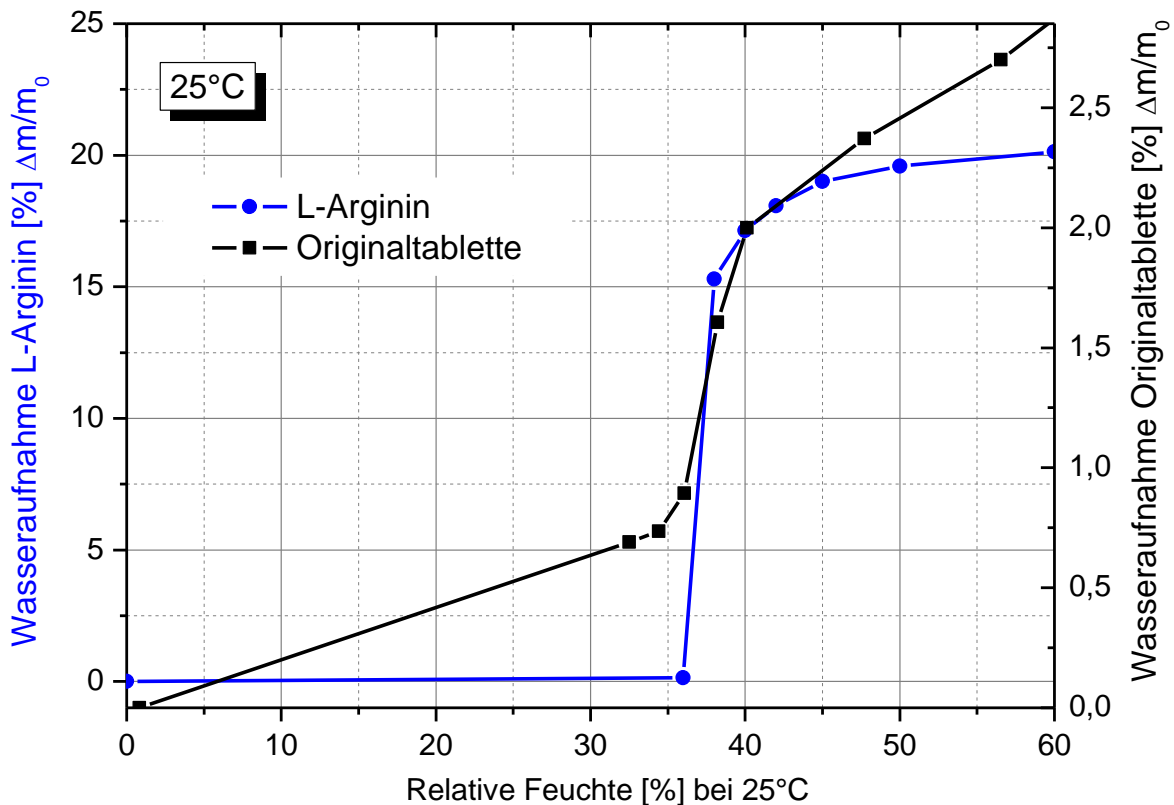


Abb. 4.8 Vergleichende Darstellung der Sorptionsisothermen von L-Arginin und einer Originaltablette. Die charakteristischen Sorptionsmerkmale von L-Arginin mit der starken Wassereinlagerung bei ~38% r.F./ 25°C finden sich in der Sorptionsisotherme der Originaltablette eindeutig wieder.

An dieser Stelle sei der eingangs erwähnte Befund in Erinnerung gerufen, dass Risse und Brüche bei offen gelagerten Originaltabletten ebenfalls bei etwa 40% r.F. und einer Raumtemperatur von 22- 25°C auftreten. Da stets dieselbe rel. Feuchte eine entscheidende Rolle zu spielen scheint, wird ein Zusammenhang zwischen der Rissbildung in den Tabletten und der massiven Wasseraufnahme während des Phasenübergangs von L-Arginin vermutet und weiter verfolgt.

4.2.2 Ergebnisse der XRPD-Messungen an L-Arginin

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, lassen sich im Zusammenhang mit den Phasenübergängen bei L-Arginin mittels Röntgen-Pulverdiffraktometrie (XRPD, Debye-Scherrer-Verfahren) Veränderungen in der Kristallgitterstruktur nachweisen. Trifft ein Röntgenstrahl mit der Wellenlänge λ (Abb. 4.9: gewellt) auf dem kugelförmig dargestellten Atom eines Kristalls im Winkel α bezüglich des Lots (grün) auf, so wird er gebeugt. Die einzelnen Gitternetzebenen (A_1 , A_2) besitzen zueinander den Abstand d (grün). Die gewellt gezeichneten Strahlen f_1 und f_2 bleiben nach einer Beugung stets dann in Phase, wenn zwei Bedingungen erfüllt werden: erstens, die Gitternetzebenen sind parallel zueinander angeordnet, und zweitens, die zusätzlich zurückgelegte Weglänge $AB + BC$ des an der Ebene A_2 gebeugten Strahls entspricht dem n-fachen der Wellenlänge λ .

In diesem Fall verstärken sich die gebeugten Strahlen f_1 und f_2 gegenseitig, d.h. es kommt zur konstruktiven Interferenz. Bei jeder kristallinen Substanz können die genannten Bedingungen nur für ganz bestimmte Winkel θ erfüllt werden, die auch als Glanzwinkel oder Bragg'sche Winkel bezeichnet werden. Aufgrund der charakteristischen Gitterabstände ergibt sich für jeden Kristall sowie für jeden seiner möglichen Polymorphe ein individuelles Beugungsmuster, das zur exakten Identifikation der Substanz bzw. deren kristalliner Modifikation herangezogen werden kann (102).

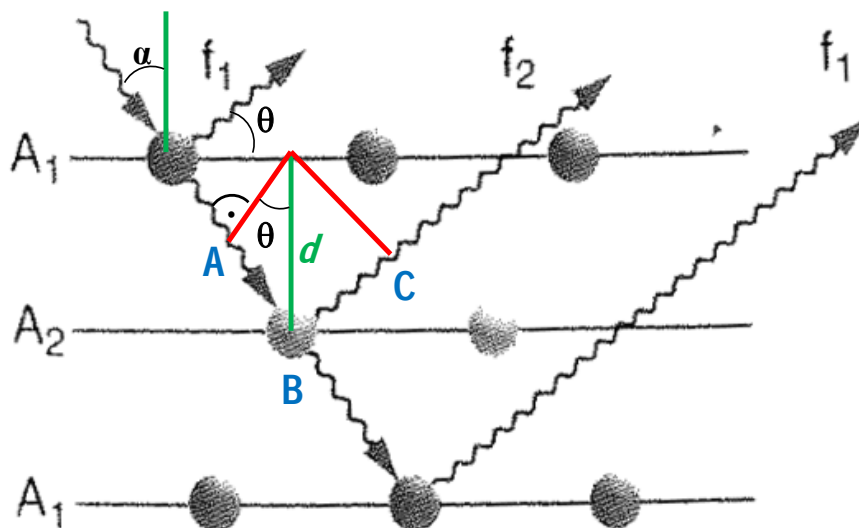


Abb. 4.9 Röntgenbeugung am Kristallgitter. Perspektivische Schemazeichnung zur Herleitung der Bragg'schen Gleichung. (Quelle: (102), adaptiert)

Bei Erfüllung oben genannter Bedingungen gelten folgende Gleichungen:

$$n \cdot \lambda = \overline{AB} + \overline{BC} \quad \text{wobei } \overline{AB} = \overline{BC} \quad \text{Formel 4.1}$$

$$\overline{AB} = \sin \theta \cdot d \quad \text{Formel 4.2}$$

Wird Formel 4.2 in Formel 4.1 eingesetzt, so gelangt man zur Bragg'schen Gleichung:

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \theta \quad \text{Formel 4.3}$$

wobei:

λ Wellenlänge

d Abstand zwischen den Gitterebenen

θ Glanzwinkel

n Abzählindex, ganzzahlig

Die Bragg'sche Gleichung kann unter anderem dazu genutzt werden, Gitterabstände im Kristall zu berechnen. Demzufolge ist das XRPD-Messverfahren bestens dafür geeignet, eine mögliche Vergrößerung des Abstandes d bei Einlagerung von Hydratwasser in die Kristallstruktur von L-Arginin nachzuweisen. Zusätzlich können Erkenntnisse darüber gewonnen werden, inwiefern sich das Kristallgitter aufgrund der (De-)Hydratation verändert. Mögliche Strukturen, die durch die Abgabe von Kristallwasser resultieren können, wurden bereits in Kapitel 2.2.2 vorgestellt.

Um nun die Auswirkungen der Feuchtesorption und -desorption auf L-Arginin im Detail zu untersuchen, werden Proben analysiert, die gezielt auf bestimmte rel. Feuchten unterhalb und oberhalb des Phasenübergangs konditioniert sind (vgl. Tab. 4.1 und Abb. 4.3). Im Sorptionszyklus entspricht eine Konditionierungsfeuchte von 33% r.F./ 25°C einer Probe unterhalb des Phasenübergangs, eine relative Feuchte von 45% r.F./ 25°C einer Probe oberhalb. Im Gegensatz dazu ist im Desorptionszyklus L-Arginin mit einer Konditionierungsfeuchte von 33% r.F./ 25°C noch oberhalb des Phasenübergangs zu sehen, da die Substanz den DVS-Messungen zufolge ihr Hydratwasser bis etwa 30% r.F./ 25°C behält. Bei weiterer Absenkung der Umgebungsfeuchte auf 22% r.F./ 25°C hat bereits eine Dehydratation stattgefunden, das Material entspricht folglich einer Probe unterhalb des Phasenübergangs. Zum Abgleich wird zusätzlich nicht konditioniertes L-Arginin aus dem Originalbehälter untersucht.

Tab. 4.1 Verwendete L-Arginin-Proben für die XRPD-Messungen. Zur Vervollständigung des Überblicks sind bereits die Messergebnisse eingefügt.

Probe	Konditionierungsfeuchte/ 25°C	Anmerkung	Messergebnis
1	„Trockene Probe“	Entnommen aus Standgefäß, Feuchte nicht explizit bestimmt	Form I (Ausgangsform)
2	33% r.F.	Sorptionszyklus	Form I (Ausgangsform)
3	45% r.F.		Form II (Hydrat)
4	33% r.F.	Desorptionszyklus: Konditionierung auf 45% r.F./ 25°C, dann Umkonditionierung auf die angegebene rel. Feuchte	Form II (Hydrat)
5	22% r.F.		Form I (Ausgangsform)



Abb. 4.10 XRPD-Messungen von L-Arginin, von unten nach oben sortiert nach Konditionierungsfeuchten im Sorptions- und Desorptionszyklus. Die rot hinterlegten Bereiche in Proben 3 und 4 (Form II, Hydrat) markieren die auffälligsten Veränderungen im Vergleich zur Ausgangsform (Proben 1, 2 und 5). Anhand des Diagrammüberblicks lassen sich die Phasenübergänge in Abhängigkeit der relativen Feuchte verfolgen. (Diagramm (101))

In Abb. 4.10 sind alle aufgenommenen Diagramme im Überblick dargestellt. Sie lassen sich insofern in zwei Gruppen untergliedern, als die Messungen der Proben 1, 2 und 5 sowie der Proben 3 und 4 vergleichbares Aussehen zeigen. Wie bereits anhand der DVS-Messergebnisse zu vermuten war, sind unterhalb des Phasenübergangs hinsichtlich der Position und der Höhe der Peaks praktisch keine Unterschiede in den Diagrammen zu erkennen (Proben 1 und 2), da die Aminosäure in diesem Feuchtebereich kein Wasser sorbiert. Steigt die Konditionierungsfeuchte jedoch auf 45% r.F./ 25°C (Probe 3), verändern sich Form, Intensität und vor allem auch die Lage (Winkel 2θ) mancher Peaks (rot unterlegt, Details siehe Abb. 4.11). Da sich die Signale nur im Zusammenhang mit einer Umstrukturierung des Kristallgitters verändern, weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Einlagerung des Kristallwassers eine Änderung der Gitterabstände bewirkt.

Bei absinkenden rel. Feuchten im Desorptionszyklus bleibt das Erscheinungsbild des Diagramms oberhalb des Phasenübergangs (Probe 4) erhalten, da den DVS-Messungen zufolge das Kristallwasser in L-Arginin gebunden bleibt. Erst bei erneutem Überschreiten des Phasenübergangs (Probe 5) ändert sich das Aussehen des Signals wieder und ist z.B. mit dem der trockenen Aminosäure vergleichbar. Dies bedeutet, dass sich die ursprünglich vorliegende Struktur wieder zurückbildet und das Kristallgitter durch die Wassereinlagerung keine bleibende Umorganisation erfährt oder gar kollabiert. Diesen Beobachtungen zufolge ist L-Arginin bezüglich der Klassifizierung der resultierenden

Dehydratationsstruktur einem Kristall mit verringerten Gitterabständen ohne Bruchbildung (vgl. Abb. 2.4, Fall B) zuzuordnen.

Da in Abb. 4.10 der interessante Bereich um den Winkel 2θ von 19° durch die Übereinanderlagerung der Spektren nicht mehr deutlich zu erkennen ist, werden zur detaillierteren Diskussion der XRPD-Messergebnisse in diesem Winkelbereich zwei Diagramme unter- und oberhalb des Phasenübergangs miteinander verglichen (Proben 2 und 3). In Abb. 4.11 sind die Peaks, die am auffälligsten auf Veränderungen in der Kristallgitterstruktur hinweisen, mit einer rot gestrichelten Linie gekennzeichnet, weitere Veränderungen mit einem Stern.

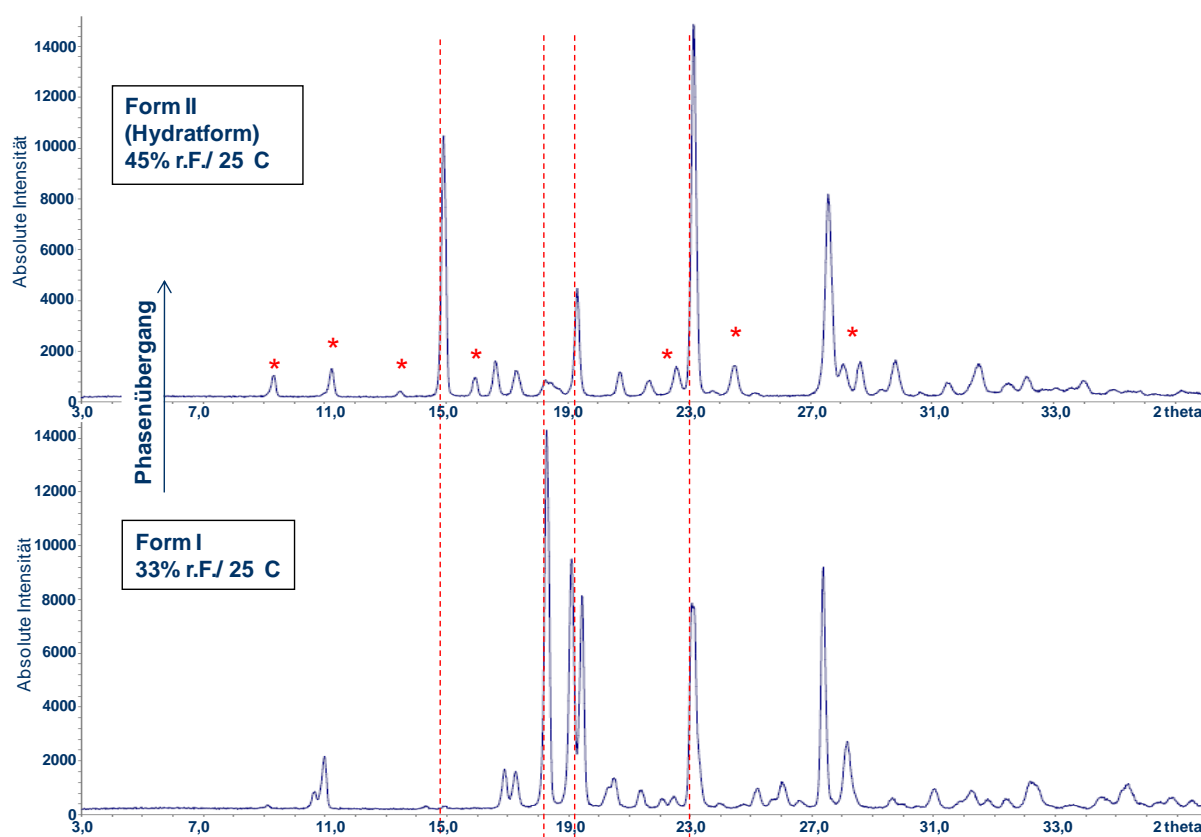


Abb. 4.11 Vergleich der wasserfreien Form I mit der neuen Form II (Hydrat). Die auffälligsten Veränderungen in den Spektren sind mit einer rot gestrichelten Linie markiert und zeigen eine Umstrukturierung des Kristallgitters an. Weitere Unterschiede (u.a. neu auftretende Peaks) sind mit einem Stern gekennzeichnet. (Einzeldiagramme: (101))

Nach Vollzug des Phasenübergangs erscheint bei der Hydratform ein neues intensives Signal bei Winkel $2\theta = 15^\circ$, das in der wasserfreien Aminosäure höchstens ansatzweise zu erkennen ist (gestrichelte Linie links). Gleichzeitig treten deutliche Veränderungen um den Winkelbereich 2θ zwischen 18 und 20° auf. Der Hauptpeak der Form I bei Winkel $2\theta = 18^\circ$ wird in seiner Intensität extrem minimiert und zeigt in der Hydratform nur noch ein geringes Restsignal. Die Peakgruppe bei etwa $2\theta = 19^\circ$ reduziert sich zu einem Einzelpeak mit geringerer Intensität, der mittig zwischen den beiden früheren Doppelpeakspitzen liegt. Dagegen bleibt die Lage des Peaks bei Winkel $2\theta = 23^\circ$

erhalten, jedoch intensiviert sich das Signal nach dem Phasenübergang. Neben diesen deutlichen Veränderungen sind zahlreiche weitere Unterschiede zwischen den beiden Diagrammen zu erkennen, z.B. kleinere neu auftretende Peaks oder eine leicht veränderte Peaklage, die in Abb. 4.11 jeweils mit einem Stern gekennzeichnet sind.

Löst man zur weiteren Bewertung der Primärdaten nun die Bragg'sche Gleichung Formel 4.3) nach dem Kristallgitterabstand d auf, so ergeben kleiner werdende Winkel θ größere Werte für den Gitterabstand. Da bei L-Arginin ebenfalls anstelle des Peaks bei $2\theta = 18^\circ$ ein neues intensives Signal bei einem kleineren Winkel von $2\theta = 15^\circ$ aufgezeichnet wird, lassen die Ergebnisse der XRPD-Messungen auf eine Volumenvergrößerung der Elementarzelle durch die Einlagerung von Kristallwasser schließen. Die Schlussfolgerung wird durch Daten aus Veröffentlichungen und einer Datenbank des „International Centre of Diffraction Data“ bestätigt, die in Tab. 4.2. zusammengefasst sind. Die Parameter der Elementarzellen von L-Arginin und L-Arginin-Dihydrat basieren auf XRPD-Messungen, mit Ausnahme der Daten in der letzten Spalte, die mit Hilfe der Neutronenbeugung ermittelt wurden. Sie sind lediglich vergleichend eingefügt und können nicht zu einer genaueren Analyse herangezogen werden, da diese Messmethode an sich zu geringfügig abweichenden Werten führt. Die Daten zu L-Arginin-Dihydrat, die auf Röntgendiffraktometrie-Messungen beruhen und aus unterschiedlichen Quellen zusammengetragen wurden, stimmen bezüglich der angegebenen Kantenlängen, Dichten und des Volumens der Elementarzelle gut überein.

Tab. 4.2 Kristallographische Daten zu L-Arginin und L-Arginin-Dihydrat (leere Felder: keine Angaben in der zitierten Literaturstelle)

	L-Arginin (Form I)	L-Arginin-Dihydrat (Form II)			
Quelle	(103)	(103)	(98)	(99)	(104)
Mess- methode	x-ray diffraction	x-ray diffraction	x-ray diffraction	x-ray diffraction	neutron diffraction
Kristall- system	monoklin	ortho- rhombisch	----	ortho- rhombisch	ortho- rhombisch
Kanten- länge [\AA]	a = 5,5650 b = 11,3680 c = 16,1020	a = 5,653 b = 11,84 c = 15,76	a=5,68 ± 0,01 b=11,87 ±0,02 c=15,74± 0,02	a = 5,664 b = 11,856 c = 15,694	a = 5,638 b = 11,85 c = 15,68
Winkel	$\alpha = \beta = 90^\circ$ $\gamma = 94,1^\circ$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	----	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Dichte gemessen	---	1,320 [g/cm ³]	1,320 [g/cm ³]		1,320 [g/cm ³]
Dichte berechnet	1,14 [g/cm ³]	1,320 [g/cm ³]	1,314 [g/cm ³]	1,325 [g/cm ³]	1,338 [g/cm ³]
Volumen der Elementar- zelle	1016,05 \AA^3	1054,84 \AA^3	----	1053,9 \AA^3	1046,8 \AA^3

Vergleicht man die Ergebnisse von L-Arginin und L-Arginin-Dihydrat, so vergrößert sich das Volumen der Elementarzelle von $1016,05 \text{ \AA}^3$ auf $1053,9 \text{ \AA}^3$ bis $1054,84 \text{ \AA}^3$. Dies entspricht einer Volumenänderung von etwa 3,7 bis 3,8%. Dabei werden die Kanten a und b um bis zu 2,06% bzw. 4,416% länger, Kante c dagegen um maximal 2,12% gestaucht. Gleichzeitig kommt es zu einer Umstrukturierung des Kristallgitters von einem monoklinen System mit zwei orthogonalen Winkeln hin zu einem orthorhombischen mit drei 90° Winkeln. Finden derartige Veränderungen in der Tablette statt, die in Spannungen im Kristall und einem erhöhten Platzbedarf für die Aminosäure resultieren, so liegt die Vermutung nahe, dass sie für den Verlust der mechanischen Stabilität des Produktes mit verantwortlich sind.

4.2.3 Überprüfung der Idee zur Herstellung mechanisch stabiler Tabletten

Eigene Beobachtungen und Schlussfolgerungen bezüglich der Gründe für die mechanische Instabilität L-Arginin-haltiger Tabletten werden durch Veröffentlichungen in der Fachliteratur untermauert. Hier wird ebenfalls ausführlich diskutiert, dass eine Hydratbildung bei Wirk- und Hilfsstoffen zu einer Volumenvergrößerung und zu einer Veränderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanzen führen kann (vgl. Abb. 2.5) (44).

In den Merck Research Laboratories konnte z.B. beobachtet werden, dass sämtliche Formulierungen mit einem neuen Wirkstoffkandidaten zu einer anisotropen Volumenausdehnung der Tabletten incl. Rissbildung führten, sofern das Produkt bei höherer rel. Feuchte und Temperatur gelagert wurde (9). Sorptions- und XRPD-Messungen ergaben daraufhin, dass der Wirkstoff verschiedene Hydrate ausbildet und sich dabei das Volumen der Elementarzelle vergrößert. Die Veröffentlichung konzentriert sich ganz auf die Charakterisierung der Wirkstoffhydrate, nicht jedoch auf eine mögliche Hydratation von Hilfsstoffen, und liefert keinen Vorschlag zu Lösung des Formulierungsproblems.

Auch bei zwei andern bekannten Wirkstoffen, Natrium-Diclofenac und Nitrofurantoin, wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen über Auffälligkeiten berichtet, die letztendlich auf die Bildung von Hydratformen und einem damit einhergehenden Quelldruck zurückgeführt werden konnte (105). Die betrachteten Formulierungen beider Wirkstoffe zeigen bei direktem Kontakt mit Wasser ein Quellverhalten, obwohl kein Zerfallsbeschleuniger enthalten ist. Die Volumenänderung führt zum Teil bis zum Verlust der Matrixintegrität bzw. bis zum mittigen Deckeln der Tabletten (106) (107). Auch bei diesen Veröffentlichungen wird lediglich das beobachtete Verhalten beschrieben. Ein Ansatz zur Behebung des Problems ist nicht zu finden.

Allerdings wird auch im Zusammenhang mit der Verwendung des Zerfallsbeschleunigers Crospovidon, das ebenfalls einen Bestandteil der vorliegenden Trockenkompaktatformulierung darstellt, über eine Schädigung von Tabletten berichtet. *Hersen-Delessalle et al.* zeigen in ihrer Veröffentlichung Aufnahmen aus dem Rasterelektronenmikroskop (REM), die eine eindeutige Rissbildung in der Tablettenmatrix nachweisen. Bei den Untersuchungen fiel auf, dass Crospovidon im Vergleich zu anderen Sprengmitteln deutlich größere Risse verursacht und die Bruchkraft der Tabletten massiv absinkt (8).

Für die mechanische Instabilität des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Trockenkompaktats, das sowohl L-Arginin als auch Crospovidon enthält, kämen der Fachliteratur zufolge sowohl die Hydratation von L-Arginin, als auch die Eigenschaften von Crospovidon in Frage. Die eben beschriebenen Auswirkungen des Zerfallsbeschleunigers (8) auf die dort eingesetzte Tablettenformulierung sind jedoch als eher gering einzustufen,

da sie lediglich mit sehr empfindlichen Methoden (REM) festgestellt werden können. Bei der hier verwendeten Trockenkompaktatformulierung treten hingegen Brüche auf, die mit bloßem Auge sichtbar sind und durch den gesamten Tablettenkern verlaufen. Diese Beobachtungen passen tendenziell besser zu den Literaturbeschreibungen einer Bruchbildung, die durch Hydratation ausgelöst wurde. Zusätzlich bestätigen sowohl DVS- als auch XRPD-Messungen übereinstimmend eine Hydratbildung bei L-Arginin bei einer relativen Feuchte von ca. 38% r.F./ 25°C. Allerdings ist stets zu berücksichtigen, dass sich ein in der Literatur beschriebenes Verhalten nicht pauschal auf Tabletten mit anderer Zusammensetzung übertragen lässt, sondern bestenfalls einen Hinweis liefert, der im Einzelnen kritisch geprüft werden muss.

Aufgrund der bisherigen Untersuchungsergebnisse wird nun als Arbeitshypothese angenommen, dass L-Arginin der Formulierungsbestandteil ist, der zum massiven Bruchkraftverlust der Presslinge führt. Als auslösende Faktoren dafür werden die Hydratation der Aminosäure in der Tablette bei 38-40% r.F./ 25°C und die damit einhergehenden Änderungen der Kristallgitterstruktur und -abstände vermutet. Zur Lösung dieses Problems ließe sich mit Hilfe einer gezielten Feuchtevorkonditionierung die Hydratbildung bei L-Arginin bereits im losen Placeboblend bzw. im Trockenkompaktat herbeiführen. Wird anschließend derart vorbehandeltes Tablettiergut verpresst, so könnte dadurch erreicht werden, dass ausgehend von L-Arginin keine Schäden mehr in der Tablette auftreten. Mit Hilfe dieser Lösungs idee könnte die Problematik der mechanischen Instabilität unter üblichem Laborklima oder – auf den Patienten bezogen formuliert – bei typischen In-use-Bedingungen, möglicherweise behoben werden. Sofern sich die Lösungsstrategie als richtig erweist, wird in Abb. 4.12 schrittweise der grüne Pfad verfolgt.

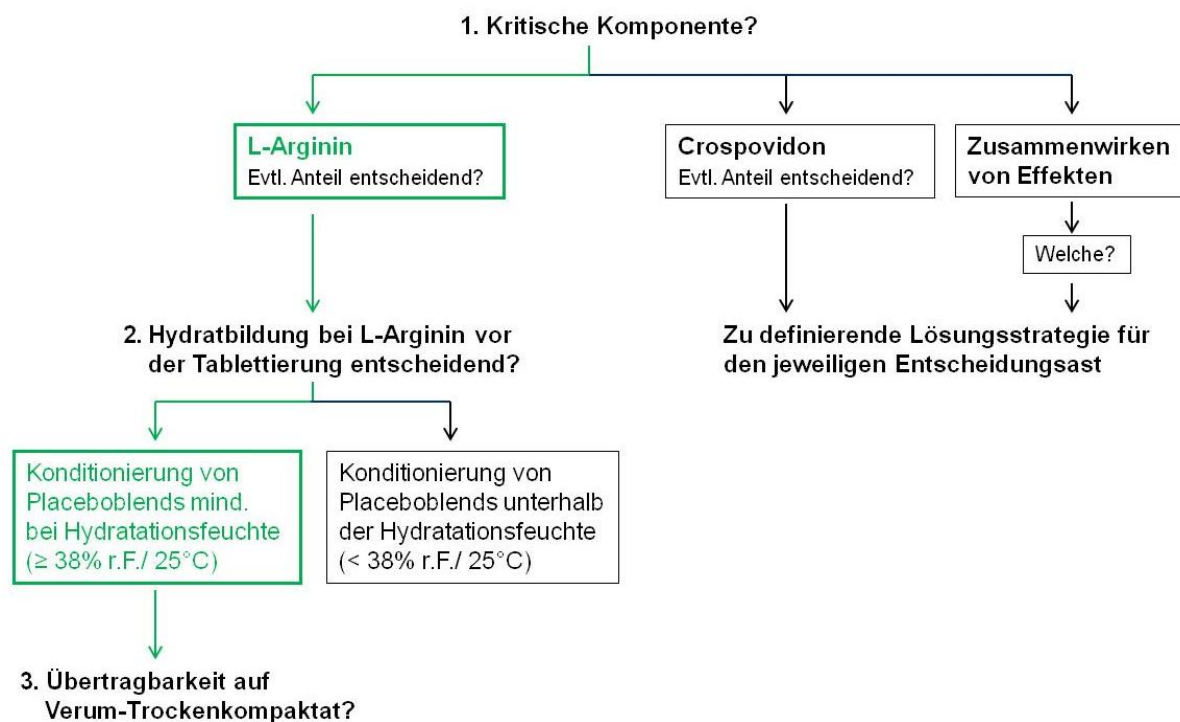


Abb. 4.12 Entscheidungsbaum zur Überprüfung der Lösungs idee

Die Idee zur Lösung der mechanischen Instabilität ist jedoch mit verschiedenen Fragestellungen und detaillierteren Überlegungen verknüpft, die systematisch abgeprüft werden müssen. Sie lassen sich wie folgt formulieren:

1. Gibt es eine Komponente, die zweifelsohne als die kritische identifiziert werden kann?
Könnte die Instabilität auch auf einer Interaktion zwischen Bestandteile beruhen?
Ist die mechanische Stabilität evtl. vom Gehalt einer Mischungskomponente abhängig?
2. Falls L-Arginin als die kritische Komponente identifiziert wird:
Ist die Hydratbildung bei der Aminosäure tatsächlich der entscheidende Prozessschritt vor der Tablettierung?
Würde evtl. auch eine Konditionierung unterhalb des Phasenübergangs zu stabilen Tabletten führen?
3. Falls die Verlagerung der Hydratbildung bei L-Arginin mittels Feuchtevorkonditionierung bei Placebotabletten zum Erfolg führt:
Funktioniert die Übertragung dieser Herstellungsmethode auf das Verum?

Eine detailliertere Aufschlüsselung dieser übergeordneten Fragestellungen in durchzuführende Einzelexperimente ist in den nachfolgenden Tabellen (Tab. 4.3 bis Tab. 4.5) zu finden. In Spalte 1 wird jeweils auf die Diskussion der dazugehörigen Versuchsergebnisse verwiesen. Direkt im Anschluss an die Tabellen sind kurze Erläuterungen zu den Hintergründen der Versuche bzw. zu deren Zielsetzung angefügt. Um eine kompakte Übersicht zu wahren, sind sämtliche Erkenntnisse, die später sukzessive aus den einzelnen Arbeitsschritten hervorgehen werden, bereits in die Tabellen mit eingefügt.

1. Welche ist tatsächlich die kritische Komponente? **Beeinflusst deren Gehalt evtl. die mechanische Stabilität der Tabletten?**

Tab. 4.3 Übersichtstabelle: Versuche zur Bestimmung der möglichen kritischen Komponenten in der Formulierung.

Versuch	Tablettiergut	r.F. Lagerung bei 23°C	Zweck des Versuchs; Bemerkungen
1a) [Kapitel 4.2.4]	Füllstoff+ Crospovidon	0 – 75% r.F.	<u>Quellung von Crospovidon als Ursache für die Rissbildung?</u> Einfluss der Crospovidonmenge?
1b) [Kapitel 4.2.4]	Füllstoff+ L-Arginin variierender Gehalt an L-Arginin : 1,2%, 2,5%, 11.5% und 20%	0 – 75% r.F.	<u>Hydratation bei L-Arginin als Ursache für die Rissbildung?</u> In diesem Fall wären folgende Beobachtungen während der Lagerung denkbar: • r.F. < Phasenübergang: mechanische Stabilität • r.F. ≥ Phasenübergang: mechanische Instabilität Einfluss des L-Arginin-Anteils auf die mechanische Stabilität? Gibt es evtl. einen kritischen Grenzgehalt?

1c) [Kapitel 4.2.4]	Füllstoff + L-Arginin + Crospovidon (= Placebo- mischung) Füllstoff + Wirkstoff(e) Diverse wirkstoffhaltige Mischungen	0 – 75% r.F.	Sofern weder 1a) noch 1b) zur Rissbildung führt, sind folgende Szenarien zu überprüfen: <ul style="list-style-type: none"> • eine Interaktion zwischen Crospovidon und L- Arginin • der Einfluss der Wirkstoffe • eine Interaktion zwischen Wirk- und Hilfsstoffen
------------------------	--	--------------	---

Mit den Experimenten 1a) bis 1c), die im Abschnitt 4.2.4 ausführlich diskutiert werden, soll zunächst an Hilfsstoffmischungen unterschiedlicher Zusammensetzung sowie an der Placebomischung überprüft werden, welcher der Formulierungsbestandteile für die Rissbildung verantwortlich ist. Im Versuchsteil 1a) wird überprüft ob eine Kombination aus Füllstoff und ausschließlich Crospovidon durch die Aufquellung des Zerfallsbeschleunigers zur Ausbildung von Brüchen führen könnte (vgl. (8)). In 1b) wird untersucht, ob eine Mischung zwischen dem Füllstoff und ausschließlich L-Arginin, über die Hydratation der Aminosäure für die Entstehung der Risse oberhalb des Phasenübergangs verantwortlich sein könnte. Darüberhinaus muss bei den Versuchen 1a) und 1b) überprüft werden, inwieweit sich eine Variation des prozentualen Hilfsstoffanteils auf die mechanische Stabilität auswirkt und ob dementsprechend eine maximale Gehaltsgrenze definiert werden kann. Sollten die Tabletten bei beiden Kombinationen 1a) und 1b) intakt bleiben, so muss die Bruchbildung auf eine andere Ursache zurückzuführen sein. Zu untersuchen wären in diesem Fall Interaktionen zwischen dem Zerfallsbeschleuniger und der Aminosäure, der Einfluss der Wirkstoffe an sich oder eine Interaktion zwischen Wirk- und Hilfsstoffen.

Kann nach Abschluss der Versuche 1a) bis 1c) die Aminosäure L-Arginin tatsächlich als die kritische Komponente bewertet werden, so soll in weiterführenden Experimenten die bereits vorgestellte Idee der Herstellung mechanisch stabiler Tabletten durch Feuchtevorkonditionierung des Tablettierguts näher untersucht werden. Dazu werden zunächst reine Placebomischungen verwendet. Die Ergebnisse zu dieser Versuchseinheit werden in Kapitel 4.2.5 diskutiert.

**2. Falls L-Arginin als die kritische Komponente identifiziert wird:
Ist die Hydratation der Aminosäure tatsächlich der entscheidende Prozessschritt vor der Tablettierung?**

Tab. 4.4 Übersichtstabelle: Versuche zur Überprüfung der Hydratation als dem entscheidenden Prozessschritt zur mechanischen Stabilisierung der Tabletten.

Versuch	Tablettiergut	r.F. Konditionierung bei 23°C	r.F. Lagerung bei 23°C	Zweck des Versuchs
2a) [Kapitel 4.2.5]	Füllstoff + 2,5% L-Arg	jeweils bei 33 und 40% r.F.	0 – 83% r.F.	Überprüfung, ob <ul style="list-style-type: none"> • die Hydratation der Aminosäure im Granulat ein notwendiges Kriterium zur Herstellung mechanisch stabiler Tabletten darstellt • eine Konditionierung unmittelbar oberhalb des Phasenübergangs ($\geq 40\%$ r.F.) dafür bereits ausreichend ist • eine geringere Konditionierungsfeuchte ($< 40\%$ r.F.) ebenfalls zum Erfolg führen würde
	Placebo-mischung	jeweils bei 33 und 40% r.F.		Ist die Lösungs idee auch auf die komplexere Placebomischung übertragbar?
2b) [Kapitel 4.2.5]	Füllstoff + 15% feuchtes L-Arginin	Konditionierung von L-Arginin auf 43% r.F. und Zumischung des trockenen Füllstoffs	0 – 75% r.F.	Könnte auch eine separate Hydratation der Aminosäure erfolgen, mit späterer Zugabe zur Tablettiermischung?

Mit Konditionierungsversuchen an einer Mischung aus Füllstoff und L-Arginin sowie an der Placebomischung (vgl. 2a) soll untersucht werden, ob die Vorverlagerung der Hydratbildung in den Pulverblend den entscheidenden stabilisierenden Prozessschritt bei der Tablettenherstellung darstellen könnte. Dazu werden mit 33 und 40% r.F./ 23°C bewusst rel. Feuchten unterhalb und oberhalb des Phasenübergangs von L-Arginin gewählt, anhand derer überprüft werden kann, inwiefern eine Hydratation der Aminosäure durch gezielte Feuchtevorkonditionierung unbedingt erforderlich ist. Mit diesem Versuch soll zum einen untersucht werden, ob auch durch die Konditionierung des Pulverblends auf niedrigere relative Feuchten ein Erfolg erzielt werden könnte, unabhängig von einer Hydratation der Aminosäure. Zum anderen soll durch die Konditionierung bei 40°C./ 23°C, also bewusst sehr knapp oberhalb des Phasenübergangs, getestet werden, inwieweit die gerade abgeschlossene Umstrukturierung des Kristallgitters vom Anhydrat in das Sesquihydrat (1,5 Mol Wasser pro Mol L-Arginin, vgl. Abb. 4.3) zur Herstellung mechanisch stabiler Tabletten beiträgt und bereits ausreicht. Fallen die Konditionierungsversuche bei 40% r.F./ 23°C positiv

aus, so ermöglichen diese Erkenntnisse eine sehr sichere Aussage über die Ursache der bisherigen Instabilität. Die Ergebnisse würden zudem den richtigen Ansatz der gewählten Lösungsstrategie unterstreichen.

Sofern Versuch 2a) positiv ausfällt, soll in Versuch 2b) zusätzlich überprüft werden, ob L-Arginin auch separat konditioniert werden könnte und eine spätere Zugabe zur Tablettiermischung möglich wäre. Die Durchführung dieses Versuchs ist betriebswirtschaftlich motiviert.

3. Falls die Feuchtevorkonditionierung bei der Placebomischung zum Erfolg führt: Funktioniert die Übertragung der Herstellungsmethode auf das Verum?

Tab. 4.5 Übersichtstabelle: Versuche zur Übertragbarkeit der Herstellungsmethode auf das Verum

Versuch	Tablettiergut	r.F. Konditionierung bei 25°C	r.F. Lagerung bei 23°C	Zweck des Versuchs
3 [Kapitel 4.2.6]	Verum = Wirkstoffhaltiges Trockenkompaktat	45% r.F.	0 – 75% r.F.	Übertragbarkeit der Herstellungsmethode auf das Verum möglich? Konditionierung auf höhere Feuchte und Temperatur (45% r.F./ 25°C) als bei den Placebotabletten dient bereits als Vorbereitung für spätere SynPD-Offenlagerungsstudien

Funktioniert die Herstellung mechanisch stabiler Tabletten mittels Feuchtevorkonditionierung auf relative Feuchten oberhalb des Phasenübergangs von L-Arginin bei den Placebotabletten, so muss in einem letzten Schritt überprüft werden, ob diese Methode auch auf das wirkstoffhaltige Trockenkompaktat übertragen werden kann (Versuch 3). Die beiden im Verum enthaltenen Wirkstoffe stellen potentielle Einflussfaktoren für das Herstellungsverfahren dar, die es ebenfalls zu überprüfen gilt. Die Ergebnisse zu diesen Versuchen werden im Kapitel 4.2.6 diskutiert.

Sofern auch die Verumtabletten aufgrund der Hydratation von L-Arginin im Trockenkompaktat mechanisch stabil bleiben, wäre die Ausgangsbasis für das weitere Vorgehen nach dem SynPD-Konzept geschaffen.

4.2.4 Versuche mit Hilfsstoff- und Placebotabletten zur Identifizierung des kritischen Formulierungsbestandteils

Wie bereits im Überblick angekündigt, soll mit Hilfe von Hilfsstoffmischungen unterschiedlicher Zusammensetzung sowie anhand der Placebomischung der Auslöser für die Brüchigkeit der Tabletten identifiziert werden. Trotz starker Hinweise auf L-Arginin soll zunächst der Zerfallsbeschleuniger Crospovidon näher untersucht werden, da er im Vorfeld der Dissertation bereits im Verdacht stand, durch sein Quellverhalten den

Tablettenkern zu zerstören. Dieser Verdacht wird außerdem durch eine Veröffentlichung gestützt, in der Crospovidon explizit als Verursacher von Mikrorissen in der Matrix beschrieben wird (8). Daher wird in Versuch 1a) der beschriebenen Vermutung detaillierter nachgegangen. Eine Pulvermischung aus Füllstoff, Schmiermittel und 5% Crospovidon wird tablettiert und bei Feuchten bis 75% r.F./ 23°C über gesättigten Salzlösungen konditioniert. Um den Füllstoff an sich als Ursache für die mechanische Instabilität der Tabletten überprüfen zu können und zusätzliche Daten zu gewinnen, werden gleichzeitig Presslinge aus reinem Füllstoff mit Zusatz von 1,5% Schmiermittel untersucht.

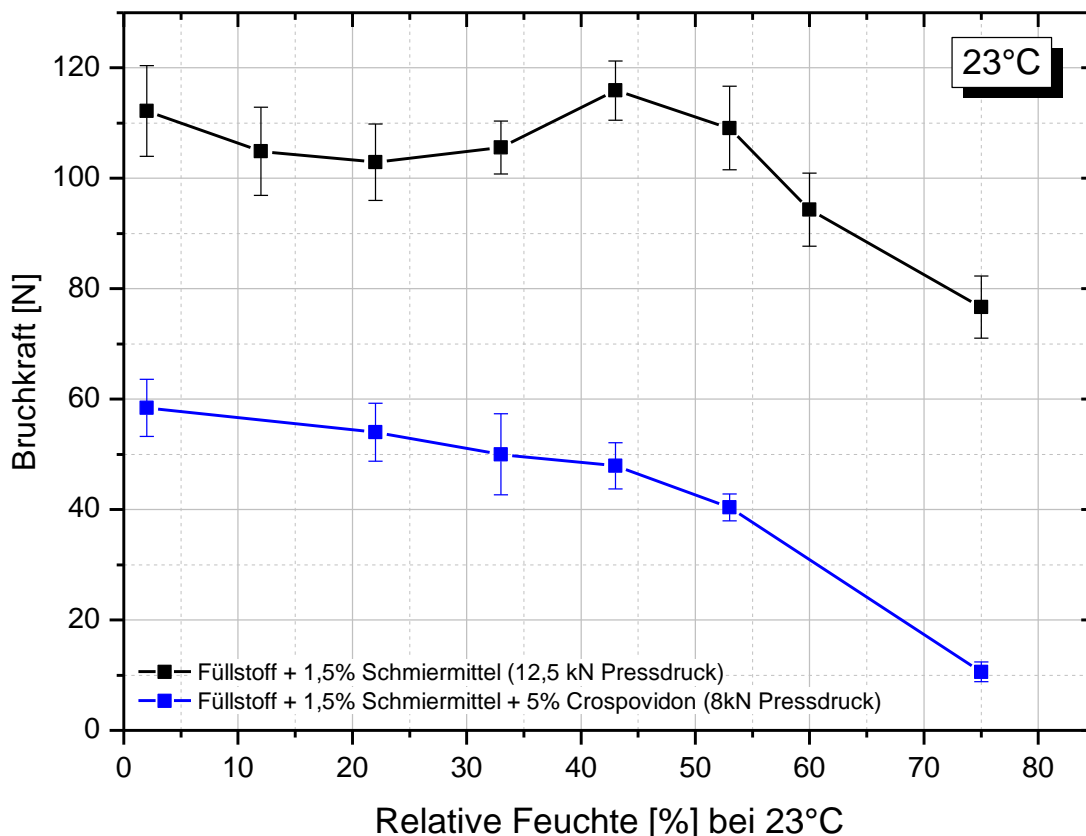


Abb. 4.13 Mechanische Stabilität und Bruchkraft bei Presslingen aus Füllstoff (inkl. 1,5% Schmierstoff) und 5% Crospovidon. Die Tabletten bleiben über den gesamten Feuchtebereich hinweg intakt, sodass bei allen Lagerbedingungen Bruchkraftwerte ermittelt werden können.

Nach der Feuchteconditionierung über einen Zeitraum von 14 Tagen sind alle Tabletten beider Messreihen visuell intakt, weisen keine sichtbaren Risse auf und können in gewohnter Weise mit der Hand aufgegriffen werden, ohne zu zerbrechen. Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop werden nicht gemacht, jedoch ist davon auszugehen, dass feine Mikrorisse durch das Aufquellen des Crospovidon in der Tablettenmatrix entstehen, wie in der genannten Veröffentlichung beschrieben wurde. Allerdings scheint eine Entstehung derart feiner Risse praktisch keinen oder höchstens einen geringen Einfluss auf die Integrität der Tablette bei rel. Feuchten $\geq 40\%$ r.F./ 23°C zu haben. Dementsprechend können bei der Bruchkraftuntersuchung Werte bis hin zu hohen Lagerfeuchten aufgezeichnet werden, wobei Standardabweichungen erhalten werden, die für die Messmethode üblich sind (siehe Abb. 4.13, blaue Kurve). Sobald Tablettenkerne

durch massive Rissbildung geschädigt sind, ist entweder keine Erfassung der Bruchkräfte mehr möglich, da die Presslinge bereits beim Aufgreifen zerfallen, oder die Messung ergibt extrem schwankende Werte mit sehr großen Fehlerbalken.

Wie aus der Graphik zu entnehmen ist, büßt die Mischung aus Füllstoff und 5% Zerfallsbeschleuniger im Vergleich zu trockenen Lagerbedingungen rund 80% ihrer Bruchfestigkeit ein und weist bei 75% r.F./ 25°C mit ~10 N nur noch eine sehr geringe Härte auf. Der Bruchkraftverlust wird einerseits auf die angesprochenen Mikrorisse zurückzuführen sein, die den Zusammenhalt des Tablettengefüges mit Sicherheit beeinflussen. Zum anderen nimmt der Zerfallsbeschleuniger unter Feuchteinfluss schnell sehr viel Wasser auf, das in der Tablettenmatrix als Weichmacher fungiert und dadurch ebenfalls die Bruchkraft absenkt. Es wird davon ausgegangen, dass beide Faktoren additiv zum Abfall der Tablettenhärte beitragen. Dagegen zeigen die reinen Füllstoff-Komprimat (schwarze Kurve) bei 75% r.F./ 25°C nur eine leichte Erweichung und verlieren dabei etwa 30% ihrer Bruchfestigkeit. Dies beweist, dass Presslinge aus Füllstoff auch bei hohen Feuchten stabil sind und aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften wenig zum Verlust an Festigkeit im Tablettenkern beitragen. Zu beachten ist, dass die Absolutwerte der beiden Messreihen nicht direkt miteinander verglichen werden können, da bei diesen Tablettiersuchen keine vergleichbaren Presskräfte angestrebt wurden.

Die crosprovidonhaltigen Tabletten nehmen durch das Aufquellen deutlich messbar im Durchmesser und in ihrer Höhe zu, weisen jedoch an der Oberfläche trotzdem keinerlei Risse oder Sprünge auf. Auch nach Teilung des Presslings sind im Inneren der Matrix weder mit bloßem Auge noch unter einer Lupe Brüche zu erkennen. Abgesehen von der drastischen Volumenzunahme scheint der Tablettenkern auf makroskopischer Ebene keine weiteren Schäden davongetragen zu haben. Bezieht man die prozentuale Volumenänderung des Zerfallsbeschleunigers bei steigendem Feuchteangebot in die Überlegungen mit ein, so wird erkennbar, dass die Hilfsstoffpresslinge aus Füllstoff und Crosprovidon eine sehr viel höhere Volumenausdehnung verkraften können als die Originaltabletten. Zur Verdeutlichung dieser Aussage ist zunächst das Quellverhalten (blau, mit roter Fitkurve) sowie die prozentuale Gewichtszunahme (schwarz) von Presslingen aus reinem Crosprovidon in Abb. 4.14 dargestellt.

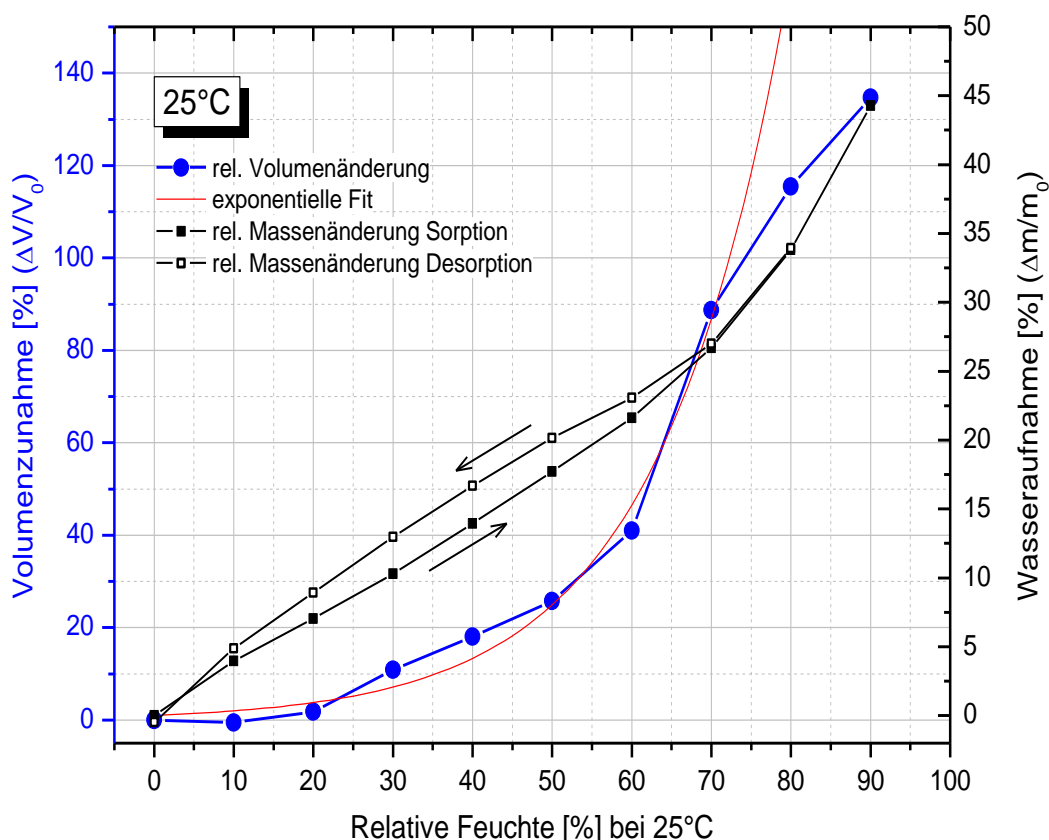


Abb. 4.14 Volumen- und Massenveränderung des Zerfallsbeschleunigers in Abhängigkeit von der rel. Feuchte bei 25°C. Die Quellung (blaue Kurve) zeigt bis ~70% r.F. einen exponentiellen Verlauf, bevor sie einem Maximalvolumen zustrebt.

Im unteren Feuchtebereich zeigt Crospovidon bei annähernd linearer Massenzunahme einen exponentiellen Volumenzuwachs, der bis rel. Feuchten von ~ 70% r.F./ 25°C zu beobachten ist. Bei noch höheren Feuchten schwächt sich die Quellung allmählich ab und strebt erwartungsgemäß einem maximal möglichen Endvolumen zu, während die Gewichtsänderung im Gegenzug in einen exponentiellen Verlauf übergeht. Die gemessene Sorptionsisotherme (schwarz) stimmt mit Datenmaterial überein, das freundlicherweise von BASF zu Vergleichszwecken zur Verfügung gestellt wurde (108). Für die aus Füllstoff und Crospovidon hergestellten Hilfsstoffpresslinge bedeuten die Messergebnisse, dass der enthaltene Zerfallsbeschleuniger bei einer Lagerfeuchte von 75% r.F./ 23°C sein Volumen verdoppelt hat und trotzdem keine Schäden an der Tablette verursacht werden. Im Gegensatz dazu beträgt der Volumenzuwachs des Sprengmittels in den Originaltabletten bei der kritischen Feuchte von 40% r.F./ 25°C lediglich maximal 20%. Während die Füllstoff-Crospovidon-Presslinge mit zunehmender Feuchte stärker aufquellen, jedoch intakt bleiben kommt es bei den Originaltabletten trotz geringerer Quellung zur Bruchbildung. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Volumenzunahme von Crospovidon als Auslöser für die mechanische Instabilität mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann.

In einem weiteren Versuch 1b wird die Kombination aus Füllstoff und L-Arginin auf ihre mechanischen Eigenschaften hin untersucht. Aufgrund ihrer Sorptionsisotherme steht die

Aminosäure bereits unter starkem Verdacht, an der Brüchigkeit der Tabletten beteiligt zu sein oder sie gar zu verursachen. Daher werden Mischungen aus Füllstoff und variierenden L-Arginin Gehalten (1,2%, 2,5%, 10% und 20%) tablettiert und in Exsikkatoren bei rel. Feuchten bis 75% r.F./ 23°C konditioniert. In Abb. 4.15 sind die Bruchkrafteergebnisse der Versuchsreihe dargestellt und nochmals mit den Daten der Pressling aus reinem Füllstoff verglichen (schwarze Kurve).

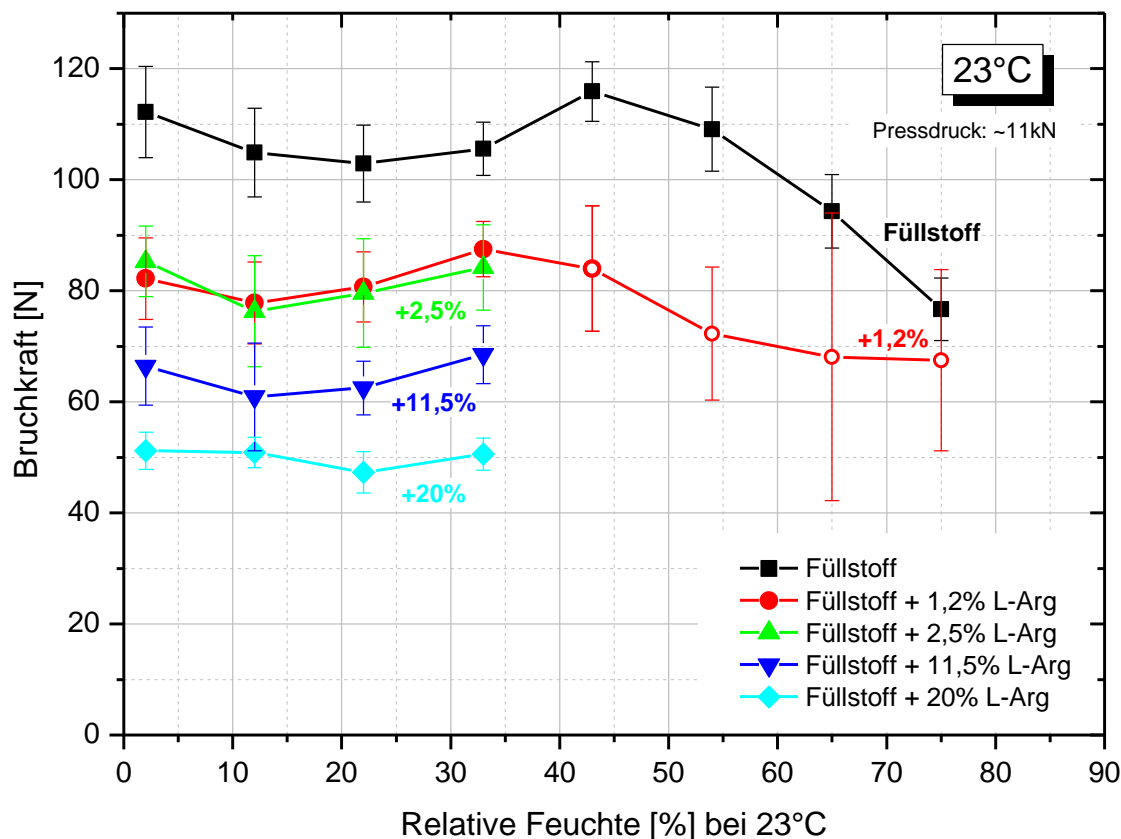


Abb. 4.15 Mechanische Stabilität von Presslingen aus Füllstoff und variierenden Gehalten an L-Arginin. Die Tabletten werden bei rel. Feuchten > 40%/ 23°C innerhalb eines Tages stark rissig und sind daher nicht mehr für Bruchkraftmessungen zugänglich. Selbst bei einem sehr geringen Aminosäureanteil von 1,2% bilden sich langsam Defekte aus, erkennbar an den großen Fehlerbalken.

Bereits nach 16 Stunden Lagerung zeigt sich bei Tabletten mit einem L-Arginin-Gehalt von 2,5%, 11,5% und 20% ab einer Feuchte > 40% r.F./ 23°C starke Rissbildung an der Oberfläche, die sich auch im Volumen fortsetzt. Der Tablettenkern ist insgesamt extrem instabil und zerbricht direkt beim Aufgreifen zwischen den Fingern. Aus diesem Grund fehlen für die genannten Messreihen (vgl. hellblaue, dunkelblaue und grüne Kurve in Abb. 4.15) auch die Bruchkraftdaten, die nach zweiwöchiger Lagerung über gesättigten Salzlösungen aufgezeichnet wurden. Der Grad der Schädigung ist bei diesen Messreihen nach visueller Abschätzung in etwa gleich ausgeprägt und offenbar relativ unabhängig von den eingesetzten Mengen an Aminosäure. Lediglich die Presslinge mit dem geringsten L-Arginin-Gehalt von 1,2% scheinen zunächst unter Feuchteeinwirkung mechanisch stabil zu bleiben (rote Kurve, offene Kreise). Bei genauerer Prüfung unter der Lupe werden jedoch vor allem bei den beiden höchsten Lagerfeuchten feine Haarrisse sichtbar, die sich mit längerer Lagerzeit allmählich vergrößern und deutlicher hervortreten. Durch die Bruchkraftprüfung wird ebenfalls bestätigt, dass das Tabletten-

gefüge nicht mehr intakt ist, da die Messwerte stark streuen und große Standardabweichungen ergeben. Diejenigen Tabletten, die unterhalb des Phasenübergangs bei Feuchten $< 40\%$ r.F./ 23°C gelagert werden, verändern sich auch über einen Beobachtungszeitraum von etwa 8 Wochen nicht und bleiben mechanisch vollkommen stabil.

Aus Abb. 4.15 lässt sich nebenbei ein weiterer interessanter Aspekt bezüglich der absoluten Bruchkräfte entnehmen. Da alle Messreihen mit derselben Presskraft von ~ 11 kN tablettiert wurden, lassen sich die Daten zueinander in Beziehung setzen. Es fällt auf, dass sich aus reinem Füllstoff die härtesten Tabletten ergeben, während ein ansteigender L-Arginin-Gehalt zu einem Absinken der Bruchkraft führt. Daraus lässt sich schließen, dass die Aminosäure eine spröde Substanz mit geringer plastischer Formbarkeit ist, die sich schwer mit anderen Bestandteilen verbindet und eher den Zusammenhalt des Tablettengefüges stört. Interessant wird diese Beobachtung für die Verpressung von Mischungen mit hohem L-Arginin-Anteil, für die eine Direkttablettierung keine geeignete Herstellungsmethode scheint.

Zusammengefasst ergeben sich aus den Ergebnissen aus Versuch 1b drei wichtige Erkenntnisse:

1. L-Arginin ist der auslösende Faktor für die Brüchigkeit der Tabletten.
Da die Aminosäure als chemischer Stabilisator für einen der beiden Wirkstoffe fungiert, könnte sie höchstens durch eine andere geeignete Substanz mit derselben Funktion ersetzt werden.
2. Selbst kleine Mengen L-Arginin von $1,2\%$ $\Delta m/m_0$ führen zur Zerstörung der Tabletten.
Eine weitere Reduktion ist nicht sinnvoll, da zur chemischen Stabilisierung ein bestimmter stöchiometrischer Anteil vorhanden sein muss.
3. Der Phasenübergang der Aminosäure bei $38 - 40\%$ r.F./ 25°C entspricht der kritischen Feuchte, die über die mechanische Stabilität der Tabletten entscheidet.

Da die relative Feuchte die am einfachsten zugängliche Stellschraube des Systems ist, soll über Konditionierungsversuche an L-Arginin-haltigen Mischungen ein Lösungsweg für das Problem gefunden werden. Zur Vollständigkeit sei angemerkt, dass sich aufgrund der oben vorgestellten Ergebnisse Versuch 1c erübrigt. Er wäre lediglich dann notwendig geworden, wenn L-Arginin nicht zur mechanischen Instabilität der Tabletten geführt hätte. In diesem Fall hätten weitere mögliche Kombinationen aus Einzelsubstanzen inklusive der Wirkstoffe überprüft werden müssen.

4.2.5 Stabilitätsuntersuchungen an konditionierten Placebo- Pulvermischungen

Die Lösungsidee besteht nun darin, den Phasenübergang bei L-Arginin nicht in der fertigen Tablette stattfinden zu lassen, sondern durch gezielte Feuchtevorkonditionierung der Aminosäure bzw. der Tablettiermischung auf $\geq 40\%$ r.F./ 23°C zu umgehen. Zur Überprüfung, ob ein geringerer Feuchteeintrag als für die Bildung des Hydrats benötigt zum gewünschten Erfolg führt, wird zugleich bewusst unterhalb des Phasenübergangs bei 33% r.F./ 23°C konditioniert.

An dieser Stelle sei eine Anmerkung bezüglich der Temperatur während der Konditionierung eingefügt. Da die DVS-Messungen bei 25°C durchgeführt werden, die

Versuche im Exsikkator jedoch bei Raumtemperatur von etwa 23°C, stellt sich die Frage, ob die DVS-Ergebnisse bezüglich der Lage des Phasenübergangs auf die niedrigere Temperatur übertragen werden können und die Hydratation bei L-Arginin ebenfalls bei 38-40% r.F./ 23°C stattfindet.

Zur Beantwortung dieser Frage besteht prinzipiell die Möglichkeit, mit Hilfe der Aktivierungsenergie nach Arrhenius den Isothermenverlauf für jede beliebige Temperatur zu berechnen. Diese Herangehensweise darf jedoch nur für jene Produkte umgesetzt werden, die stetige Sorptionsisothermen ohne stufenförmigen Verlauf aufweisen. Im Falle sprunghaft verlaufender Sorptionsisothermen, würde die Anwendung der Arrhenius-Gleichung insbesondere im Bereich von Phasenübergängen zu völlig falschen Berechnungsergebnissen führen, weshalb auch für die L-Arginin-haltigen Tabletten eine andere Herangehensweise zur Beantwortung der eingangs gestellten Frage gefunden werden muss.

Unter Berücksichtigung allgemein gültiger physikalischer Grundsätze besteht jedoch die Möglichkeit, eine Lösung für die vorliegende Problematik herzuleiten. Prinzipiell kann davon ausgegangen werden, dass stabile Feststoffe in hinreichender Entfernung von Phasenübergängen unter einer geringen Variation externer Parameter (hier: der Temperatur) ihr Verhalten nicht un stetig ändern. Das bedeutet hier, dass die Sorptionskurven für 23°C und 25°C außerhalb des Phasenübergangs selbständig sein sollten. Zudem sind die Sorptionsisothermen mit sinkender Temperatur üblicherweise zu niedrigeren relativen Feuchten verschoben und umgekehrt (vgl. z.B. Abb. 2.8 und Abb. 4.29 oder (75)). Für den im folgenden beschriebenen Versuch wird daher angenommen, dass sich der Phasenübergang durch die Temperaturdifferenz von 2 K wenn, dann höchstens geringfügig zu niedrigeren relativen Feuchten verschiebt. Demzufolge wird der Konditionierungsversuch bei 23°C und nach wie vor unverändert bei 38 - 40% r.F. durchgeführt. Das Ergebnis des Experiments überprüft gleichzeitig die vorangehende Annahme.

Für den Konditionierungs- und Einlagerungsversuch wird eine Hilfsstoffmischung aus Füllstoff und 2,5% L-Arginin hergestellt, sowie eine Placebomischung, die alle Formulierungsbestandteile mit Ausnahme der Wirkstoffe enthält. Beide werden vor der Tablettierung auf 33 (= unterhalb des Phasenübergangs) bzw. 40% r.F./ 23°C (= oberhalb des Phasenübergangs) konditioniert. Die daraus hergestellten Tabletten werden anschließend zu einem Provokationsversuch hinsichtlich ihrer mechanischen Stabilität in Exsikkatoren über gesättigten Salzlösungen und konditioniertem Silicagel bei 23°C unter Feuchten von 0,5%, 12%, 22%, 33%, 43%, 54%, 63%, 75% r.F und 83% gelagert (s. Abb. 4.16). Grün markierte Lagerfeuchten zeigen in Bezug zu den beiden Konditionierungsfeuchten eine Feuchtedesorption im Produkt an, rot markierte Feuchte eine zusätzliche Wasseraufnahme.

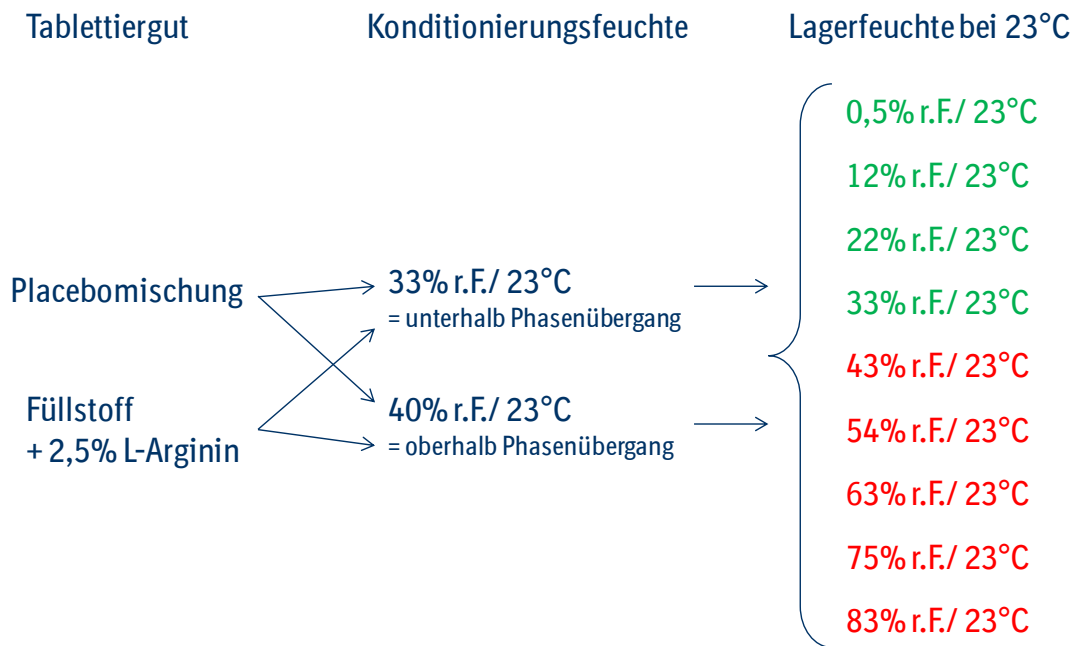


Abb. 4.16 Übersicht zu den Konditionierungs- und Einlagerungsfeuchten

Bei visueller Kontrolle der Proben am Tag nach der Einlagerung zeigen sich bereits vielversprechende Hinweise, dass eine Konditionierung des Tablettierguts auf rel. Feuchten oberhalb des Phasenübergangs von L-Arginin tatsächlich die Lösung für das zugrunde liegende Problem sein könnte.



Abb. 4.17 (Bild a)

Placebotabletten
Lagerfeuchte: 83% r.F./ 23°C
Lagerzeit: 16h



Abb. 4.17 (Bild b)

Füllstoff + 2,5% L-Arginin
Lagerfeuchte: 43% r.F./ 23°C
Lagerzeit: 40h



Abb. 4.17 (Bild c)

Füllstoff + 2,5% L-Arginin
Lagerfeuchte: 43% r.F./ 23°C
Lagerzeit: 1 Woche

Abb. 4.17 Tabletten aus Placebomischung (Bild a), die entweder auf 33% (= unterhalb des Phasenübergangs) oder 40% r.F./ 23°C (= oberhalb des Phasenübergangs) vorkonditioniert wurde. Findet der Phasenübergang bei L-Arginin bereits im Tablettiergut statt, bleiben die Tabletten bei Lagerung $\geq 40\%$ r.F./ 23°C intakt. Dasselbe gilt analog für die Mischung aus Füllstoff und 2,5% L-Arginin (Bilder b und c).

In Abb. 4.17 (Bild a) ist der Zustand der Placebos 16 Stunden nach Einlagerung der Tabletten bei 83% r.F./ 23°C abgebildet, wobei das Tablettiergut der intakten Tablette bei 40% r.F./ 23°C oberhalb des Phasenübergangs vorkonditioniert worden war, und das der zerstörten Tablette unterhalb des Phasenübergangs bei 33% r.F./ 23°C. Die in die Tablettiermischung vorverlagerte Hydratation von L-Arginin führt zu dem Ergebnis, dass aus derartigem Material hergestellte Tabletten auch bei hohem Feuchtestress mechanisch stabil bleiben, während eine zu geringe Konditionierungsfeuchte unterhalb des Phasenübergangs von L-Arginin nicht zum Erfolg führt. Die Tabletten der 33%-Konditionierungsreihe waren bereits nach kurzer Lagerzeit vollständig zerstört.

Die Bilder b und c zeigen ein analoges Verhalten für Tabletten aus Füllstoff und 2,5% L-Arginin. Im Unterschied zu Bild a waren die Tabletten jedoch bei einer gewöhnlichen Raumfeuchte von 43% r.F./ 23°C, also unmittelbar oberhalb des Phasenübergangs eingelagert. Die Tatsache, dass die Tabletten der 33%-Konditionierungsreihe diesen geringfügigen Feuchteanstieg nicht tolerieren, deutet stark darauf hin, dass der sich im Tablettenkern vollziehende Phasenübergang bei L-Arginin den Auslöser für die mechanische Instabilität darstellt. In Bild b ist bei der 33% -Reihe eine beginnende Schädigung des Tablettenkerns nach 40 Stunden Lagerzeit zu erkennen, die nach einer Woche (Bild c) deutlich ausgeprägt erscheint.

Die unterschiedliche Geschwindigkeit, mit der die Zerstörung bei Placebotabletten (Bild a) und Tabletten aus Füllstoff und L-Arginin (Bilder b +c) zu Tage tritt, dürfte auf den Zerfallsbeschleuniger in den Placebotabletten zurückzuführen sein. Crospovidon befördert aufgrund seiner Sorptionskinetik und Sorptionskapazität (vgl. Abb. 4.14) in kurzer Zeit hohe Mengen an Feuchtigkeit in den Tablettenkern. Vermutlich steigt dadurch das lokale Angebot an Wasser für die Hydratation von L-Arginin an, weshalb die Zerstörung schneller voranschreiten kann.

Zusammenfassend erscheinen die Tabletten der 40%-Konditionierungsreihe bei allen Einlagerungsfeuchten zwischen 0,5% und 83% r.F./ 23°C mechanisch stabil, während die Tabletten der 33% Konditionierungsreihe bei Lagerfeuchten ab 43% r.F./ 23°C und höher deutliche Schäden aufweisen.

Im weiteren Verlauf dieses Konditionierungs- und Einlagerungsversuches wurden alle visuell intakten Tabletten nach einer Lagerzeit von vier oder acht Wochen zusätzlich einem Bruchkrafttest unterzogen, um die rein visuelle Stabilität durch eine mechanische Untersuchung des Tablettenkerns zu bestätigen. Abb. 4.18 zeigt die Ergebnisse dieser Bruchkraftmessung an Tabletten aus den beiden Tablettiermischungen, in Abhängigkeit ihrer jeweiligen Vorkonditionierungs- und Einlagerungsfeuchten.

Bei den Tabletten der 40%-Konditionierungsreihe (schwarze und blaue Kurve mit gefüllten Symbolen) können über den gesamten Feuchtebereich hinweg bis hin zur höchsten Lagerfeuchte von 83% r.F./ 23°C Bruchkräfte mit für die Messmethode üblichen Standardabweichungen gemessen werden. Bei den Tabletten aus Füllstoff und L-Arginin (schwarze Kurve) ändert sich die Bruchkraft kaum. Die geringe Erweichung ist hier darauf zurückzuführen, dass der Füllstoff selbst sehr wenig Wasser sorbiert und L-Arginin aufgrund der Vorkonditionierung bereits 75% seiner maximalen Sorptionskapazität vor der Tablettierung erreicht hat. Dagegen ist bei den Placebos (blaue Kurve) aufgrund der absinkenden Bruchkraft eine deutliche Erweichung des Tablettenkerns bei rel. Feuchten $\geq 63\%$ r.F./ 23°C festzustellen, die jedoch die mechanische Stabilität an sich nicht beeinträchtigt. Bei der höchsten Einlagerungsfeuchte beträgt der Verlust der

Bruchkraft beinahe 80%, verglichen mit dem Wert bei der Tablettierfeuchte von 40% r.F./ 23°C. Ein derartiges Verhalten konnte bereits bei Tabletten aus Füllstoff und 5% Crospovidon beobachtet werden (vgl. Abb. 4.13), deren Bruchkraftwerte im oberen Feuchtebereich ähnlich verliefen. Das starke Erweichen ist daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die typischen Eigenschaften des Sprengmittels zurückzuführen, d.h. auf die hohe Sorptionskapazität und das Quellverhalten (vgl. Abb. 4.14). Insgesamt zeigen die Tabletten im oberen Feuchtebereich $\geq 40\%$ r.F./ 23°C keine Risse oder anderweitige mechanische Instabilität, da der kritische Phasenübergang von L-Arginin aufgrund der Vorkonditionierung der Tablettiermischung bereits vor der Verpressung überschritten wurde (s. rechte rotgestrichelte Linie in Abb. 4.18). Demzufolge ist die entscheidende Umlagerung im Kristallgitter von L-Arginin bereits abgeschlossen und kann keine mechanische Schädigung des Tablettenkerns mehr verursachen.

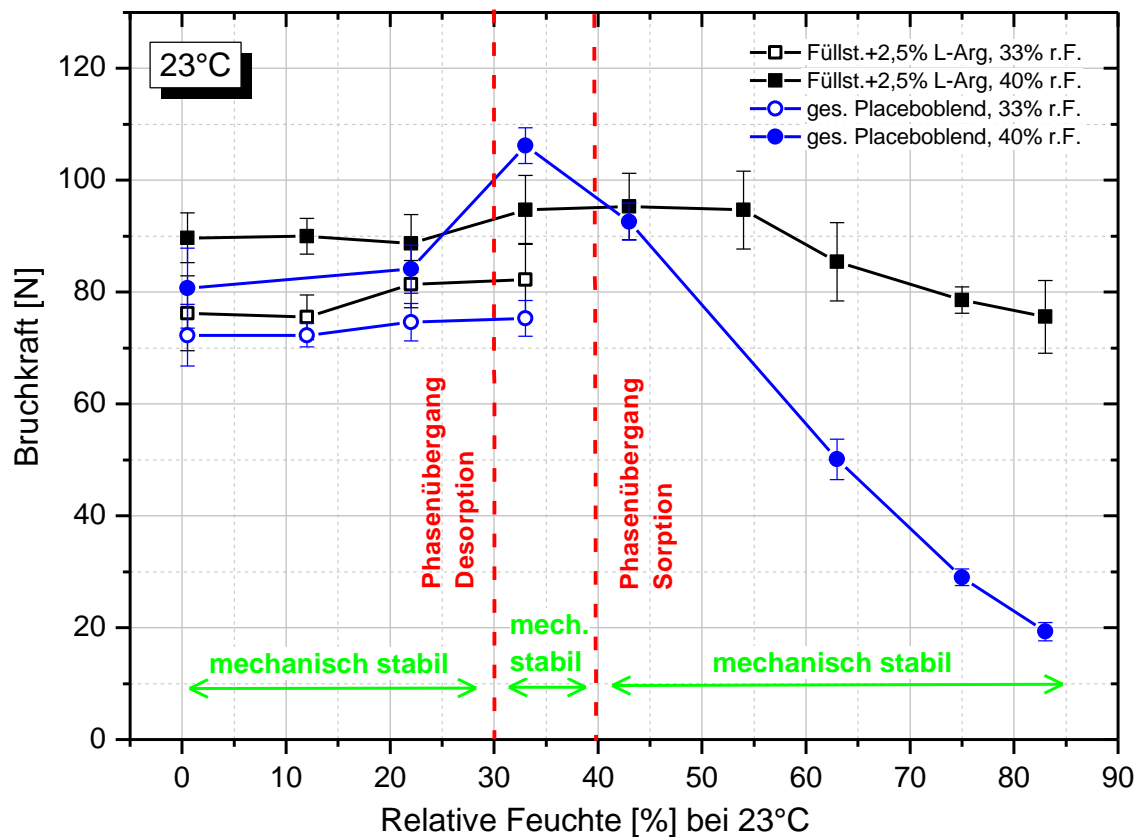


Abb. 4.18 Mechanische Stabilität bei Tabletten durch Vorkonditionierung des Tablettierguts auf 40% r.F./ 23°C (gefüllte Symbole) bzw. 33% r.F. (offene Symbole). Bei Konditionierung auf 33% r.F. sind nach Einlagerung bei höheren Feuchten keine Bruchkräfte messbar, da die Tabletten völlig zerfallen. Wird auf 40% r.F. vorkonditioniert, zeigen die Tabletten selbst bei hohen Einlagerungsfeuchten keine Risse und bleiben mechanisch intakt, lediglich die Bruchkraft sinkt ab. Das Ergebnis bestätigt die in Kapitel 4.2.3 diskutierte Lösungsidee. Weitere Aussagen zur Graphik siehe Text.

Geben nun die Presslinge bei Einlagerung unter 33% r.F./ 23°C ausgehend von der Konditionierungsfeuchte etwas Wasserdampf ab, oder bewegen sich allgemein in einem Feuchteintervall $< 40\%$ und $> 30\%$ r.F./ 23°C oberhalb des Phasenübergangs im Desorptionszyklus (linke rotgestrichelte Linie), so bleiben sie ebenfalls intakt. Die Messergebnisse zeigen, dass sich die Bruchkraft für Tabletten aus Füllstoff und L-Arginin

praktisch nicht verändert, während die Placebotablette bei diesem geringen Feuchteverlust etwas nachzuhärten scheint. Die mechanische Stabilität der Presslinge im genannten Feuchteintervall kann mit Hilfe der Ergebnisse aus DVS und XRPD-Messungen erklärt werden (vgl. Abb. 4.3 und Abb. 4.10). Die Sorptionsisothermen der Aminosäure zeigen, dass im genannten Feuchtebereich das Hydratwasser im Tablettenkern verbleibt. Auch die XRPD-Ergebnisse weisen nach, dass in der Kristallstruktur von L-Arginin keine Veränderungen auftreten und somit auch kein Auslöser für Instabilitäten vorhanden ist.

Werden die Tablettenkerne durch Einlagerung im unteren Feuchtebereich zwischen 0,5 und $\leq 30\%$ r.F./ 23°C einer Feuchtedesorption ausgesetzt, ist im Falle der Füllstoff-Arginin-Tabletten keine Veränderung bei den Bruchkräften zu beobachten, im Falle der Placebopresslinge eine leichte Abnahme der Bruchfestigkeit. Wie das Versuchsergebnis zeigt, bleibt die mechanische Stabilität erhalten, obwohl im Desorptionszyklus von L-Arginin (s. Abb. 4.3) bei 30% r.F./ 25°C ein Phasenübergang durchlaufen und Kristallwasser abgegeben wird. Mit Hilfe der XRPD-Messungen (vgl. Abb. 4.10) kann zudem nachgewiesen werden, dass sich hier die Hydratform der Aminosäure reversibel in ihre Ausgangsform zurückverwandelt. Dieser Strukturwechsel von orthorhombisch zu monoklin mit einhergehender Änderung der Gitterdimensionen könnte theoretisch zum Zusammenbruch der Struktur und damit zur Rissbildung in der Tablette führen (vgl. Kapitel 2.2.2) (47). Umso überraschender ist es, dass die unter Einsatz von hydratisiertem L-Arginin hergestellten Tabletten auch nach der Dehydratation im unteren Feuchtebereich zwischen 0,5 und $\leq 30\%$ r.F./ 23°C mechanisch stabil bleiben. Es besteht die Vermutung, dass evtl. die Umwandlung hin zur kleinvolumigeren Elementarzelle für den Erhalt der mechanischen Stabilität ausschlaggebend sein könnte und lediglich kleine Poren im Tablettenkern zurückbleiben. Zudem enthält die Tablette aufgrund des Konditionierungsschrittes eine entsprechende Menge Wasser mit Weichmacherfunktion, was der Tablette möglicherweise die benötigten plastischen Eigenschaften verleiht, Strukturveränderungen von Formulierungsbestandteilen zu kompensieren.

Betrachtet man dagegen die 33%-Konditionierungsreihe (Abb. 4.18, offene Symbole; Abb. 4.17, jeweils rechte Bildhälfte), bleiben die Tabletten – wie bereits vermutet und in der Lösungsidee zur Behebung des Instabilitätsproblems impliziert – lediglich bei Lagerung unterhalb des Phasenübergangs im Sorptionszyklus intakt. Die Bruchkraftwerte bleiben in diesem Feuchteintervall (0,5%- 33% r.F./ 23°C Lagerung) bei beiden Tablettiermischungen praktisch unverändert, da die Tabletten hier recht wenig Feuchte sorbieren. Dagegen sind die Presslinge vor allem bei Einlagerung unter rel. Feuchten von 63, 75 und 83% r.F./ 23°C bereits nach 16 Stunden derart brüchig (s. Abb. 4.17, Bild a), dass sie z.T. direkt beim Aufgreifen zwischen den Fingern zerbrechen und daher keine Bruchkraftdaten mehr erfasst werden konnten. Bei einer Lagerfeuchte von 43% r.F./ 23°C , sehr nahe am Phasenübergang, sind nach einem Tag Lagerung noch kaum Schäden zu erkennen. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass die Hydratbildung bei L-Arginin sehr langsam erfolgt, wenn rel. Feuchten von 38% r.F./ 25°C oder lediglich wenig darüber angeboten werden. Die Sorptionsisotherme aus der DVS-Messung zeigt, dass sich die Gewichtszunahme der Aminosäure und damit die Hydratation direkt am Phasenübergang über einen Zeitraum von mehr als drei Wochen erstreckt (vgl. Abb. 4.3). Wird jedoch deutlich mehr Feuchte zur Verfügung gestellt, z.B. 50% r.F./ 25°C , so kann anhand der durchgeführten DVS-Messungen an L-Arginin bestätigt werden, dass die Hydratbildung sehr viel zügiger innerhalb weniger Tage durchlaufen wird (Daten in der Arbeit nicht gezeigt). Im Prinzip kann bei einer Lagerfeuchte von 43% r.F./ 23°C der

Phasenübergang in Form einer fortschreitenden Zerstörung der Tablette mitverfolgt werden. Am zweiten Tag nach der Einlagerung (Abb. 4.17, Bild b) sind Unebenheiten und kleine Risse an der Tablettenoberfläche zu beobachten, die sich mit jedem Tag vergrößern, bis am Ende der ersten Lagerwoche eine eindeutig defekte Tablette vorliegt (Abb. 4.17, Bild c). In diesem Zustand können von der Tablette keine Bruchkraftdaten mehr aufgezeichnet werden. Das Ergebnis macht zugleich deutlich, dass es für die Schädigung keiner vollständig abgeschlossenen Hydratation bedarf, sondern dass mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits durch die beginnende Umstrukturierung des Kristallgitters die Zerstörung des Tablettenkerns in Gang gesetzt wird.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der vorangehend diskutierten Versuchsreihen, dass die Lösungsidee der Feuchtevorkonditionierung funktioniert, sofern der Tablettiermischung eine zur Hydratbildung ausreichende Wassermenge angeboten wird. Durch die Wahl der Konditionierungsfeuchte von 40% r.F./ 23°C wird zudem nachgewiesen, dass sogar sehr nahe oberhalb des Phasenübergangs konditioniert werden kann. Rein theoretisch betrachtet ist genau die rel. Feuchte ausreichend, bei der nach Erreichen der Massenkonstanz die Umwandlung zur Hydratform vollzogen ist. Dies ist eine sehr wichtige Erkenntnis, da bei dieser Mindestanforderung zugleich andere, insbesondere feuchteempfindliche Bestandteile der Formulierung weitestgehend geschont werden. Für längerfristige Versuchsreihen ist jedoch eine Konditionierungsfeuchte mit kleinem Sicherheitsabstand empfehlenswert, um z.B. Abweichungen bei Datenloggern oder Klimaschränken hinsichtlich der bereitgestellten rel. Feuchte kompensieren zu können. Insgesamt wird durch die Experimente die Umsetzbarkeit der Lösungsidee zur Herstellung mechanisch stabiler L-Arginin-haltiger Placebotabletten ohne Einschränkung bestätigt. Die sehr positiven Ergebnisse aus diesen Vorversuchen erhöhen die Erfolgchancen, dass sich die beschriebene Herstellungsmethode auch auf wirkstoffhaltiges Trockenkompaktat übertragen lässt. Die Versuche hierzu werden in Kapitel 4.2.6 diskutiert.

Im Zusammenhang mit der überraschenden mechanischen Stabilität der 40%-Konditionierungsreihe bei $\leq 30\%$ r.F./ 23°C, d.h. sogar nach einer Dehydratation von L-Arginin im tablettierten Zustand stellt sich die Frage, ob die Tabletten auch eine erneute Hydratation der Aminosäure im Sorptionszyklus tolerieren würden. Dazu werden Placeboproben aus der Glovebox, die hier ausgehend von der Konditionierungs- bzw. Tablettierfeuchte auf 0,5% r.F./ 23°C getrocknet worden waren, durch Umlagerung erneut relativen Feuchten $\geq 40\%$ r.F./ 23°C ausgesetzt. Diese Abfolge aus Trocknungs- und Rekonditionierungsschritten wird im weiteren Verlauf als „Cyclen“ bezeichnet. In Abb. 4.19 sind Placebotabletten abgebildet, die einen derartigen Cycling-Prozess durchlaufen haben. Angemerkt sei, dass die dunklen Sprengel von einem Farbstoff stammen, der hier lediglich in geringen Mengen zu bestimmten Versuchszwecken beigemischt war. Die Tabletten zeigen nach der erneuten Feuchtebelastung oberhalb des Phasenübergangs ein optisch intaktes Erscheinungsbild ohne Risse, Brüche oder sonstige erkennbare Schäden. Demzufolge scheinen Tabletten mit oben beschriebener Vorbehandlung eine stattfindende Hydratation von L-Arginin im Tablettenkern mit einhergehender Strukturveränderung des Kristallgitters ohne Probleme zu tolerieren.



Abb. 4.19 Optisch intaktes Aussehen „gecyclter“ Tabletten, die aus der Placebomischung hergestellt wurden. Sie zeigen keine Risse oder anderweitige mechanische Schäden. Die Placebos durchliefen beim „Cyclen“ folgenden Feuchtezyklus: Tablettierfeuchte: 40% r.F./ 23°C → Trocknung in Glovebox: 0,5% r.F./ 23°C → Rekonditionierung bei 43% r.F./ 23°C.

Zum Nachweis, dass in einer getrockneten Tablette bei entsprechendem Feuchteangebot tatsächlich eine Hydratation von L-Arginin stattfindet, die Aminosäure also kein verändertes Verhalten im Vergleich zu noch unbelasteten Material zeigt, wird eine der Placebotabletten zusätzlich in die DVS-Anlage gegeben und die Wasseraufnahme als Sorptionsisotherme aufgezeichnet. In Abb. 4.20 ist der gesamte Cyclingprozess in roter Farbe dargestellt. Wie die DVS-Messergebnisse beweisen, durchläuft das in der Placebotablette enthaltene L-Arginin erneut den Phasenübergang mit der typisch ausgeprägten starken Einlagerung von Kristallwasser bei einer relativen Feuchte von ~38% r.F./ 25°C (durchgezogene rote Linie, rechte y-Achse). Zum Vergleich ist in der Graphik die Sorptionsisotherme der reinen Aminosäure abgebildet (schwarze Kurve, linke y-Achse).

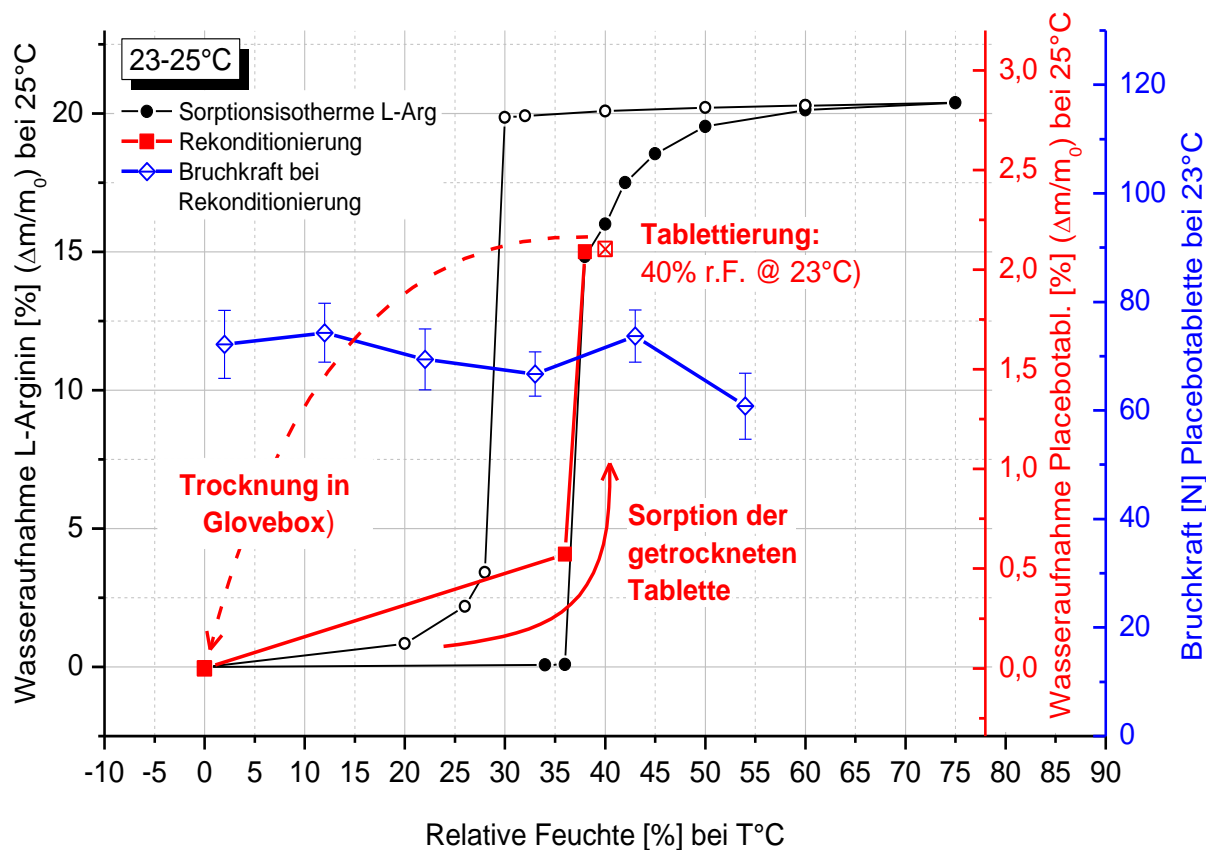


Abb. 4.20 Darstellung des Cyclingprozesses: Nach Tablettierung bei 40% r.F. wurde die Tablette getrocknet (rot gestrichelt) und anschließend in der DVS-Waage rekonditioniert (rote durchgezogene Linie). Obwohl der Hydratations-Phasenübergang bei 38% r.F./ 25°C erneut überschritten wird, bleibt die Tablette intakt, weshalb Bruchkräfte gemessen werden können (blaue Symbole).

Nach der Rekonditionierung (Cycling) werden von den optisch intakt erscheinenden Placebotabletten zusätzlich Bruchkraftdaten aufgezeichnet. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Abb. 4.20 als blaue Rauten eingezeichnet. Der Wert oberhalb des Phasenübergangs bei 43% r.F./ 23°C unterscheidet sich praktisch nicht von den Bruchkraftwerten bei den niedrigeren relativen Feuchten, und weist eine für das Messverfahren übliche Standardabweichung auf. Dieses Messergebnis beweist, dass die in der Tablette stattfindende Hydratation den Tablettenkern nicht geschädigt hat.

Offensichtlich besitzen L-Arginin-haltige Tabletten, unter der Voraussetzung einer abgeschlossenen Hydratation der Aminosäure vor der Tablettierung, auch bei stark wechselnden Feuchtebedingungen mit wiederholten Phasenübergängen eine hohe mechanische Stabilität. Eine Begründung für das beschriebene Verhalten konnte im Rahmen dieser Arbeit aus zeitlichen Gründen nicht weiter verfolgt werden, weshalb an dieser Stelle lediglich Vermutungen angestellt werden können. Denkbar ist, dass der für die Hydratform benötigte Raumbedarf während der Trocknung in der Tablette konserviert wird, sodass in diesem Fall eine erneute Umstrukturierung von L-Arginin während des Phasenübergangs ohne Zerstörung des Tablettengefüges ablaufen kann.

Die Beobachtung, dass Tabletten aus konditioniertem Material weitere Phasenübergänge im Sorptions- und Desorptionszyklus problemlos verkraften, hat insofern praktische Bedeutung, als zwei verschiedene Vorteile aus dieser Eigenschaft resultieren. Einerseits kann aus Sicht des Herstellers das Risiko für mögliche feuchteinduzierte Schädigungsprozesse (z.B. chemischer oder mikrobieller Natur) minimiert werden, da der Wassergehalt nach der Tablettierung bzw. vor der Endverpackung ohne weitere Schäden für das Produkt abgesenkt werden kann. Andererseits sind die Tabletten aus Sicht des Verbrauchers In-use-freundlich, da aufgrund der mechanischen Stabilität bei erneutem Phasenübergang kein kritisches Zeitfenster zwischen Entnahme aus der Primärverpackung und Applikation eingehalten werden muss. Das Produkt könnte somit auch offen in Spenderboxen für einen oder mehrere Tage vordosiert werden. An dieser Stelle soll jedoch bereits hervorgehoben werden, dass die hier als unkritisch bezeichnete Offenlagerung für die Trockenkompakttabletten ausschließlich in Bezug auf die mechanische Stabilität gilt.

In einem weiteren Versuch soll nun exemplarisch aufgezeigt werden, dass zur Herstellung mechanisch stabiler Tabletten nicht die gesamte Tablettiermischung konditioniert werden muss, sondern im Prinzip die alleinige Konditionierung der kritischen Komponente, hier L-Arginin, ausreichend wäre. Auf diese Weise ließe sich der erforderliche Platz- und Zeitbedarf für die Konditionierung reduzieren, was gleichzeitig eine Kostensenkung impliziert.

Für diesen Versuch wird L-Arginin in einem Exsikkator auf 43% r.F./ 23°C über einen Zeitraum von rund 4 Wochen konditioniert, um die Hydratation vollkommen sicherzustellen (s. Abb. 4.4).

Zur Herstellung der Tablettiermischung werden 15 Teile konditionierter Aminosäure mit 85 Teilen trockenem Füllstoff vermengt und direkt im Anschluss tablettiert. Da den Einzelkomponenten aufgrund der schnellen Weiterverarbeitung und der kurzen Tablettierzeit für Bulkgrößen von ~ 500 g kaum Zeit zur Umkonditionierung bzw. zum Erreichen einer gemeinsamen Gleichgewichtsfeuchte zur Verfügung steht, wird L-Arginin mit sehr hoher Sicherheit in seiner Hydratform verpresst. Die mit dieser Herstellungsmethode produzierten Tabletten bleiben bei Lagerungsfeuchten $\geq 40\%$ r.F./ 23°C mechanisch stabil und lassen bei visueller Prüfung unter der Lupe keine Risse erkennen. Auch der zusätzlich durchgeführte Bruchkrafttest bestätigt die mechanische

Intaktheit der Tabletten. Die Versuchsergebnisse beweisen, dass die Variante der Teilkonditionierung funktioniert und diese zeit- und platzsparende Herstellungsmethode in Praxis umsetzbar ist.

Lässt man der oben beschriebenen Mischung ausreichend Zeit zur Equilibrierung, kann das sich allmählich einstellende Feuchtegleichgewicht anhand der Sorptionsisothermen der Einzelsubstanzen berechnet werden. In Abb. 4.21 ist dieser Sachverhalt graphisch veranschaulicht. 85 Teile Füllstoff (= 85 g, schwarze Kurve, rechte y-Achse) mit einer Ausgangsfeuchte von 0% r.F./ 25°C werden mit 15 Teilen hydratisiertem L-Arginin (= 15 g, blaue Kurve, linke y-Achse), das auf 43% r.F./ 25°C konditioniert ist, vermischt. Die Aminosäure gibt an den trockenen Füllstoff Feuchtigkeit ab, wobei stets gilt, dass die abgegebene Menge Wasser gleich der aufgenommenen entspricht, also in diesem Beispiel $\Delta m(\text{L-Arg}) = -\Delta m(\text{Füllstoff})$. Als weitere Bedingung gilt, dass am Ende der Equilibrierung für jede beteiligte Substanz dieselbe relative Feuchte vorliegen muss, wobei die Einstellung der Gleichgewichtsfeuchte entlang der jeweiligen Sorptionsisothermen erfolgt.

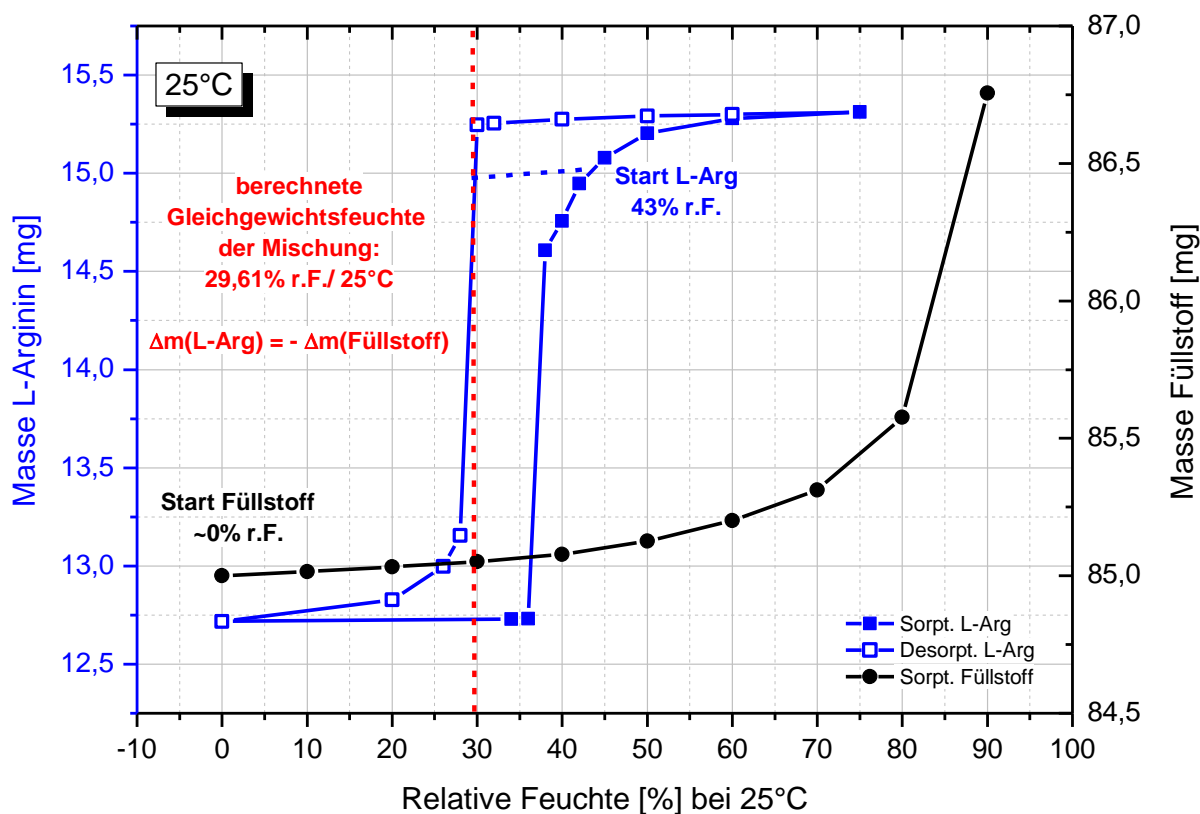


Abb. 4.21 Einstellung der Gleichgewichtsfeuchte bei Mischung von 15 Teilen hydratisierter Aminosäure (Konditionierungsfeuchte: 43% r.F./ 25°C) mit 85 Teilen trockenem Füllstoff. Aufgrund des Desorptionsverlaufs mit sehr geringer Steigung kann bereits ein geringer Wasserverlust zur Dehydratation der Aminosäure führen.

Zu berücksichtigen ist, dass die Startmasse der Aminosäure trotz ihrer bevorstehenden Feuchteabgabe nicht aus dem *Desorptions*zyklus in oben abgebildeter DVS-Messung (Abb. 4.21) entnommen werden darf, da hier der Desorptionsverlauf von der zuvor maximal angebotenen Feuchte (hier: 75% r.F./ 25°C) abhängig ist. Der Startpunkt für L-Arginin muss in diesem Fall aus der *Sorptions*isotherme entnommen werden, da die

Substanz lediglich die Menge Wasser enthält, die sie ausgehend von einem trockenen Zustand bei einer Konditionierung auf 43% r.F./ 25°C aufgenommen hat. Für den weiteren Desorptionsverlauf der Aminosäure muss im gezeigten Beispiel eine Annahme getroffen werden, da in der DVS-Anlage keine Messung für die beschriebenen Bedingungen durchgeführt wurde, also für ein maximales Feuchteangebot von 43% r.F./ 25°C. Wie die Hysterese jedoch zeigt, gibt L-Arginin bis zum Erreichen der Dehydratation bei 30% r.F./ 25°C praktisch fast kein Wasser ab. Es wird nun davon ausgegangen, dass auch bei einer Konditionierung bis maximal 43% r.F./ 25°C ein vergleichbarer Desorptionsverlauf resultiert, was zusätzlich durch die Ergebnisse der XRPD-Messungen untermauert wird (vgl. Abb. 4.10). Für diese XRPD-Untersuchungen wurde L-Arginin zunächst in Offenlagerung auf 43% r.F./ 25°C konditioniert, und im Anschluss daran auf 33% r.F. bzw 22% r.F./ 25°C getrocknet. Das Aussehen der XRPD-Diagramme in Abb. 4.10 verändert sich bei einem Wechsel von 43 auf 33% r.F./ 25°C nicht, sondern erst bei Überschreitung des Phasenübergangs von 33% auf 22% r.F./ 25°C. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das Kristallwasser bis zum Erreichen der Dehydratationsfeuchte im L-Arginin-Kristall erhalten bleibt. Auf diesen Erkenntnissen basierend wird die Steigung des Desorptionsverlaufs zwischen 75 und 30% r.F./ 25°C (blaue durchgezogene Kurve) auf eine Startfeuchte bei 43% r.F./ 25°C übertragen (blau gestrichelte Linie). Diese neue Hilfsisotherme dient als Berechnungsgrundlage für die Kalkulation der sich einstellenden Gleichgewichtsfeuchte zwischen Füllstoff und L-Arginin. Diese liegt bei Erfüllung aller oben genannten mathematischen Bedingungen bei einem Wert von 29.61% r.F./ 25°C.

Die getroffene Annahme bezüglich des Desorptionsverlaufs stellt gleichwohl eine potentielle Fehlerquelle in der Berechnung dar. Um derartige Annahmen mit möglichst geringem Fehlerrisiko übernehmen zu können, muss zunächst überprüft werden, ob das Produkt in Abhängigkeit von der Feuchtevorbelastung im Sorptionszyklus möglicherweise unterschiedliche Desorptionsverläufe zeigt. Ein derartiges Verhalten konnte beispielsweise bei Messung der Trockenkompakttabletten beobachtet werden, die während der Sorption entweder bis 75% r.F. oder bis max. 60% r.F./ 25°C belastet worden waren (vgl. Abb. 4.28). Um das reale Verhalten des Produkts in Berechnungen möglichst genau abbilden zu können, sollte auch in DVS-Messungen weitestgehend der tatsächliche Feuchteverlauf für das Produkt abgebildet werden, um korrekte und verlässliche Eingangsdaten zu erhalten, die der Realität entsprechen.

Die geringe Steigung im Desorptionszyklus in Abb. 4.21 deutet bereits auf die Problematik hin, die bei der Equilibrierung eines Gemisches aus hydratisiertem L-Arginin und trockenem Hilfsstoff entsteht. Schon ein geringes Wasseraufnahmevermögen des beigefügten Materials wäre ausreichend, um bei ausreichender Equilibrierungsdauer eine Dehydratation der Aminosäure in der Pulvermischung zu verursachen und somit zum Fehlschlag des Herstellungskonzeptes zu führen. Selbst im hier vorgestellten Beispiel mit einem Füllstoff, der gemäß Handbook of Pharmaceutical Excipients (37) als nicht hygroskopisch eingestuft ist, würde sich im gezeigten Beispiel rechnerisch eine Gleichgewichtsfeuchte von 29,6% r.F./ 25°C einstellen, also gerade am einsetzenden Phasenübergang.

Eine alternative Lösung besteht jedoch darin, die eher langsame Kinetik des Dehydratationsprozesses auszunutzen und die Pulvermischung direkt nach der Herstellung im nicht equilibrierten Zustand zu verpressen. Dazu müssten jedoch die genauen Zeitspannen für die jeweilige Tablettiermischung untersucht werden, innerhalb derer das Material verarbeitet werden muss. Des Weiteren wäre denkbar, stark sorbierende Komponenten mit rascher Sorptionskinetik, die lediglich einen geringen

Gewichtsanteil zum Gesamtprodukt beitragen (z.B. Zerfallsbeschleuniger), gemeinsam mit der Aminosäure zu konditionieren. Diese Komponente könnte später bei Herstellung der fertigen Tablettiermischung als Feuchtespender fungieren, und somit die Dehydratation der Aminosäure verhindern.

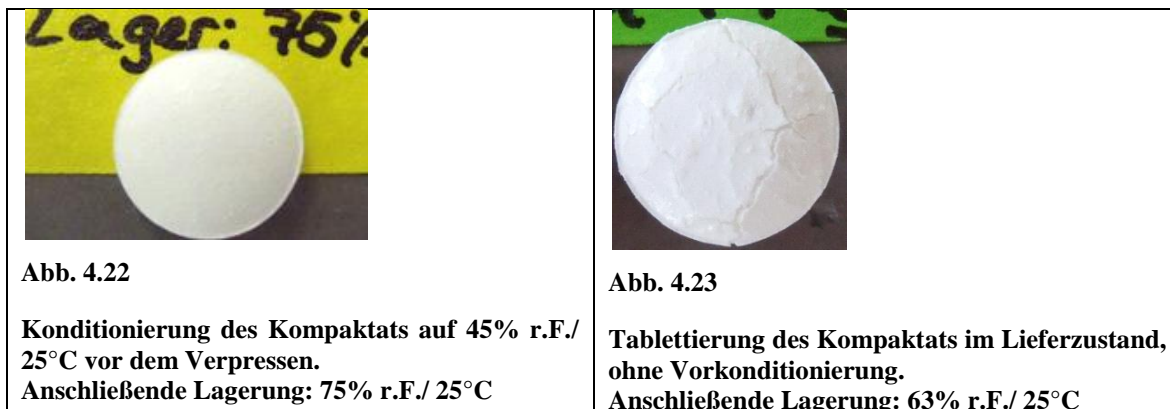
Insgesamt erscheint eine Zumischung von vorab konditioniertem L-Arginin zu einer typischen Tablettenformulierung, die häufig schnell sorbierende, hygroskopische Bestandteile enthält, tendenziell herausfordernd und für die praktische Umsetzung eher zu vermeiden.

4.2.6 Stabilitätsuntersuchungen an konditioniertem Verum-Trockenkompaktat

Mit den sich anschließenden Versuchen soll geprüft werden, ob sich die an Placebos nachgewiesene mechanische Stabilisierung der Tabletten mittels Feuchtevorkonditionierung auch auf das wirkstoffhaltige Trockenkompaktat übertragen lässt. Sofern dies möglich ist, wäre das Problem der mechanischen Instabilität gelöst und damit gleichzeitig die Arbeitsgrundlage dafür geschaffen, das weitere Vorgehen nach dem SynPD-Konzept auf hinreichend stabile Trockenkompaktattabletten anzuwenden.

Für die Versuche wird das Trockenkompaktat diesmal für mindestens 3 Monate bei 45% r.F./ 25°C im Klimaschrank gelagert, um eine vollständige Konditionierung des Materials sicherstellen zu können. Obwohl im vorigen Kapitel anhand der Placebomischungen gezeigt werden konnte, dass prinzipiell eine Konditionierung direkt am Phasenübergang der Aminosäure ausreicht, wird hier aus verschiedenen Gründen eine etwas höhere rel. Feuchte gewählt. Wie aus den Sorptionsisothermen entnommen werden kann (s. z.B. Abb. 4.4), dauert die Sättigung der Feuchtestufe am Phasenübergang im Vergleich zu anderen Stufen um ein Vielfaches länger. Darüberhinaus wird durch die höhere Konditionierungsfeuchte ein Sicherheitsabstand von ~5% r.F./ 25°C zur kritischen Feuchte eingebracht, wodurch mögliche Messungenauigkeiten kompensiert werden können. Da später auch eine Stabilitätsstudie bei 40°C geplant ist, kann mit einer Konditionierungsfeuchte von 45% r.F./ 25°C gleichzeitig der Phasenübergang bei der höheren Temperatur mit abgedeckt werden, sodass eine separate Konditionierung entfallen kann. Eine Diskussion bezüglich des Phasenübergangs bei 40°C ist in Kapitel 4.3.2 zu finden. Die konditionierten Tabletten werden in der Glovebox bzw. in Exsikkatoren über gesättigten Salzlösungen und konditioniertem Silicagel bei rel. Feuchten zwischen 0 – 75% r.F./ 23°C eingelagert, und hinsichtlich Bruch- und Zerfallsverhalten untersucht. Die geplanten Dissolutiontests mussten jedoch wegen gehäuft auftretender technischer Schwierigkeiten an der HPLC abgebrochen werden, weshalb in diesem Kapitel keine Daten hierzu abgebildet sind.

Wie vorangehend an Placebos beobachtet, zeigen auch die Tabletten aus konditioniertem Trockenkompaktat am Tag nach der Einlagerung immer noch ein optisch intaktes Aussehen ohne Risse oder anderweitige Schäden (s. Abb. 4.22), das auch unter einem Vergrößerungsglas bestätigt werden kann. Zum Vergleich ist in Abb. 4.23 ein Tablettenkern aus nicht konditioniertem Trockenkompaktat abgebildet. Er ist nach Lagerung bei 63% r.F./ 25°C bereits nach einem Tag zerstört.



Diesen Beobachtungen zufolge funktioniert das Konzept der Feuchtevorkonditionierung auch bei der Verumformulierung und wird durch die darin enthaltenen Wirkstoffe nicht gestört.

Bei Untersuchung der Bruchkräfte in Abhängigkeit von der Lagerfeuchte können wiederum bei allen Lagerfeuchten Werte mit typischen Standardabweichungen gemessen werden, dargestellt in Abb. 4.24. Dabei fällt auf, dass der Bruchkraftverlauf ein recht ähnliches Profil wie in den bereits vorgestellten 2-Monats-Daten der Placebomischung aufweist (vgl. Abb. 4.18, blaue Kurve). Bei beiden Versuchsreihen ist vor allem zwischen 43 und 63% r.F./ 25°C ein starker Rückgang der Bruchfestigkeit auf etwa die Hälfte des Wertes zu verzeichnen. Demnach scheint das physikalische Verhalten der Tablette hauptsächlich durch die Hilfsstoffkombination bestimmt zu sein, mit lediglich geringem Einfluss der Wirkstoffe, deren Anteil in der Formulierung weniger als 20% beträgt. Diese Beobachtung wird sich bei der im Anschluss folgenden Diskussion zu den Zerfallsdaten widerspiegeln.

Wie aus Abb. 4.24 zu entnehmen ist, zeigen die Bruchkraftdaten im unteren Feuchtebereich, insbesondere bei 33 und 43% r.F./ 25°C, im Laufe der Lagerzeit einen Trend zur Nachhärtung. Nach 3 Monaten sind die Werte bei den beiden genannten Lagerfeuchten rund 25% höher als der jeweilige Messwert am Tag 1. Betrachtet man die hohen Lagerfeuchten von 63 und 75% r.F./ 25°C, fällt der starke Abfall in der Bruchfestigkeit bereits innerhalb des ersten Tages auf, der im Prinzip schon das Bruchkraftprofil der Tablette vorgibt. Während des ersten Monats weichen die Tabletten weiter nach, bis sich allmählich ein in etwa gleichbleibender Endwert einstellt.

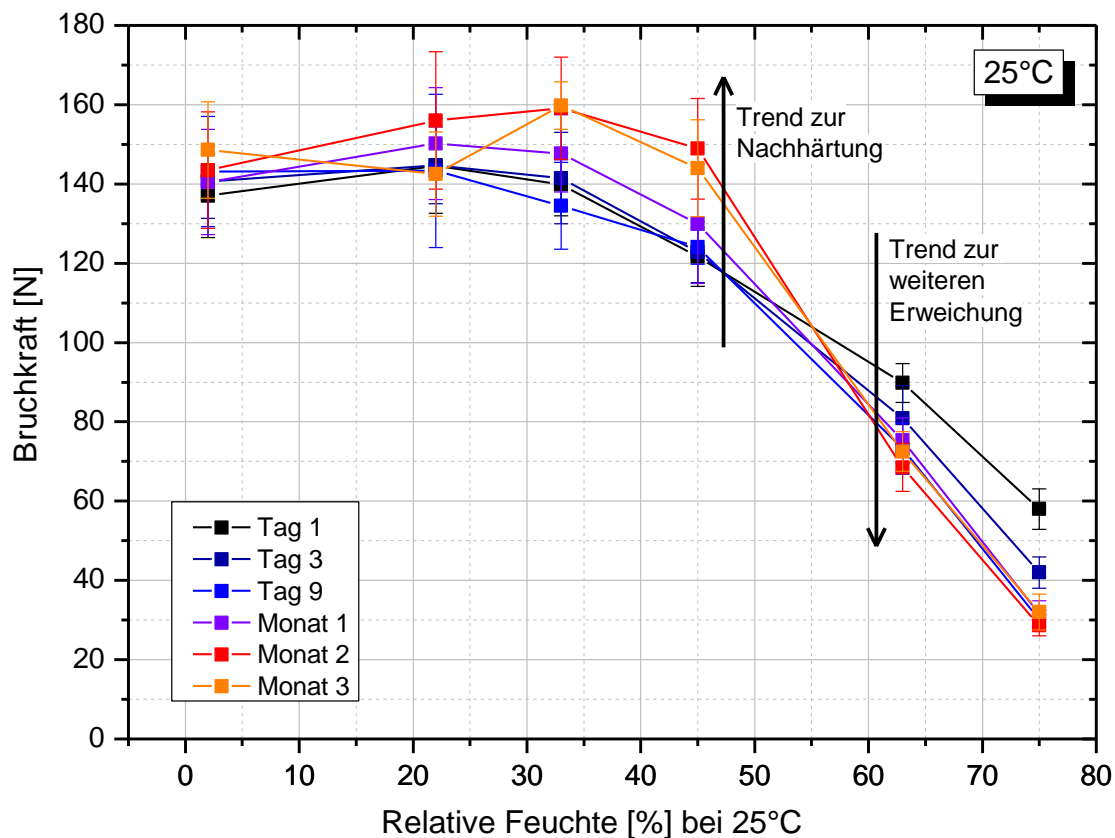


Abb. 4.24 Bruchkraftverlauf bei Tabletten aus konditioniertem Trockenkompaktat. Im unteren Feuchtebereich ist ein Trend zur Nachhärtung zu beobachten, bei hohen Feuchten ein Trend zum zusätzlichen Erweichen.

Ähnlich massiv wirken sich hohe Luftfeuchten auf die Zerfallsdauer des Produktes aus, wie sich aus Abb. 4.25 entnehmen lässt. Anders als bei der Bruchkraft machen sich hier messbare Veränderungen erst nach einer Lagerzeit von mehr als einer Woche bemerkbar und sind offensichtlich nach 3 Monaten noch nicht abgeschlossen. Bei einer Lagerfeuchte von 75% r.F./ 25°C verlängert sich die Zerfalldauer im Beobachtungszeitraum etwa um das fünffache, bei 63% r.F./ 25°C verdoppelt sie sich. Auch bei trockener Lagerung in der Glovebox scheint sich ein leichter Trend abzuzeichnen, der aber erst durch weitere Datenpunkte eindeutig als solcher bestätigt werden könnte. Bei 22, 33 und 43% r.F./ 25°C sind die Messwerte über 3 Monate hinweg stabil, und es sind lediglich Schwankungen im Bereich der Fehlerbalken zu verzeichnen.

Zu erwähnen ist, dass ein sehr ähnlicher Verlauf der Zerfallsdaten bereits bei der zuvor untersuchten Placebomischung zu beobachten war, ebenfalls mit konstanten Werten im niedrigen Feuchtebereich und allmählich ansteigenden Zerfallszeiten ab 63% r.F./ 23°C (nicht weiter diskutiert). Demnach ist das physikalische Verhalten von Placebotablette und Verum durchaus miteinander vergleichbar, und wird durch die Wirkstoffe kaum beeinflusst.

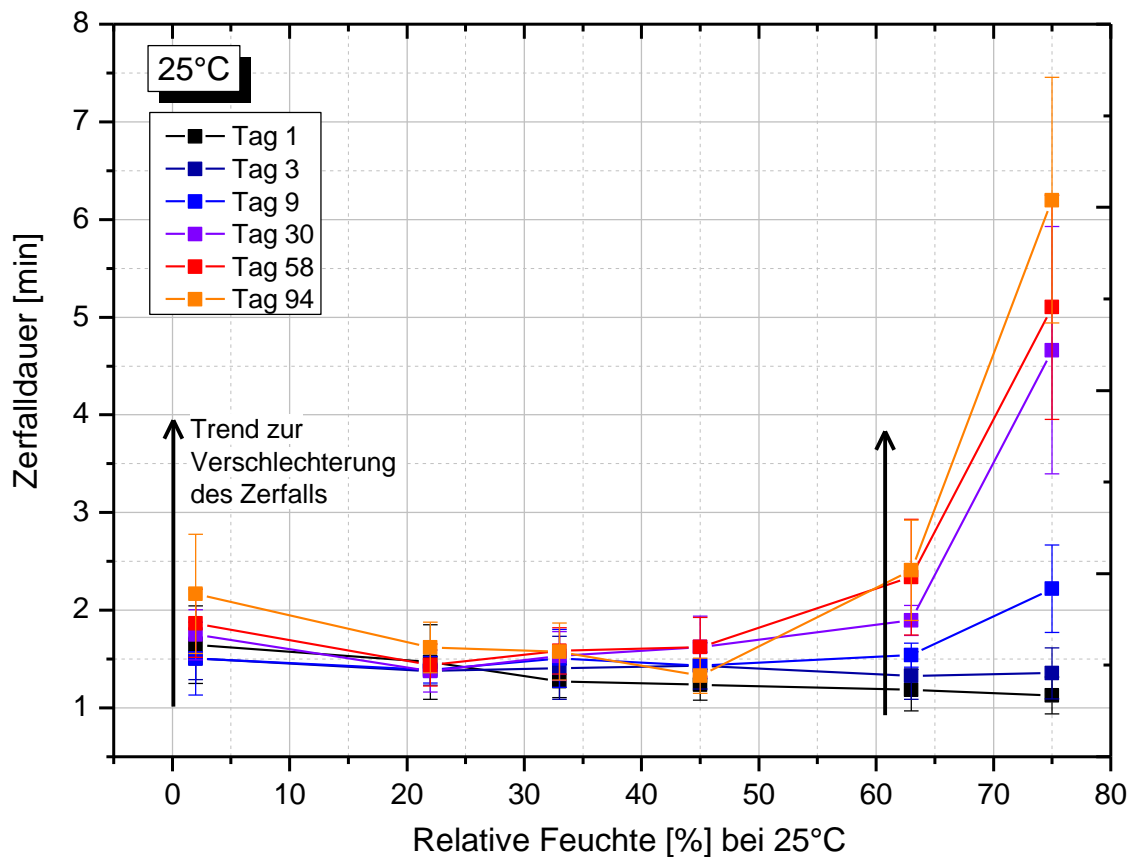


Abb. 4.25 Zerfalldauer bei Tabletten aus vorkonditioniertem Trockenkompaktat. In Abhängigkeit der Lagerzeit verschlechtert sich die Zerfalldauer bei hohen Lagerfeuchten. Interessant ist der sich abzeichnende Trend bei Trockenlagerung, der im Hauptversuch weiter unter Beobachtung stehen wird.

Betrachtet man nun die Datensätze von Bruchkraft und Zerfall im Zusammenhang, so geht bei den hohen Lagerfeuchten von 63 und 75% r.F./ 25°C ein Abfall in der Bruchkraft mit einer ansteigenden Zerfalldauer einher. Eine denkbare Erklärung dafür wäre, dass durch das Aufquellen des Crospovidon die Tablette zwar weich wird, sich aber gleichzeitig Poren verengen oder ganz verlegt werden, sodass pro Zeiteinheit weniger Wasser in die Tablette eindringen kann. Des Weiteren ist vorstellbar, dass der Zerfallsbeschleuniger durch die Lagerung unter hohen rel. Feuchten bereits so stark vorgequollen ist, dass er bei direkter Benetzung mit Flüssigkeit wenig zusätzliches Volumen und damit Sprengkraft entwickeln kann. Für diese Überlegung kann u.a. Abb. 4.14 herangezogen werden, die eine hohe exponentielle Volumenzunahme bis etwa 70% r.F./ 25°C zeigt, mit anschließender Abflachung der Kurve zu noch höheren rel. Feuchten. Zu berücksichtigen ist, dass die Graphik nur für das Quellverhalten unter Wasserdampfeinfluss gültig ist und nicht ohne Weiteres auf den direkten Kontakt mit dem Zerfallsmedium übertragen werden kann. Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass das noch verbliebene Quellvermögen des Crospovidon in den erweichten Tabletten kompensiert wird, da sich aufgrund plastischer Verformung der Kerne kein ausreichender Quelldruck aufbauen kann und die Kraft dissipiert. Darüberhinaus könnte eventuell auch ein Glasübergang im Crospovidon zu einer Verlängerung der Zerfalldauer führen. Für PVP, das sich von Crospovidon lediglich durch die fehlende physikalische Quervernetzung unterscheidet (94), ist in der Literatur ein Zusammenhang zwischen

Wirkstofffreisetzung und Glasübergangstemperatur beschrieben (109). Wasser als Weichmacher führt mit zunehmendem Gewichtsanteil im PVP zu einem Absinken des Glasübergangs auf Raumtemperatur. Den veröffentlichten Daten zufolge liegt bei einem Wassergehalt von $\sim 19\%$ (m/m_0) die Glasübergangstemperatur bei 25°C (109), was laut Sorptionsisotherme einer rel. Feuchte von etwa 55% r.F./ 25°C entspricht (94). Daher kann im PVP der Übergang vom glasartigen in den gummiartigen Zustand bei typischen Lagerbedingungen von 60% r.F./ 25°C erfolgen, was zu einem Fließen des Materials mit Verkleinerung des Porenvolumens führt. Letztendlich sind diese strukturellen Veränderungen dort für eine geringere Wirkstofffreisetzung verantwortlich. Es ist vorstellbar, dass bei quervernetztem PVP ein vergleichbarer Mechanismus zu verlangsamttem Zerfall und – wie die Datenlage im Hauptversuch später ergeben wird – zu mangelhaftem Freisetzungverhalten führt.

Dennoch ist bemerkenswert, dass Bruchkraft und Zerfalldauer offenbar nicht in einem bedingten Zusammenhang stehen, da sich die Parameter zeitlich unabhängig voneinander entwickeln. Während sich die Bruchkraft nach etwa einem Monat auf einen stabilen Endwert einzupendeln scheint, verschlechtert sich die Zerfalldauer über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten. Auch im mittleren Feuchtebereich bei 33 und 43% r.F./ 25°C spiegelt sich die Nachhärtung der Tabletten nicht in den Zerfallsdaten wieder. Von Interesse ist, wie die später vorgestellten Daten der Dissolutionstests mit den beiden übrigen Parametern korrelieren bzw. sich gegenseitig bedingen.

4.2.7 Herstellung mechanisch stabiler Tabletten mit einem hydratbildenden Bestandteil mittels Feuchtevorkonditionierung im Vergleich zum gegenwärtigen Stand der Technik

Angeichts der sehr positiven Ergebnisse aus vorangehenden Versuchen ist von Interesse, ob die beschriebene Tablettenherstellung aus vorkonditioniertem L-Arginin-haltigem Tablettiergut in der Literatur bereits beschrieben ist. Bei Patentrecherchen zu Formulierungen mit L-Arginin sind Möglichkeiten beschrieben, mit denen die Hydratbildung der Aminosäure und die damit einhergehende Problematik der Brüchigkeit umgangen werden kann. In einem japanischen Patent werden die Tabletten mit einem Coating versehen, das eine gute Löslichkeit in Ethanol aufweist, jedoch schwer wasserlöslich ist. Als mögliche Überzüge werden unter anderem Schellack, Ethylcellulose oder Methacrylsäure-Copolymere genannt. Durch das feuchteabweisende Coating wird der Tablettenkern geschützt, weshalb dieser der Patentschrift zufolge aus bis zu 70% L-Arginin, L-Lysin oder einer anderen hygroscopischen Aminosäure bestehen kann (36). Bei diesem Lösungsvorschlag wird das Problem der mechanischen Instabilität durch das Schutzcoating lediglich für einen gewissen Zeitraum umgangen, da der Überzug die Feuchtepermeation nur hemmt, jedoch nicht völlig verhindert. Ist genügend Feuchtigkeit in den Tablettenkern eingedrungen, beispielsweise aufgrund eines hohen Feuchtegradienten unter In-use Lagerbedingungen, so werden die Tabletten dennoch brüchig. Es ist davon auszugehen, dass die Methode bei hohen L-Arginin Anteilen im Tablettenkern zufriedenstellender funktioniert als bei niedrigen, da hier zunächst vergleichsweise hohe Wassermengen in den Tablettenkern permeieren müssen, um eine Hydratation bei der Aminosäure herbeizuführen. Eine dauerhafte Lösung auf Basis eines tiefgreifenden Verständnisses für das zugrunde liegende Problem wurde in der genannten Patentschrift nicht vorgestellt.

In einem weiteren Patent werden Aminosäurepartikel oder –granulate wie L-Arginin direkt mit einem schwer wasserlöslichen Coating versehen und im Anschluss daran zu Tabletten verpresst. Im Prinzip wird dieselbe Art an Überzügen genannt wie im vorhergehenden Patent (110). Diese Methode kann jedoch nur dann eingesetzt werden, wenn L-Arginin z.B. keine Wirkung als basischer Puffer in einer Formulierung entfalten soll, sondern ausschließlich in seiner Funktion als Aminosäure-Supplement verabreicht werden soll.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, die hygroskopische Aminosäure in eine Tablettenmatrix einzubetten, in der ein Verhältnis von mindesten 3 Gewichtsanteilen einer hydrophoben Substanz pro 10 Gewichtsanteilen L-Arginin vorhanden ist. Der wasserabweisende Anteil soll entweder aus einem gehärteten Öl, Paraffin, höheren Fettsäuren, Triglyceriden oder Ähnlichem bestehen. Die Aminosäure wird zusammen mit der hydrophoben Substanz und weiteren typischen Tablettenbestandteilen granuliert und anschließend verpresst (111). Auch für dieses Patent gilt, dass die zugrunde liegende Ursache für die mechanische Instabilität L-Arginin-haltiger Formulierungen nicht wirklich gelöst, sondern lediglich umgangen wird.

Darüberhinaus ist ein Patent zu finden, in dem eine Tablette mindestens 16,9% L-Arginin enthalten soll und gleichzeitig ein Wasseranteil von mindestens 2,7% gefordert wird. Das Wasser wird über ein Feuchtgranulationsverfahren in das Tablettiergut eingebracht. Auf diese Weise soll dem Patent zufolge das Brüchigwerden L-Arginin-haltiger Tabletten verhindert werden (112). Der geforderte Wasseranteil wird im Patent weder explizit begründet, noch lässt er sich aus den Angaben in der Patentschrift selbst herleiten. Der Wert kann jedoch anhand eigener DVS-Messungen nachvollzogen werden. Bei etwa 40% r.F./ 25°C, also direkt nach Überschreiten des Phasenübergangs, hat die Aminosäure etwa 16% ihres Eigengewichts an Wasser aufgenommen. Sollen mindestens 16,9% L-Arginin in der Tablette enthalten sein, die gerade Ihre Hydratation vollendet haben, so resultiert ein Wasseranteil, der genau den geforderten 2,7% entspricht. Da in der Patentschrift weder ein Verweis auf eine Sorptionsisotherme von L-Arginin zu finden ist, noch eine Verbindung zur Hydratation der Aminosäure hergestellt wird, besteht die Vermutung, dass der minimal mögliche Wasseranteil bei der Feuchtgranulation wahrscheinlich experimentell ermittelt wurde. Bei Erkenntnissen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen mechanischer Instabilität und dem Sorptionsverhalten eines Hydratbildners hätte in diesem Patent ein deutlich breiterer Schutzbereich beansprucht werden können.

Bei den Recherchen in Fachdatenbanken war kein Patent zu finden, in dem das Problem durch Feuchtevorkonditionierung der Tablettiermischung oder der Aminosäure selbst angegangen wurde. Die Idee wurde daher über die interne Patentabteilung als Prioritätsanmeldung beim Europäischen Patentamt eingereicht.

Zusammenfassung der Abschnitte 4.2.1 bis 4.2.7

Problemanalyse und Methodenfindung zur Herstellung mechanisch stabiler Tabletten

In diesen Unterkapiteln konnte gezeigt werden, dass L-Arginin die kritische Komponente in der Formulierung darstellt. Die Aminosäure ist ein Hydratbildner mit charakteristischer Hysterese in der Sorptionsisotherme, die im Sorptionszyklus bei ~ 40% r.F./ 25°C in einem geringen Feuchtebereich sehr viel Wasser sorbiert und dabei ihre Kristallgitterstruktur und –größe verändert. Findet diese Umstrukturierung in der fertigen Tablette statt, führt sie zu einer Zerstörung des Presslings.

Infolgedessen wurde eine Lösungsidee entwickelt, bei der die fertige Tablettiermischung auf eine relative Feuchte unmittelbar oberhalb des Phasenübergangs von L-Arginin vorkonditioniert wird. Mit dieser Herstellungsmethode wird sicher gewährleistet, dass die Aminosäure bereits im hydratisierten, feuchtestabilen Zustand verpresst wird. In Patentschriften konnte keine vergleichbare Prozessierung L-Arginin-haltiger Tablettiermischungen gefunden werden.

Die Versuche an Placebomischungen und am Verum-Trockenkompaktat bestätigten, dass mit Hilfe dieser Feuchtevorkonditionierungsmethode ein mechanisch stabiles Produkt hergestellt werden kann, das bis zu hohen Feuchten von 83% r.F./ 23°C intakt bleibt. Die Tabletten tolerieren selbst Cycling-Prozesse, bei denen sogar mehrfach Phasenübergänge in beide Richtungen durchlaufen werden.

Diese optimierten Tabletten, die über den gesamten Feuchtebereich ihre mechanische Stabilität beibehalten, bilden die unabdingbare Arbeitsgrundlage für die Weiterbearbeitung des Projektes nach dem SynPD-Konzept (ab Kapitel 4.3).

4.3 Teil 2: Umsetzung des SynPD-Konzeptes am optimierten Produkt

4.3.1 Überblick zur Datenerhebung nach dem SynPD-Konzept

In dem nun folgenden Teil 2 soll das SynPD-Konzept zur Vorausberechnung der Produktstabilität in der Verpackung umgesetzt werden. Anhand von Offenlagerungsdaten des Produktes und Feuchtepermeationsdaten der Verpackungskomponenten kann die feuchte- und zeitabhängige Entwicklung von qualitätsbestimmenden Produktparametern rein rechnerisch ermittelt werden. Dabei werden hier wie im gesamten weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit ausschließlich Tabletten verwendet, welche aus bei 45% r.F./ 25°C vorkonditioniertem Granulat hergestellt wurden und dadurch mechanisch stabil sind.

Nachfolgende Graphik (Abb. 4.26) veranschaulicht die einzelnen benötigten Datenblöcke sowie deren mathematische Verknüpfung, symbolisiert durch \otimes , und soll als Leitfaden durch dieses Kapitel dienen.

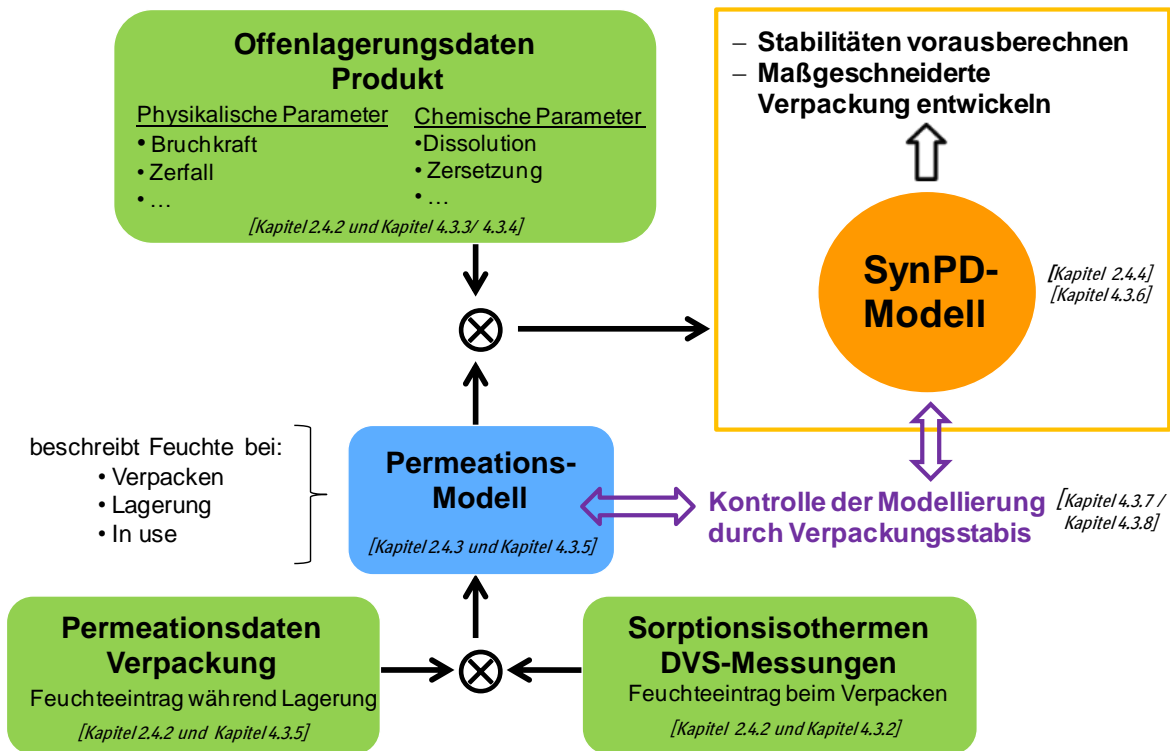


Abb. 4.26 Das SynPD-Konzept zur Vorausberechnung der Produktstabilität. Überblick: zu erhebende Datenblöcke und deren mathematische Verknüpfung

Mit grün hinterlegt sind diejenigen Datenblöcke, die experimentell generiert werden müssen.

Zum einen wird eine hinreichende Menge an Offenlagerungsdaten zu den gewünschten Produktparametern benötigt, welche in Abhängigkeit der Lagerzeit und Lagerfeuchte individuell für jedes Produkt erfasst werden müssen. Dieser Datenblock kann sich in Abhängigkeit des Reaktionsverhaltens des Produktes sehr aufwändig gestalten, sofern eine hohe Messfrequenz erforderlich ist und mehrere Parameter parallel verfolgt werden. Im hier vorgestellten Pilotprojekt wurden z.B. Bruchkraft, Zerfall und Dissolutionwerte beider Wirkstoffe ermittelt, sowie punktuell die Zersetzungsdaten erfasst. Es gilt zu bedenken, dass die nachfolgende SynPD-Modellierung auf Basis der gewonnenen Offenlagerungsdaten durchgeführt wird. Ergebnisse zu diesem ersten Datenblock werden in den Kapiteln 4.3.3 und 4.3.4 diskutiert.

Des Weiteren werden Permeationsdaten für die jeweiligen Verpackungsmaterialien benötigt, die entweder durch DVS-, Mocon- oder anderweitige Permeationsmessungen ermittelt werden. Mit ihnen lässt sich die Permeationsrate berechnen, die den Feuchteeintrag in eine bestimmte Verpackung in Abhängigkeit von Lagerzeit und anliegendem Feuchtegradienten bei einer bestimmten Temperatur beschreibt. Diese Datensätze wurden nicht selbst gemessen, sondern aus der bereits aufgebauten Datenbank des Labors entnommen. Die Permeationsdaten fließen letztendlich über das Permeationsmodell in die in Kapitel 4.3.5 gezeigten Ergebnisse mit ein.

Schließlich wird auch das Sorptions- und/ oder Desorptionsverhalten von Produkt und Verpackung benötigt, um die Startfeuchte in der gewählten Verpackungskonfiguration bestimmen zu können. Dazu werden mittels DVS-Messungen Sorptionsisothermen der

jeweiligen Materialien aufgezeichnet, wobei die Messungen an Trockenkompakttabletten sowie an einzelnen Formulierungsbestandteilen im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, während die Daten für Verpackung und Trockenmittel aus dem laborinternen Datenmaterial zur Verfügung standen. Die Sorptionsisothermen der DVS-Messungen bei 25 und 40°C an Tabletten aus feuchtevorkonditioniertem Trockenkompakt sind in Kapitel 4.3.2 vorgestellt.

Die beiden letztgenannten Datenblöcke, Permeationsdaten und Sorptionsisothermen, werden mathematisch miteinander verknüpft und bilden ein Rechenmodell, mit dem die Feuchteentwicklung ab dem Zeitpunkt der Verpackung über die Lagerdauer und in-use-Zeit hinweg berechnet werden kann. Das Ergebnis des Permeationsmodells für eine bestimmte Verpackungskonfiguration wird wiederum mit den Offenlagerungsdaten eines Produktparameters verrechnet. Aus dieser Rechenoperation resultiert das SynPD-Modell, das die Stabilität des Produkts, d.h. die Entwicklung des gewählten Parameters in Abhängigkeit von Lagerzeit und relativer Feuchte bei einer bestimmten Temperatur in der gewählten Verpackung simuliert. Die Ergebnisse der Modellvorhersagen werden in Kapitel 4.3.6 vorgestellt. Zur Überprüfung, ob die Vorhersage korrekt ist und alle entscheidenden Einflussfaktoren im Modell berücksichtigt sind, werden anschließend mittels Verpackungsstudien Echtzeitdaten generiert und mit den Simulationsergebnissen verglichen. Diese abschließende Kontrolle und der Grad der Übereinstimmung werden in den Kapiteln 4.3.7 und 4.3.8 diskutiert.

4.3.2 Ergebnisse der DVS-Messungen bei 25 und 40°C

Wie bereits im Überblick erwähnt, werden für das weitere Vorgehen nach dem SynPD-Konzept Sorptionsisothermen des Produktes benötigt. Als Messtemperaturen werden 25 und 40°C ausgewählt, um zusätzlich die temperaturaktivierten Sorptionseigenschaften des Produktes charakterisieren zu können. Darüberhinaus können aus den beiden Sorptionsisothermen genau die relativen Feuchten ermittelt werden, bei denen im Produkt derselbe Wassergehalt vorliegt (siehe Abb. 2.8).

Es werden Messungen sowohl an losem Trockenkompakt als auch an Tabletten aus feuchtevorkonditioniertem Material durchgeführt, da nicht bekannt ist, ob sich beide Formen hinsichtlich ihres Sorptionsverhaltens unterscheiden. Der zugrunde liegende Gedanke ist, dass DVS-Messungen an Tabletten sehr viel Zeit in Anspruch nehmen, und eine Messdauer von 6-8 Wochen für einen gesamten Sorption- und Desorptionszyklus keine Seltenheit darstellt. Zudem sind bei längeren Messungen technisch bedingte Unterbrechungen nicht auszuschließen, weshalb es vorkommen kann, dass Messreihen zusammengesetzt werden müssen und die gesamte Datenauswertung zeitintensiver und gleichzeitig unübersichtlicher wird. Loses Granulat dagegen kann im unteren zweistelligen Milligrammbereich eingewogen werden, wodurch eine Messung deutlich schneller abläuft und oft schon nach 1-2 Wochen beendet werden kann. In einer Veröffentlichung von *Li, Sanzgiri und Chen* konnte beispielsweise am dort untersuchten Produkt keine Veränderung der Sorptionseigenschaften aufgrund der Tablettierung beobachtet werden (113). Trotz unterschiedlicher Granulationsmethoden, Pressdrücke an der Tablettenmaschine und daraus resultierender Porengrößen wiesen der Pulverblend, das Granulat und die fertigen Tabletten vergleichbare Sorptionsisothermen auf. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass sich die Sorptionseigenschaften der Ausgangsmaterialien während der Prozessierung z.B. durch Phasenübergänge oder die Bildung von

Polymorphen verändern können, weshalb die Sorptionskapazität der Tablettiermischung nicht uneingeschränkt auf das Fertigprodukt projiziert werden kann. Die Erkenntnisse dieser Arbeitsgruppe hinsichtlich der Sorptionseigenschaften von losem und verpresstem Granulat lassen sich demzufolge auch nicht auf andere Produkte übertragen, sie müssen vielmehr für jede Formulierung individuell ermittelt werden.

In nachfolgender Graphik Abb. 4.27 wird die Sorptionsisotherme einer Tablette aus feuchtevorkonditioniertem Trockenkompaktat (schwarz) mit der des losen Materials (blau) verglichen. Darin ist erkennbar, dass das in (113) beobachtete Verhalten nicht auf das Trockenkompaktat übertragbar ist, da sich die Feuchtesorption der beiden Proben in Teilen stark voneinander unterscheidet. Während die Kurven bis zum Phasenübergang einen sehr ähnlichen Feuchteverlauf aufweisen, beginnen sie im Sorptionszyklus oberhalb von 43% r.F./ 25°C voneinander abzuweichen. Der Unterschied direkt im Phasenübergang bei 38 bis 40% r.F./ 25°C könnte nach Interpretation der Rohdaten auf die Genauigkeit der FeuchteEinstellung in der DVS-Apparatur zurückzuführen sein, die laut Herstellerangaben bei $\pm 1\%$ r.F. liegt.

Beim losen Trockenkompaktat (blau) verlaufen Sorptions- und Desorptionszyklus im Bereich zwischen 50 und 80% r.F./ 25°C praktisch identisch, bevor sich mit voranschreitender Desorption die bereits bekannte Hysterese ausbildet. Bei $\sim 30\%$ r.F./ 25°C gibt die Aminosäure in einem sehr engen Feuchtebereich das eingelagerte Kristallwasser ab und geht wieder in eine niederwertigere Hydratform über. Die bis zur vollkommenen Trocknung fortbestehende Hysterese muss, den jeweiligen Gewichtsanteilen entsprechend, sowohl auf L-Arginin als auch auf Crospovidon zurückzuführen sein, da auch in den Sorptionsisothermen der beiden Reinsubstanzen eine Hysterese vorzufinden ist (vgl. Abb. 4.3 und Abb. 4.14).

Überraschenderweise sorbiert die Tablette im Bereich zwischen 43 und 75% r.F./ 25°C weniger Wasser als das lose Kompaktat. Da die Wasseraufnahmekapazität vorwiegend eine intrinsische Substanzeigenschaft ist, wäre nach Bereinigung sämtlicher Mess- und Gerätegenauigkeiten zunächst ein sehr ähnlicher Isothermenverlauf zu erwarten. Denkbar wäre, dass sich das Tablettiergut durch den Energieeintrag beim Verpressen verändert und danach andere Sorptionseigenschaften aufweist als der lose Pulverblend. Beispielsweise können sich stärkere Kapillarkräfte zwischen den verpressten Granulartikeln ausbilden als zwischen lose aneinanderliegenden, Kristallgitterstrukturen können sich verändern, und Übergänge aus dem amorphen in den kristallinen Zustand werden möglich.

Zur Bestätigung des tatsächlich unterschiedlichen Verlaufs der Sorptionsisothermen von losem und verpresstem Kompaktat wurde die Tablette erneut in der DVS-Anlage untersucht, und dabei das bereits aufgezeichnete Sorptionsverhalten bestätigt (vgl. Abb. 4.28, kleine Graphik links oben). Da nur über die Tablette die tatsächlichen Verhaltenseigenschaften des Endproduktes verlässlich abgebildet werden, wird lediglich die Sorptionsisotherme des verpressten Materials für das weitere Vorgehen bzw. für die späteren Berechnungen herangezogen. Die beschriebenen Unterschiede zum losen Kompaktat wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter nachverfolgt, da die detaillierteren Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen nicht weiter zielführend für die SynPD-Modellierung gewesen wären.

Die massive Wasseraufnahme der Tablette bei 85% r.F./ 25°C im Vergleich zum Granulat könnte auf eine Kapillarkondensation infolge von Rissbildung zurückzuführen sein. Ungewöhnlich ist auch das Desorptionsverhalten der Tablette, wonach in einem Bereich zwischen ca. 60-40% r.F./ 25°C mehr Wasser abgegeben wird, als zuvor im Sorptions-

zyklus bei denselben relativen Feuchten aufgenommen wurde. Zudem ist nur noch eine schwach ausgeprägte Dehydratationsstufe bei 30% r.F./ 25°C vorhanden.

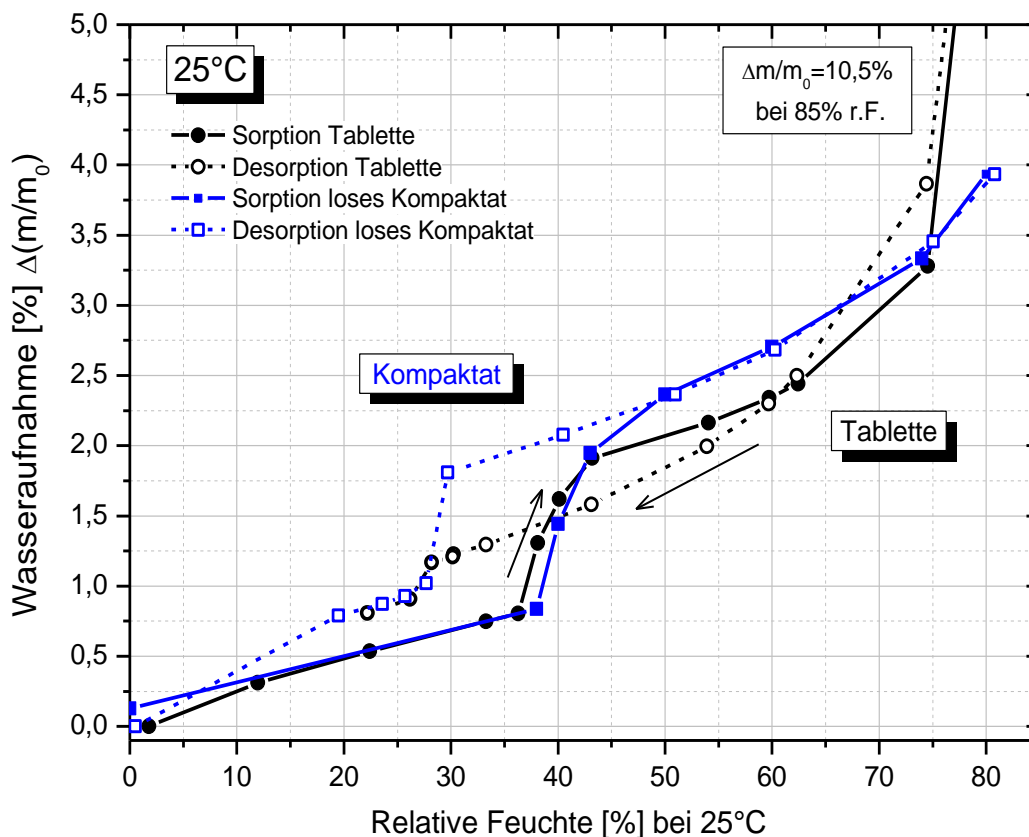


Abb. 4.27 Vergleich der Sorptionsisothermen von einer Tablette aus feuchtevorkonditioniertem Material mit 45% r.F./ 25°C (schwarz) und losem Trockenkompaktat (blau). Aufgrund des unterschiedlichen Sorptionsverhaltens ist es wichtig, welche der beiden Sorptionsisothermen für das Feuchtepermeationsmodell verwendet wird.

Es wird davon ausgegangen, dass der vom losen Trockenkompaktat abweichende und eher ungewöhnliche Desorptionsverlauf der Tablette zumindest zum Teil durch eine Schädigung bei sehr hohen Lagerfeuchten verursacht wird. Die Vermutung wird zusätzlich durch die DVS-Messung an einer Trockenkompaktat-tablette bei 40°C untermauert, bei der eine vergleichbar auffällige Sorptionsisotherme erhalten wird wie bei 25°C (vgl. Abb. 4.28, rote Kurve). Zur Überprüfung der Überlegungen werden zwei weitere Tabletten in der DVS-Anlage, jedoch nur bis jeweils maximal 60% r.F./ 25 und 40°C konditioniert und danach schrittweise getrocknet. In Abb. 4.28 sind die so erhaltenen Sorptionsisothermen (grün) jeweils den Messzyklen mit sehr hohen Feuchtestufen gegenübergestellt. Bei beiden Temperaturen zeigt sich, dass bei einer Maximalfeuchte von 60% r.F. Sorptions- und Desorptionszyklus oberhalb des Phasenübergangs nun nahezu deckungsgleich verlaufen. Darüberhinaus tritt auch die Dehydratation der Aminosäure wieder als prägnante Stufe in Erscheinung. Zu berücksichtigen ist, dass aus Gründen der Zeitersparnis die Lage der Phasenübergänge nicht als scharfe Kante vermessen wurde.

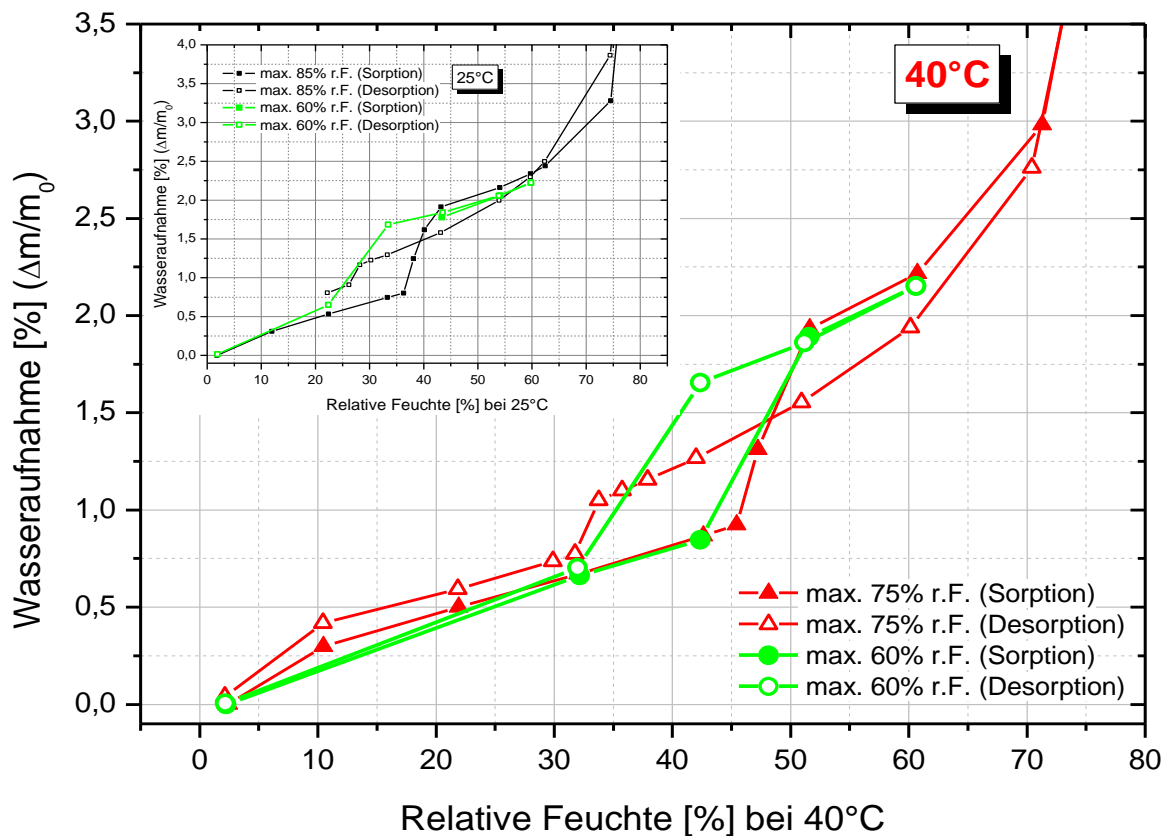


Abb. 4.28 Verlauf der Sorptionsisothermen bei Trockenkompakttabletten in Abhängigkeit der maximalen Wasserbeladung. Die Tabletten zeigen bei maximaler Sorption bis 60% r.F. (entspricht einem Wassergehalt von ~ 2,25% bei beiden Temperaturen) oberhalb des Phasenübergangs keine Hysterese.

Insgesamt führen alle Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass die Einwirkung hoher rel. Feuchten auf den Tablettenkern dessen Desorptionsverhalten beeinflusst. Als Begründung wären mehrere Möglichkeiten denkbar, wie z.B. eine Rissbildung im Tablettenkern durch das aufquellende Crospovidon mit anschließend erleichterter Feuchteabgabe, auftretende Polymorphismen oder die Veränderung eines Bestandteils aufgrund eines Glasübergangs. Die Messungen zeigen klar, dass für die spätere Datenmodellierung die richtigen Sorptionsisothermen mit Sorgfalt ausgewählt werden müssen, da die SynPD-Rechensimulationen ansonsten zu fehlerhaften Vorhersagen führen. Es ist demnach am sinnvollsten, die endgültige Darreichungsform zu vermessen und in der DVS-Messung annähernd den Feuchtezyklus abzubilden, den die Tablette auch real durchlaufen könnte. Dies soll mit folgendem Gedankengang veranschaulicht werden. Die Tabletten sind während der Herstellung beispielsweise maximal einer rel. Feuchte von 60% r.F./ 25°C ausgesetzt und werden dann der Bulkwarentrocknung zugeführt. Wird die resultierende Endfeuchte mit Hilfe des schwarzen Graphen in Abb. 4.28 berechnet anstatt des eigentlich zutreffenden grünen, so wird daraus ein geringerer Wassergehalt angenommen als tatsächlich vorhanden. Dies wiederum würde zur Wahl einer ungeeigneten Verpackung führen. Entweder würde in Annahme eines größeren vorhandenen Feuchtepuffers eine zu permeable Verpackung gewählt, oder, im Bestreben eine möglichst geringe Feuchte zu konservieren, eine Hochbarrierefolie. In logischer Konsequenz würde dann auch die Laufzeit des Produktes falsch kalkuliert werden. Das

Beispiel verdeutlicht, dass das in DVS-Messungen übliche und vermeintlich zeitsparende Abtasten des *gesamten* Feuchtebereichs in einer *einzig*en DVS-Messung nicht in jedem Fall sinnvoll ist, und bei bestimmten Fragestellungen sogar eine Fehlerquelle darstellen kann.

Bei weiterem Vergleich der DVS-Messungen bei 25 und 40°C ist eine Verschiebung der 40°C- Sorptionsisothermen zu höheren relativen Feuchten festzustellen (s. Abb. 4.29). Dies ist am einfachsten im Bereich der Phasenübergänge zu erkennen. Während bei 25°C die Hydratation der Aminosäure im Sorptionszyklus bei ~38-40% r.F. stattfindet, liegt sie bei 40°C bei einer rel. Feuchte von ~47-50% r.F. Ähnliches gilt auch für den Desorptionszyklus, wo bezüglich der Dehydratation ein Versatz von etwa 6% r.F. sichtbar wird. Bei 25°C setzt der Phasenübergang bei ~28% r.F. ein, bei einer Temperatur von 40°C dagegen bei ~ 34% r.F. Demnach zeigt die Trockenkompaktat-tablette ein Verhalten wie andere polymerartige Verbindungen. Die Verschiebung der Phasenübergänge bei höheren Temperaturen zu höheren Feuchten kann qualitativ dadurch erklärt werden, dass aufgrund der höheren kinetischen Energie ein höherer Wasserdampfdruck erforderlich wird, bis eine ausreichende Zahl an Wassermolekülen als Hydratwasser im Kristallgitter gebunden bleibt, und somit der Phasenübergang ausgelöst wird.

Die Informationen zum Verlauf des Sorptionsisothermen bei einer bestimmten Temperatur werden unter anderem benötigt, um für verschiedene Temperaturen die rel. Feuchten mit gleichem Wassergehalt für die Einlagerung nach dem SynPD-Konzept zu ermitteln (vgl. Kapitel 2.4.4). In Abb. 4.29 ist das Vorgehen exemplarisch anhand der Sorptionsisothermen der Tablette bei 25 und 40°C dargestellt. Das Beispiel zeigt (grüne Pfeile), dass bei 40°C eine Lagerfeuchte von ~49% r.F. gewählt werden muss (rote Kurve), wenn sich in der Tablette derselbe Wassergehalt einstellen soll wie bei einer Aufbewahrung unter 40% r.F./ 25°C (schwarze Kurve). Zugleich wird aus der Graphik ersichtlich, weshalb für die Konditionierung des Trockenkompaktats eine rel. Feuchte von 45% r.F. bei 25°C gewählt wird. Wie die gestrichelte grüne Linie zeigt, nimmt das Produkt bei dieser Feuchtestufe so viel Wasser auf, dass gleichzeitig der Phasenübergang bei 40°C mit abgedeckt ist. Auf diese Weise kann die Konditionierung des Tablettierguts für beide Lagertemperaturen gebündelt erfolgen.

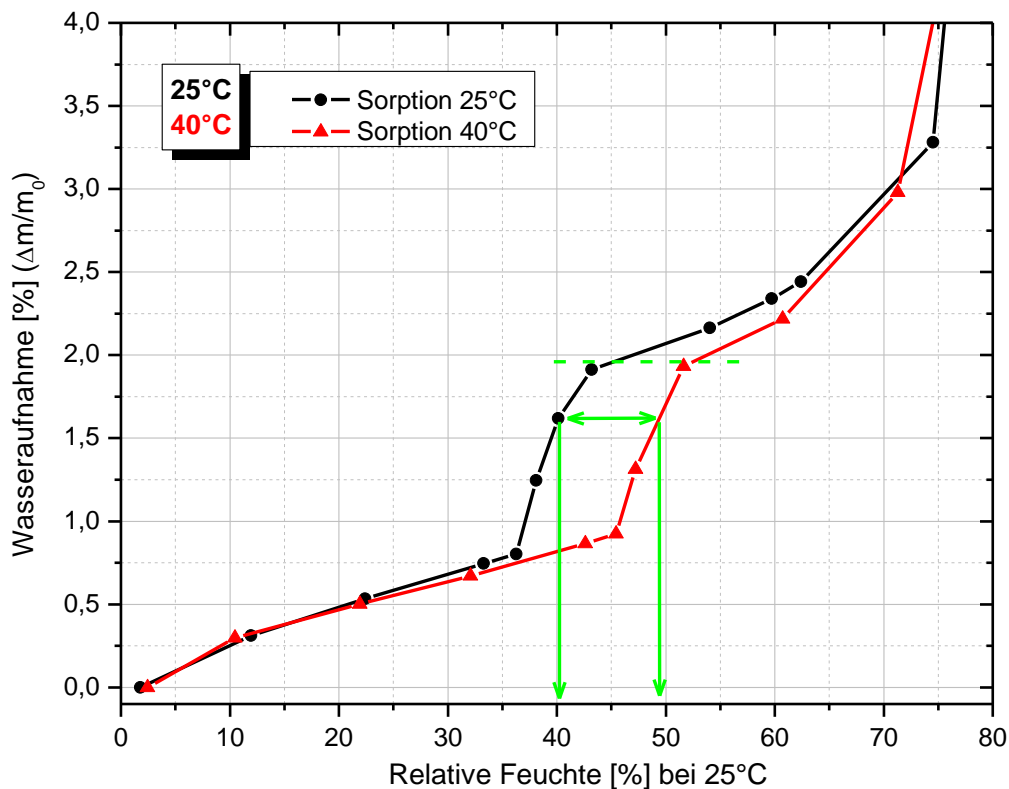


Abb. 4.29 Vergleich der Sorptionsisothermen einer Trockenkompakttablette bei 25 und 40°C

Für die Einlagerung nach dem SynPD-Konzept werden folgende rel. Feuchten für die Offenlagerung bei 25°C ausgewählt: ~0, 22, 33, 43, 60 und 75% r.F. Mit dieser Verteilung wird zum einen das Verhalten der Tablettenparameter über den gesamten relevanten Feuchtebereich hinweg erfasst, und zum anderen eine mögliche Veränderung an kritischen Stellen unterhalb und oberhalb der Phasenübergänge überprüft.

Die Umrechnung der Lagerfeuchten von 60% und 75% r.F./ 25°C auf die entsprechende relative Feuchte bei 40°C erfolgt anhand der Sorptionsisothermen in Abb. 4.29. Diese beiden Einlagerungsbedingungen liegen bezüglich der Tablettierfeuchte auf dem *Sorptionsast* der Isotherme, weshalb eine mögliche Vorschädigung des Produktes in diesem Fall noch nicht berücksichtigt werden muss. Für die Umrechnung der Lagerfeuchten, die sich ausgehend von der Tablettierfeuchte auf dem *Desorptionsast* befinden, werden aus bereits diskutierten Gründen die DVS-Messungen mit mit einer maximalen Feuchtevorbelastung der Tabletten von 60% r.F. bei 25°C bzw. 40°C verwendet (s. grüne Kurven in Abb. 4.28).

Folgende Tabelle (Tab. 4.6) gibt eine Übersicht über die eingestellten relativen Feuchten und die dazugehörigen Wassergehalte im Produkt. Die Daten für 25°C sind in den ersten beiden Spalten eingetragen. In Spalte 3 ist diejenige rel. Feuchte bei 40°C zu finden, die laut Sorptionsisotherme eingestellt werden muss, um exakt denselben Wassergehalt in der Tablette zu erreichen wie bei 25°C. In Spalte 4 sind die tatsächlich eingestellten Werte angegeben, da es aufgrund der Verwendung von gesättigten Salzlösungen nicht möglich ist, die erforderlichen rel. Feuchten genau zu generieren. Die Daten in der letzten Spalte geben den Wassergehalt bei der Istfeuchte bei 40°C wieder und zeigen, dass die Werte trotz der Feuchteanpassung nur geringfügig von den 25°C-Werten abweichen.

Tab. 4.6 Überblick über die rel. Feuchten und die dazugehörigen Wassergehalte bei Einlagerung nach dem SynPD-Konzept. In Klammern sind die Salze genannt, die für die Feuchtegenerierung verwendet werden.

r.F. [%] bei 25°C	Wassergehalt ($\Delta m/m_0$) [%] bei 25°C	Sollfeuchte r.F. [%] bei 40°C anhand der Isotherme	Istfeuchte r.F. [%] bei 40°C	Wassergehalt ($\Delta m/m_0$) bei Istfeuchte bei 40°C
45%	1,95% (Tablettierfeuchte)			
~0%	~0,3% (Glovebox)	~0%	~0% r.F./ 40°C (trockenes Silicagel)	~0%
22%	0,65% (Kaliumacetat)	29,66%	31,6% (Magnesiumchlorid)	0,70%
33%	1,68% (Magnesiumchlorid)	43,54%	42% r.F. (Kaliumcarbonat)	1,63%
43%	1,84% (Kaliumcarbonat)	50,3%	48,4% (Magnesiumnitrat)	1,79%
60%	2,34% (Klimaraum)	62,51%	62% (Natriumnitrit)	2,31%
75%	3,28% (Natriumchlorid)	72,34%	72,5% (Klimaschrank)	3,36%

4.3.3 Ergebnisse der Offenlagerungsstabilitätsstudien bei 25°C

Die Tabletten aus dem auf 45% r.F./ 25°C feuchtevorkonditionierten Trockenkompaktat werden unter den oben beschriebenen Klimabedingungen offen eingelagert und in gewissen Zeitabständen dem SynPD-Konzept entsprechend analysiert. Für die Simulationsrechnungen werden zwei physikalische Eigenschaften charakterisiert, nämlich Bruchkraft und Zerfalldauer, sowie eine chemische, nämlich das Freisetzungsverhalten. Die Datenerhebung zur Bildung eines Abbauproduktes als möglichen weiteren Parameter für die SynPD-Simulation wurde aus später erläuterten Gründen eingestellt. In dieser Arbeit soll insbesondere gezeigt werden, dass auch rein physikalische Parameter in Abhängigkeit von Lagerzeit und -feuchte für eine Modellierung geeignet sind. Zum Startzeitpunkt der vorliegenden Arbeit in Q4/ 2008 war eine SynPD-Vorausberechnung lediglich für ein chemisches Zersetzungsprodukt im Rahmen eines internen BI-Projektes durchgeführt worden.

Bruchkraft- und Zerfallsdaten

In Abb. 4.30 und Abb. 4.31 sind die Ergebnisse der Bruchkraft- und Zerfallsuntersuchungen der Trockenkompaktattabletten bei Lagerung unter verschiedenen relativen Feuchten dargestellt, die sich über einen Zeitraum von 10 Monaten erstrecken. Je heller die Farbe, desto später erfolgte die Probenentnahme im Laufe der Offenlagerungsstudie. Die beiden Profile erinnern an die Untersuchungen an Placebo-tabletten (vgl. Abb. 4.24 und Abb. 4.25), von denen sich die hier gezeigten Verläufe

kaum unterscheiden. Die absoluten Werte können aufgrund der unterschiedlichen Tablettenform und der Tablettierparameter nicht verglichen werden.

Das Bruchkraftprofil stellt sich innerhalb der ersten Tage ein und verändert sich im Anschluss bezüglich des Verlaufs nur noch wenig. Das gesamte Profil verschiebt sich im Laufe der Beobachtungszeit von 10 Monaten tendenziell zu höheren Bruchkraftwerten, d.h. die Tabletten unterliegen einem Nachhärtungsprozess. Besonders gut ist dieser Trend bei den Lagerfeuchten von 33 und 43% r.F./ 25°C zu verfolgen, in Abb. 4.29 gekennzeichnet durch einen roten Pfeil. Eine zusätzliche Erweichung bei den hohen Lagerfeuchten von 60 und 75% r.F./ 25°C, wie sie bei den Placebos zu beobachten war, ist hier jedoch nicht festzustellen.

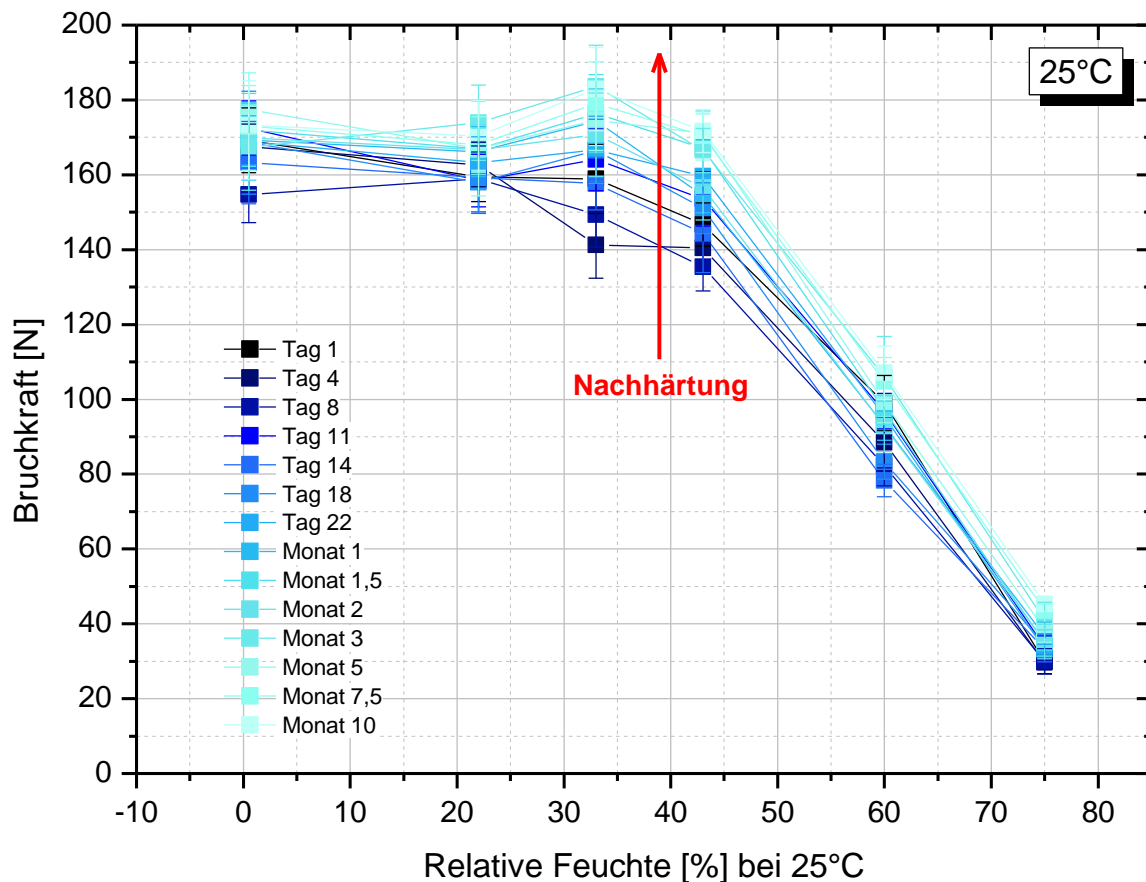


Abb. 4.30 Bruchkraft von Trockenkompaktattabletten in Abhängigkeit von der Lagerfeuchte. Das Profil stellt sich bereits innerhalb der ersten Tage ein. Bei 33 und 43% r.F. ist eine Tendenz zur Nachhärtung erkennbar.

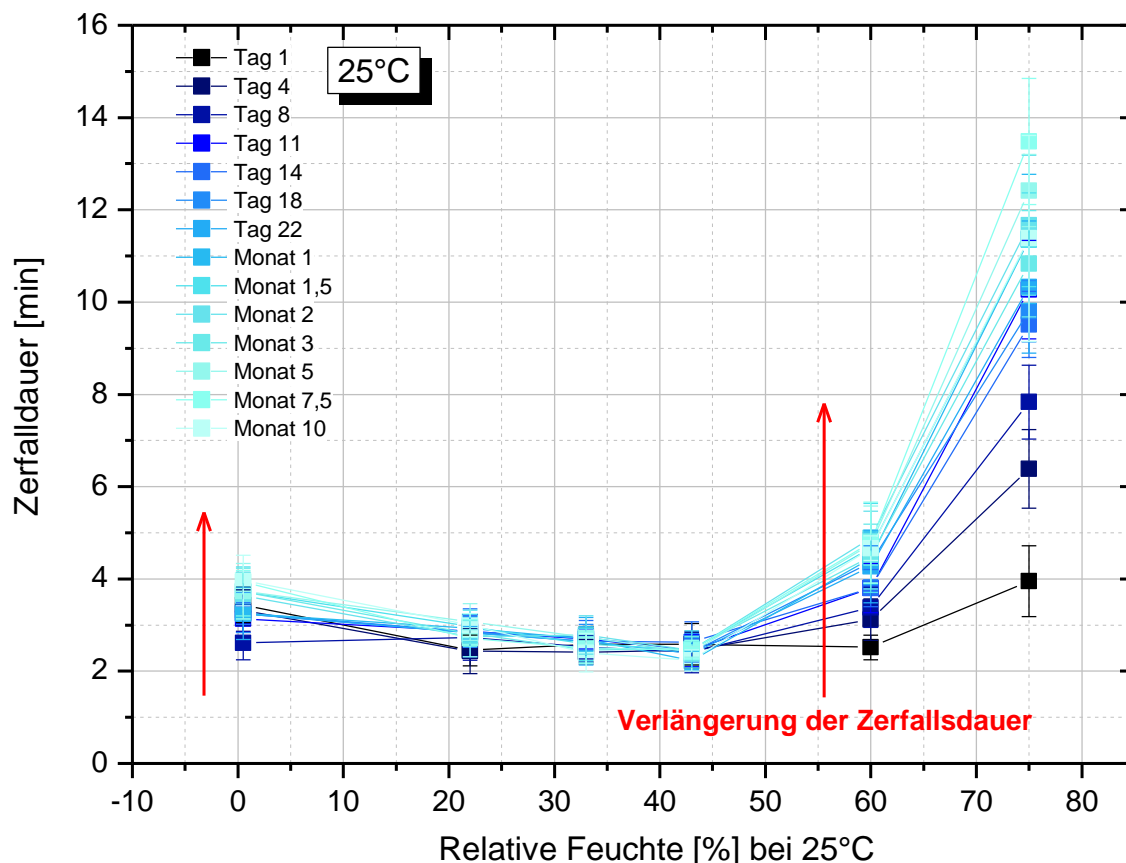


Abb. 4.31 Zerfalldauer von Trockenkompaktattabletten in Abhängigkeit der Lagerfeuchte. Bei 60 und 75% r.F. nimmt die Zerfalldauer über die Lagerzeit stark zu, bei Trockenlagerung ist ebenfalls eine Tendenz erkennbar.

Bei Betrachtung der Zerfallswerte in Abb. 4.31 werden anders als bei der Bruchkraft deutliche Veränderungen des Profils in Abhängigkeit der Lagerzeit sichtbar, wiederum markiert mit einem roten Pfeil. Während die Werte bei den mittleren Lagerfeuchten sehr stabil bei 2,5 bis 3 min liegen, macht sich der Trend zu längeren Zerfallszeiten bereits bei einem Tag Lagerung unter 75% r.F./ 25°C bemerkbar. Das Mittel von rund 4 min am Tag 1 wächst über einen Zeitraum von etwa 2 Monaten auf eine fast dreifache Zerfallszeit von 11,5 min an, um die sich auch alle nachfolgenden Messwerte bewegen. Im Vergleich zu anderen Lagerfeuchten weisen die Daten bei 75% r.F./ 25°C höhere Standardabweichungen auf, was Beobachtungen während den Messungen zufolge wahrscheinlich auf das ungleichmäßige Zerbrechen in grobe Tablettenbruchstücke mit allmählicher Oberflächenerosion zurückzuführen ist. Der Tablettenkern wird durch die Einwirkung hoher Lagerfeuchten geschädigt und verliert die Eigenschaft, in feine Granulatkörner zu zerfallen. Mögliche Gründe wie mangelnder Quelldruck, Verengung der Poren durch Quellprozesse oder ein Glasübergang des Zerfallsbeschleunigers wurden bereits im Kapitel 4.2.6 diskutiert. Ein bis zwei Wochen nach Start der Einlagerung sind auch bei 60% r.F./ 25°C eindeutige Veränderungen bemerkbar, die sich nach etwa 4 Wochen auf eine Zerfalldauer von ~ 4,6 min einpendeln. Interessant ist, dass der Trend zu einem langsameren Tablettenzerfall unter sehr trockenen Lagerungsbedingungen, wie er bereits im Rahmen der Vorkonditionierungsversuche beobachtet werden konnte (vgl. Abb. 4.25), durch die Datenaufnahme über einen längeren Zeitraum hinweg bestätigt werden kann. Es

besteht die Vermutung, dass durch die Abgabe des zuvor mit eintablettierte Wassers Poren im Tablettenkern entstehen, die der Zerfallsbeschleuniger Crospovidon beim Aufquellen nach Benetzung mit Wasser erst füllen muss, bevor er seinen maximalen Quelldruck aufbauen kann. Die Zeitdifferenz bis zur höchsten Kraftentwicklung könnte sich in einem langsameren Tablettenzerfall niederschlagen. In der Literatur sind Versuchsaufbauten zur Bestimmung des Quelldrucks beschrieben (11) (114), eines Parameters, der ohne weiteres ebenfalls für die SynPD-Modellierung geeignet ist. Aus zeitlichen Gründen wurden derartige Versuchsansätze jedoch nicht weiter verfolgt.

Wie auch schon im Kapitel 4.2.6 diskutiert, spiegeln sich die Bruchkraftwerte nicht in den Zerfallsdaten wieder. Beispielsweise hat die massive Verlängerung der Zerfallsdauer bei 75% r.F./ 25°C keine weitere Auswirkung auf die Bruchkraft, die sich im Prinzip schon nach einem Tag eingestellt hat und danach nahezu unverändert bleibt. Auch die Nachhärtung bei 33 und 43% r.F. übt keinen Einfluss auf die Zerfallszeiten aus, da gerade in diesem Feuchtebereich die Tabletten sehr konstante Werte aufweisen. Den Ergebnissen zufolge ist zwischen den beiden Parametern kein direkter kausaler Zusammenhang zu erkennen. Dies bedeutet gleichzeitig, dass Bruchkraft und Zerfall nicht in direktem Zusammenhang stehen.

In der Literatur wird das komplexe Zusammenwirken zwischen Feuchtegehalt im Produkt, Bruchkraft, Zerfalldauer und Dissolution ausführlich diskutiert. Veröffentlichungen dazu sind z.B. bei Carstensen (115) oder Chowhan (116) zu finden. Da die individuelle Zusammensetzung der Formulierung eine entscheidende Rolle für die Korrelation der Parameter spielt, scheint es schwierig, allgemeingültige Regeln abzuleiten. So muss ein Anstieg der Bruchkraft nicht unbedingt mit einem verlangsamten Zerfall einhergehen, und schlechtere Zerfallszeiten nicht unbedingt mit einer geringeren Dissolutionrate.

Freisetzungsdaten der Wirkstoffe A und B

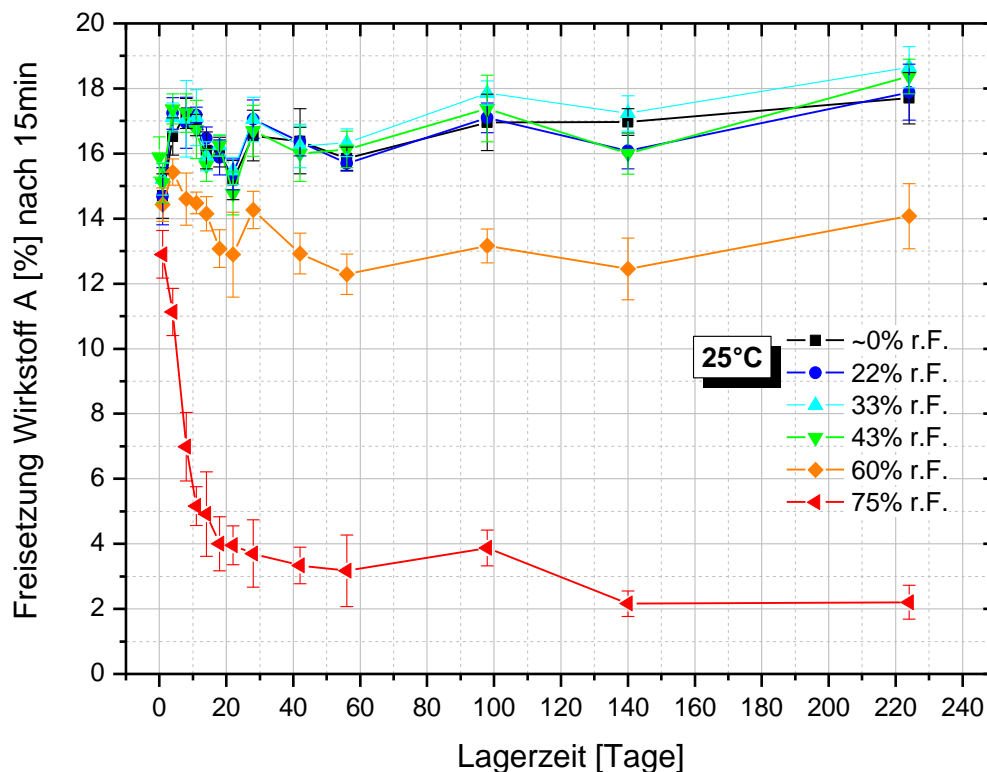


Abb. 4.32 Freisetzung des Wirkstoffes A aus Trockenkompaktattabletten bei einem Probenzug nach 15 min. Bei 60 und 75% r.F./ 25°C fällt die Freisetzungsrates stark ab.

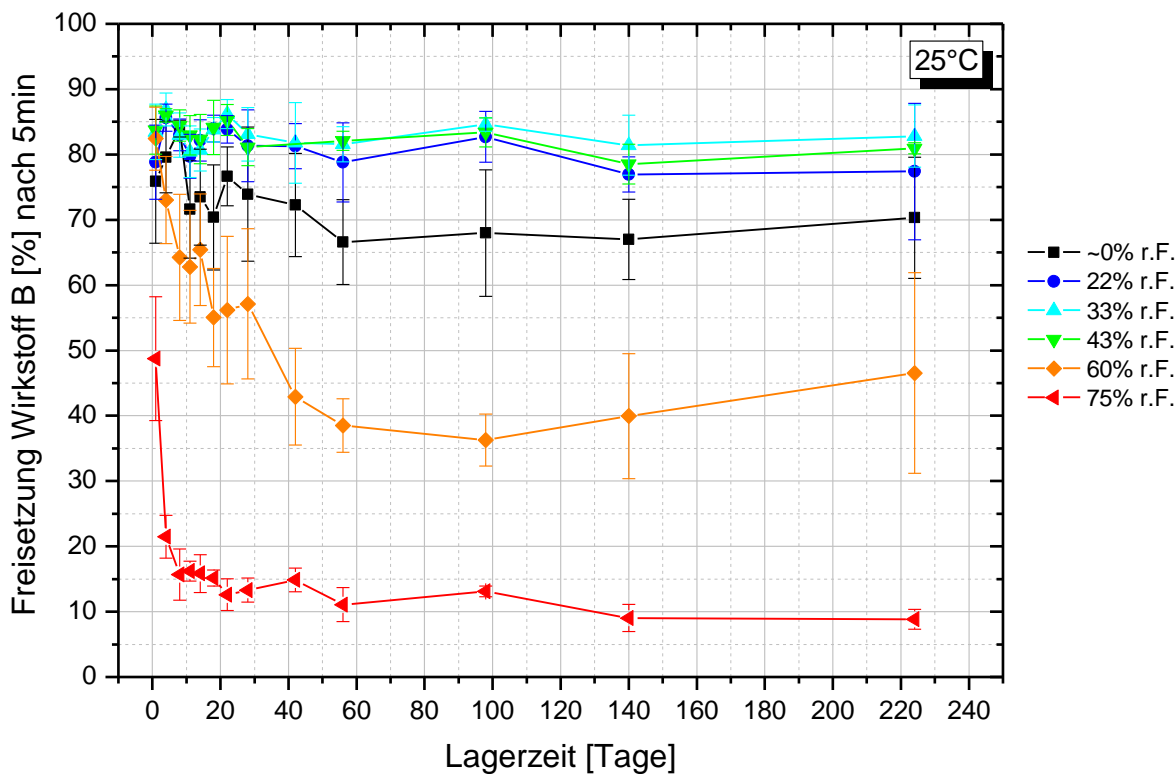


Abb. 4.33 Freisetzung des Wirkstoffes B aus Trockenkompaktattabletten bei einem Probenzug nach 5 min. Bei 60 und 75% r.F./ 25°C fällt die Dissolutionsrate stark ab. Eine leicht verringerte Freisetzung wird auch bei Trockenlagerung erkennbar.

Abb. 4.32 und Abb. 4.33 zeigen die Freisetzung der beiden Wirkstoffe A und B aus den Trockenkompakttabletten, wobei für Wirkstoff A der Probenzugzeitpunkt nach 15 min gewählt wurde, und für Wirkstoff B nach 5 min. Als Datenbasis für die nachfolgende SynPD-Modellierung wurde jeweils derjenige Zeitpunkt der Probenentnahme ausgesucht, bei dem sich die Freisetzungskurven der einzelnen Einlagerungsfeuchten am deutlichsten unterscheiden. Unter diesen Bedingungen können Veränderungen der Wirkstofffreisetzung in Abhängigkeit von Lagerzeit und Lagerfeuchte am eindeutigsten nachverfolgt werden, optimale Voraussetzungen für die Simulationsrechnungen.

Wirkstoff A ist schwerlöslich und im Biopharmaceutical Classification System (BCS) der Klasse II zugeordnet. Nach 15 min sind bei den niedrigen Feuchtestufen zwischen ~0 und 43% r.F./ 25°C lediglich rund 17% des Wirkstoffs A freigesetzt. Dem Verlauf der Graphen nach zu urteilen, haben hier rel. Feuchte und Lagerzeit praktisch keinen Einfluss auf das Dissolutionverhalten. Im Gegensatz dazu ist die Freisetzungquote bei 60 r.F./ 25°C bereits nach einer Woche merklich niedriger und pendelt sich allmählich auf einen Wert um 13% ein. Ganz gravierend macht sich der Feuchteinfluss auf das Produkt bei 75% r.F./ 25°C bemerkbar. Vom ersten Lagerungstag an fällt der Anteil des freigesetzten Wirkstoffes massiv ab, sodass nach drei Wochen nur noch rund 4% des Wirkstoffs A im Medium nachgewiesen werden können, nach 10 Monaten lediglich noch 2%.

Ein sehr ähnliches Freisetzungsprofil ist bei Wirkstoff B nach einer Freisetzungszeit von 5 min zu finden. Da der Wirkstoff sehr gute Lösungseigenschaften besitzt und in BCS I klassifiziert ist, muss bereits der Zeitpunkt des ersten Probenzuges nach 5 min zur weiteren Datenanalyse herangezogen werden, um den Einfluss der unterschiedlichen Lagerfeuchten diskutieren zu können. Bei 22, 33 und 43% r.F./ 25°C sind nach dieser kurzen Zeitspanne bereits zwischen 80 und 85% des Wirkstoffes in Lösung. Dieser Wert verändert sich praktisch nicht in Abhängigkeit von der Lagerzeit. Ebenso wie bei Wirkstoff A fallen auch hier die Dissolutionwerte bei den beiden hohen Lagerfeuchten sehr stark ab. Nach rund 2 Monaten wird bei 60% r.F./ 25°C nur noch etwa die Hälfte des Ausgangswertes freigesetzt, bei 75% r.F./ 25°C nur noch gut ein zehntel davon. Auffällig sind die hohen Standardabweichungen im 60% r.F.-Profil, die mit dem unterschiedlichen Grad des Zerfalls nach 5 min erklärt werden können. Während bei den Messungen ein Teil der Tabletten bereits in Granulat oder kleinere Bruchstücke zerfallen, liegen in anderen Freisetzungsgefäßen noch größere Tablettenstücke mit geringerer Angriffsfläche für das Dissolutionmedium vor. Bei Abb. 4.33 ist zusätzlich erwähnenswert, dass sich auch bei sehr trockener Lagerung in der Glovebox die Dissolutionwerte verschlechtern. Hier wird nach einem Zeitraum von 2 Monaten rund 15% weniger Wirkstoff B freigesetzt als bei den mittleren Lagerfeuchten. Hierfür könnten die mit der Lagerzeit länger werdenden Zerfallszeiten verantwortlich sein, auf die bereits in Abb. 4.31 hingewiesen wurde. Eine genauere Diskussion bezüglich der Korrelation von Zerfalls- und Dissolutionwerten wird anhand der nächsten Abbildung erfolgen.

Am Beispiel der beiden hohen Lagerfeuchten in Abb. 4.32 und Abb. 4.33 wird zudem deutlich, weshalb im Gegensatz zu traditionellen Stabilitätsuntersuchungen dynamische Messintervalle notwendig sind, wie sie durch das SynPD-Konzept gefordert werden. Nur durch eine hohe Messdichte zu Beginn der Einlagerung kann der rasche Abfall der Dissolutionwerte bei 60 und 75% r.F./ 25°C mitverfolgt und anschließend möglichst realitätsnah modelliert werden. Werden lediglich alle 3 Monate Werte erfasst, so wird viel zu spät erkannt, dass das Produkt durch die Feuchteeinwirkung bereits stark geschädigt ist. Anzumerken ist, dass für alle restlichen Lagerfeuchten keine so hohe Messfrequenz erforderlich gewesen wäre. Sie wurde jedoch aus zweierlei Gründen beibehalten. Zum Einen lagen aufgrund des Pilotcharakters der Arbeit keine Erfahrungswerte hinsichtlich

der Datenmenge vor, die für eine zuverlässige SynPD-Modellierung erforderlich ist, und zum Anderen sollte aufgrund der sehr begrenzten Zeitskala für einzelne Arbeitspakete kein Risiko bezüglich fehlender Messwerte eingegangen werden.

Die Daten zeigen klar, dass schon eine kurzfristige Einwirkung hoher rel. Feuchten von 75% r.F./ 25°C auf das offen gelagerte Produkt die Wirkstofffreisetzung massiv beeinträchtigt. Wie aus Abb. 4.33 hervorgeht, macht sich der Effekt bereits nach einem Tag Lagerung, vor allem bei Wirkstoff B, bemerkbar. Da die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform auch die Geschwindigkeit der Wirkstoffanflutung im Körper mit beeinflusst, ist bei einer verringerten Dissolutionrate von einer verzögert einsetzenden Wirkung des Arzneistoffs auszugehen. Ebensogut ist ein Szenario vorstellbar, bei dem aufgrund der langsamen Freisetzung nicht mehr genügend Wirkstoff akkumulieren kann um therapeutisch wirksame Dosen zu erreichen. Die Bioverfügbarkeit des Präparates wäre damit nicht mehr gewährleistet.

Für die Praxis bedeuten diese Ergebnisse, dass die Tabletten bei Zwischenlagerung für weiterführende Prozessschritte wie Coating oder Verblisterung keinesfalls höheren relativen Feuchten ausgesetzt werden dürfen. Auch eine vorübergehende Feuchteexposition über einen kurzen Zeitraum von wenigen Tagen muss ausgeschlossen werden, da die Freisetzungsraten der beiden Wirkstoffe in den ersten 3 Wochen extrem absinkt (s. Abb. 4.34 am Beispiel Wirkstoff A, Lagerung bei 33% r.F./ 25°C versus 75% r.F./ 25°C). Für den Patienten wiederum ergibt sich die Konsequenz, dass die Tabletten nicht offen vordosiert werden dürfen, sondern höchstens im Blister entlang der Perforierung vereinzelt werden können. Erschwerend kommt hinzu, dass rein optisch betrachtet keine Anzeichen für eine Veränderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften erkennbar sind, da die Tabletten hinsichtlich ihres Aussehens nicht verändern (s. Bilder in Abb. 4.34, unverändertes Aussehen am Ende der Messreihe).

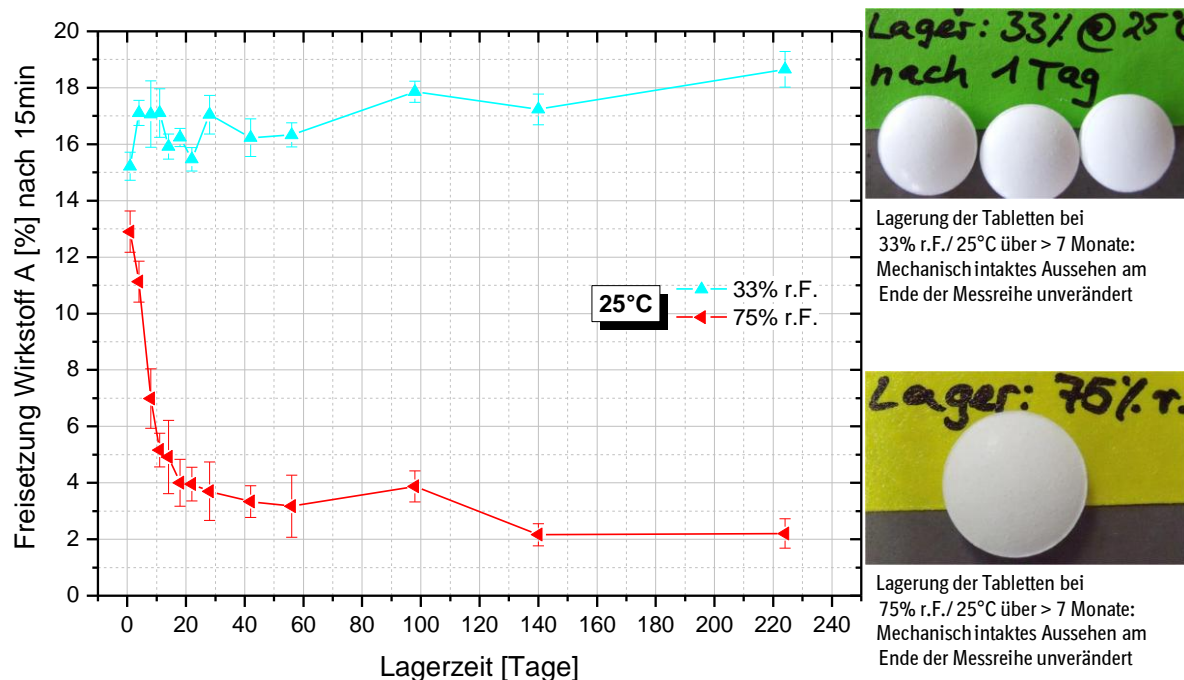


Abb. 4.34 Tabletten aus konditioniertem Trockenkompaktat bleiben unabhängig von ihrer Lagerfeuchte mechanisch intakt (33 vs. 75% r.F./ 25°C), weisen jedoch extrem unterschiedliche Freisetzungprofile auf. Eine Schädigung der Tabletten durch Feuchteeinwirkung ist somit durch den Patienten optisch nicht erkennbar.

Zusammenhang zwischen Tablettenzerfall und Wirkstofffreisetzung

Im folgenden Absatz soll nun näher auf die gegenseitige Abhängigkeit von Dissolution und Zerfall eingegangen werden. Dazu sind die erhobenen Datensätze in einer dreidimensionalen Graphik (s. Abb. 4.35) dargestellt.

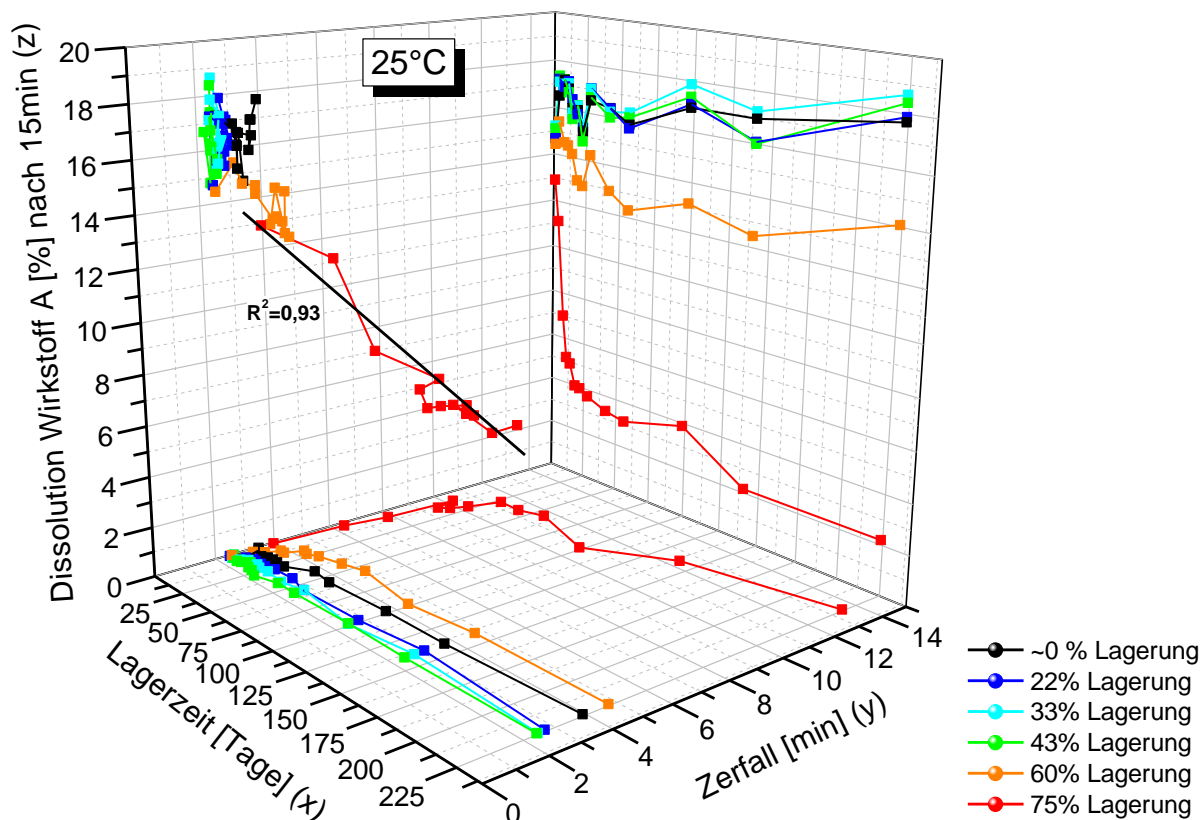


Abb. 4.35 Zusammenhang zwischen Zerfall und Freisetzung bei Trockenkompakttabletten. Bei den hohen Lagerfeuchten von 60 und 75% r.F./ 25°C ergibt sich eine lineare Abhängigkeit der beiden Parameter.

Auf der xy-Ebene des Diagramms („Bodenfläche“) sind die Zerfallsdaten dargestellt, die schon aus Abb. 4.31 bekannt sind, jedoch diesmal als Auftragung der einzelnen Lagerfeuchten gegen die Lagerzeit. Für das Freisetzungsprofil des Wirkstoffes A in der xz-Ebene („Rückwand“ rechts) wird Abb. 4.32 übernommen. Bei gemeinsamer Betrachtung der beiden Ebenen fällt ein beinahe spiegelbildlicher Verlauf der roten 75% r.F.-Kurven auf, der auch bei 60% r.F. (orange) in weniger starker Ausprägung zu erkennen ist. Werden die Tabletten trocken gelagert (schwarz), so bildet sich die im Vergleich zu den mittleren Feuchten erhöhte Zerfalldauer jedoch nicht in einer verringerten Dissolutionrate ab.

Wird nun die Freisetzung des Wirkstoffes A gegen die Zerfalldauer in der yz-Ebene aufgetragen („Seitenwand“ links), so ergibt sich insbesondere für 75% r.F.-Lagerfeuchte ein guter linearer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,93. Auch bei 60% r.F. ist erkennbar, dass die Freisetzung des Wirkstoffes A mit zunehmender Zerfalldauer abnimmt. Für alle anderen Lagerfeuchten ergibt sich eine stationär bleibende Punktewolke mit einer Zerfalldauer zwischen 2 und 4 Minuten und einer Dissolutionrate von 15-18% bei einem Probenzug nach 15 min. Die

fehlende lineare Korrelation bei Trockenlagerung könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Freisetzung des schwerlöslichen Wirkstoffs A der BCS-Klasse II unter den gewählten Bedingungen zu wenig empfindlich auf eine Änderung der Zerfalldauer reagiert. Betrachtet man stattdessen das Dissolutionverhalten des leichtlöslichen Wirkstoffs B in Abb. 4.33, so spiegelt sich hier sehr wohl die längere Zerfalldauer in einer verringerten Wirkstofffreisetzung wieder. Bei Auftragung der beiden Parameter für Wirkstoff B (s. Abb. 4.36) ergibt sich eine langgezogene Punktwolke mit negativem Trend der eingezeichneten Regressionsgeraden. Aufgrund der hohen Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs B kann ein durch Feuchteeinwirkung modifizierter Tablettenzerfall sensibel erfasst werden.

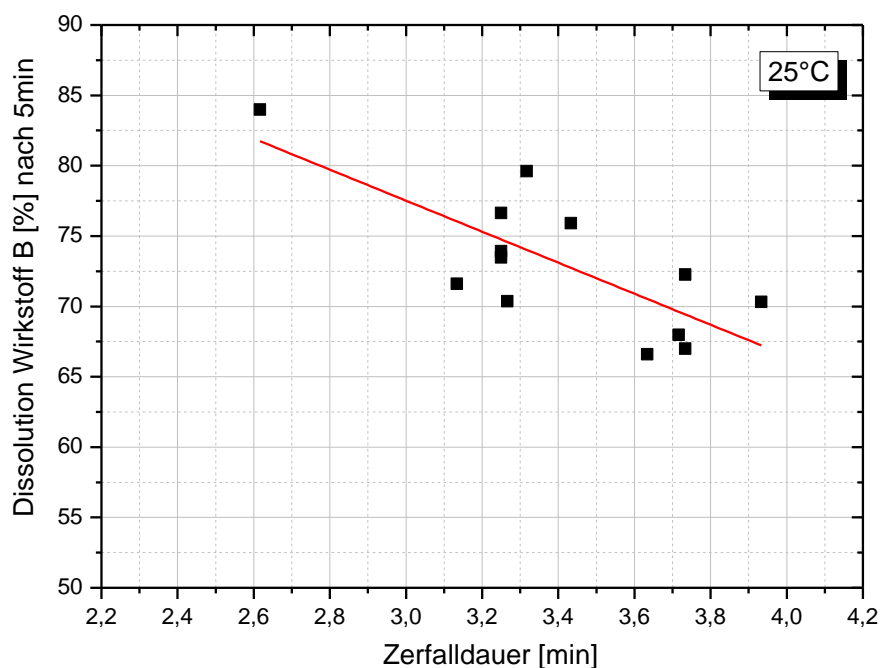


Abb. 4.36 Freisetzungsrates von Wirkstoff B bei 25°C nach 5 min in Abhängigkeit von der Zerfalldauer. Auch bei Trockenlagerung in der Glovebox nimmt der freigesetzte Wirkstoffanteil mit zunehmender Dauer des Tablettenzerfalls ab (rote Trendlinie).

Wiederfindungsquote der Wirkstoffe A und B

Die Methode der Gesamtgehaltsbestimmung für die Trockenkompakttablettens dient dazu, eine mögliche Instabilität des Wirkstoffs B zu verfolgen und ein daraus entstehendes Abbauprodukt quantitativ zu erfassen. Prinzipiell eignen sich die Daten gut für die SynPD-Modellierung, da zu erwarten ist, dass sich der Parameter in Abhängigkeit von Zeit und relativer Feuchte verändert.

Direkt nach der Tablettierung wird für Wirkstoff A ein Gesamtgehalt von 99,42% bestimmt, für Wirkstoff B ein Gesamtgehalt von 102,1%. Nach 2,5 und 5 Monaten werden weitere Messungen durchgeführt, deren Ergebnisse sich nur wenig von den jeweiligen Startwerten unterscheiden. In Abb. 4.37 ist der Gesamtgehalt der Wirkstoffe A und B nach 5-monatiger Lagerzeit unter Lagerfeuchten zwischen 0,5 und 75% r.F./ 25°C dargestellt. Für Wirkstoff A (hellgraue Balken) liegt die Wiederfindungsquote bei allen rel. Feuchten zwischen 97,5 und 99,4%. Bei Wirkstoff B (dunkelgrau) sind für die drei niedrigen Lagerfeuchten Werte zwischen 101 und 101,5% finden, für die drei höheren

Feuchten Wiederfindungsquoten zwischen 99 und 99,6%. Damit haben sich die Ergebnisse gegenüber den Initialwerten kaum verändert und liegen allesamt im Bereich der vorgegebenen Wiederfindungsquote zwischen 97 und 102%. Da praktisch kein Wirkstoffverlust festzustellen ist, kann davon ausgegangen werden, dass im Rahmen der Messgenauigkeit nach 5-monatiger Lagerzeit höchstens geringfügige Mengen an Abbauprodukt entstanden sind. Dieses Messergebnis weist darauf hin, dass L-Arginin auch in konditionierter Form seine Funktion als chemischer Stabilisator erfüllen kann.

Aufgrund der geringen Veränderung der Werte ist eine SynPD-Modellierung für den Gesamtgehalt bzw. für ein konkretes Abbauprodukt nicht zweckdienlich, weshalb sämtliche Messungen dazu eingestellt wurden. Auch bei der 40°C-Messreihe zeigten sich innerhalb der ersten Wochen nur geringfügige Veränderungen, die sich innerhalb der üblichen Messschwankungen bewegten. Da bereits drei Parameter identifiziert werden konnten, die sich hervorragend für die Rechensimulation eignen – nämlich Bruch, Zerfall und die Freisetzung beider Wirkstoffe – wurde bei beiden Messreihen auf eine zusätzliche Datenerhebung zum Gesamtgehalt bzw. Abbauprodukt verzichtet.

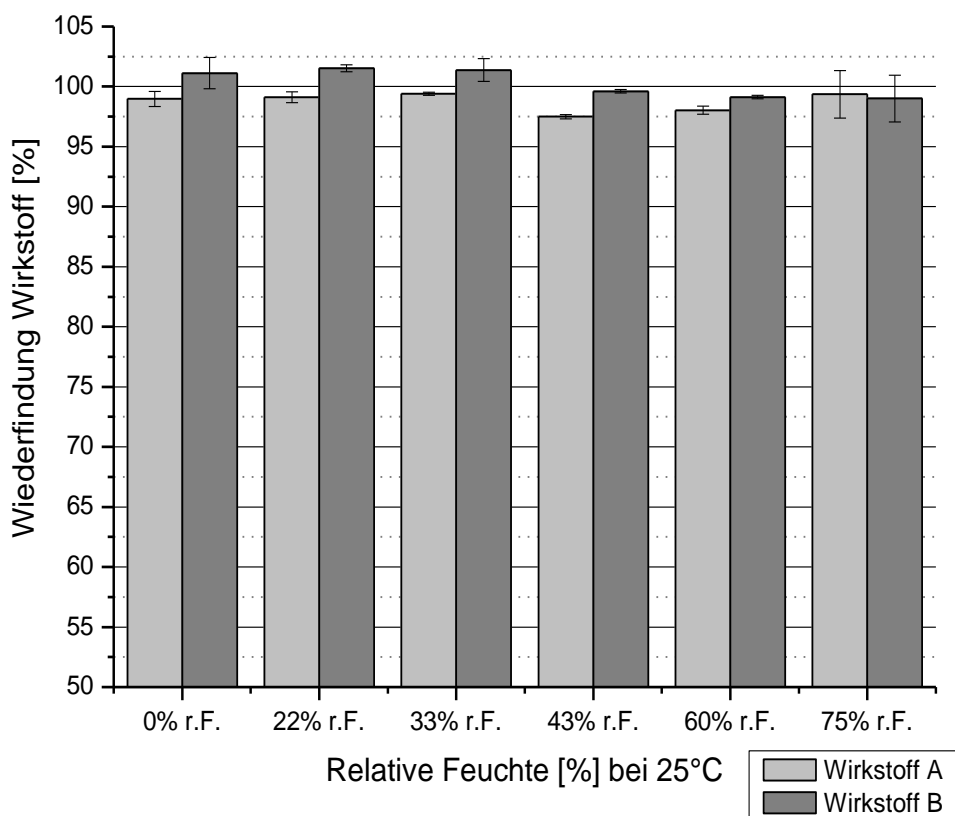


Abb. 4.37 Wiederfindungsquote der Wirkstoffe A und B in Trockenkompakttabletten nach 5 Monaten bei Lagerung unter verschiedenen relativen Feuchten bei 25°C.

Visualisierung komplexer Daten im 3D-Format

Eine optimale Visualisierung der Veränderung einzelner Tablettenparameter gelingt mit Hilfe dreidimensionaler Hyperflächen, exemplarisch vorgestellt anhand der Zerfallsdaten in Abb. 4.38 und Abb. 4.39. Mit dieser Darstellungsmethode ist es möglich, komplexe Abhängigkeiten des untersuchten Parameters z.B. von Lagerzeit, relativer Feuchte und Temperatur zu veranschaulichen. Langfristige Trends und sich abzeichnende kritische

Grenzen können hier schon frühzeitig erkannt und mit erhöhter Aufmerksamkeit weiterverfolgt werden, sowie Optimalbedingungen für stabile Werte identifiziert werden. Werden mehrere Hyperflächen übereinandergelegt, kann sogar die Abhängigkeit von einem dritten Parameter abgebildet werden.

Zu der beschriebenen Form der Datendarstellung gelangt man, wenn die im Zweidimensionalen aufgetragenen Graphen aus Abb. 4.31 zusätzlich über eine Zeitachse räumlich aufgefächert werden, wie in Abb. 4.38 dargestellt. Die Zerfalldauer ist nun auf der z-Achse aufgetragen. Auf Basis der schwarzen Datenpunkte wird in Origin[®] mit Hilfe der Renka- Cline Griddingmethode eine äquidistante Gitternetzoberfläche angepasst (rote Linien), die gemittelt durch alle Datenpunkte hindurch verläuft. Auf diese Weise werden Messunsicherheiten geglättet und eindeutige Ausreißer, die nicht in den globalen Verlauf der Punktemenge passen, eliminiert. Die so entstehende Hyperfläche wird anschließend in einem Farbverlauf dargestellt, sodass die Entwicklung des untersuchten Parameters anschaulicher verfolgt werden kann (vgl. Abb. 4.39).

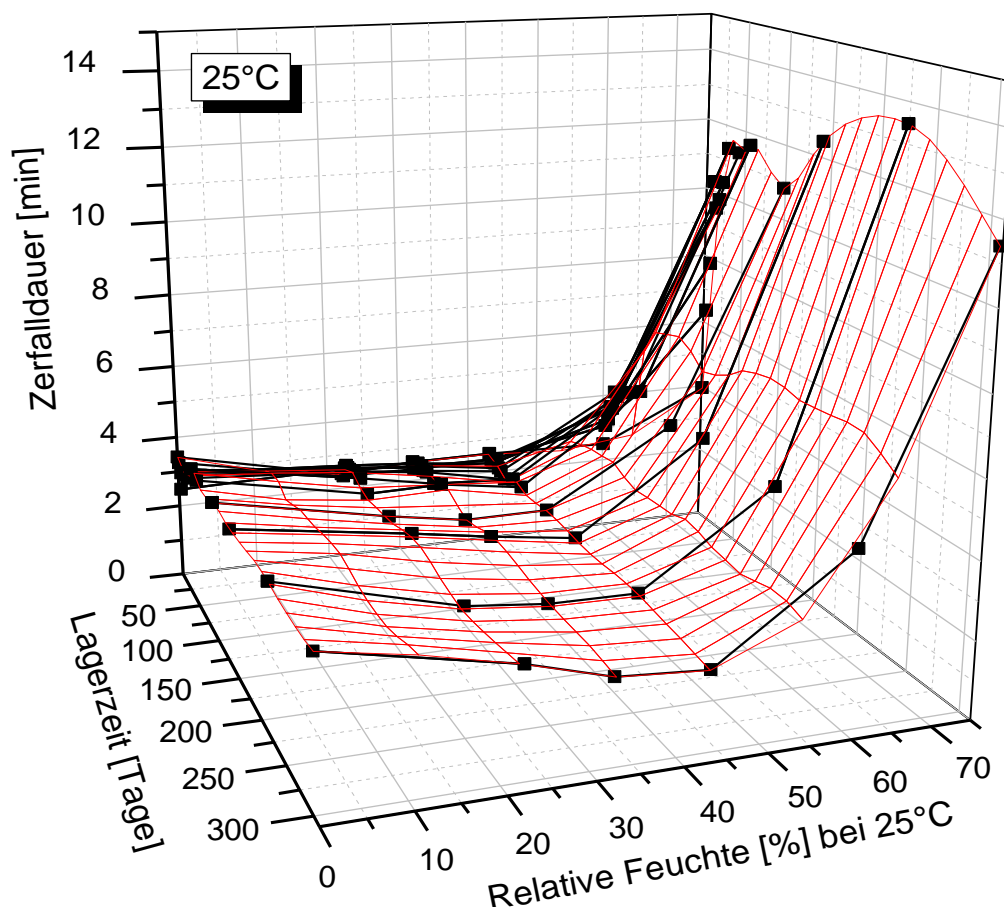


Abb. 4.38 Gitternetzdarstellung der Zerfalldauer von Trockenkompakttabletten. Die einzelnen Graphen aus Abb. 4.31 werden über die Zeitachse aufgespannt und deren Verlauf per Gitternetzdarstellung verdeutlicht.

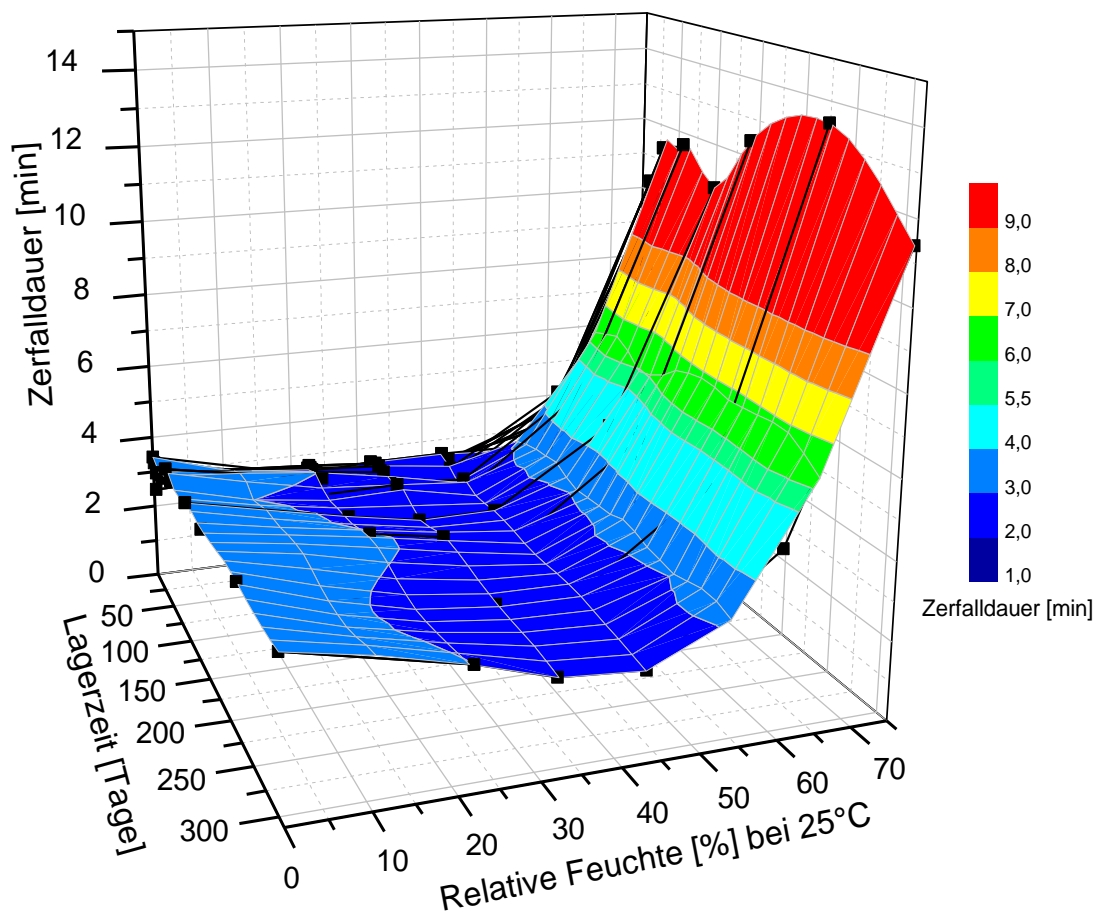


Abb. 4.39 Hyperfläche der Zerfalldauer von Trockenkompakttabletten bei 25°C. Gut sichtbar wird der für den Zerfall optimale Feuchtekorridor zwischen ~20 und 45% r.F./ 25°C.

Die Abbildung zeigt in dunkelblauer Farbe einen Optimumsbereich zwischen ca. 20 und 45% r.F./ 25°C, in dem über eine Lagerzeit von 10 Monaten hinweg niedrige Zerfallszeiten sicherstellt werden. Trends und kritische rel. Feuchten werden durch mehr oder weniger schnell aufeinanderfolgende Farbwechsel sichtbar. Eine derartige Auftragung der Daten liefert bereits Hinweise darauf, welche Gleichgewichtsfeuchte später in der Verpackung angestrebt werden sollte, und welche Verpackungsmaterialien dementsprechend in Frage kämen. Da die Tabletten im gezeigten Beispiel aufgrund des Konditionierungsschrittes eine Startfeuchte von 45% r.F./ 25°C mitbringen und damit am äußeren rechten Rand des Optimums liegen, muss entweder mit Hilfe einer sehr dichten Verpackung ein weiterer Feuchteintritt verhindert werden, oder das Produkt durch eine Kombination mit Trockenmittel vor eindringendem Wasserdampf geschützt werden. Entsprechende Möglichkeiten werden in den Kapiteln 4.3.5 und 4.3.6 ausführlich diskutiert.

4.3.4 Ergebnisse der SynPD- Offenlagerungsstudie bei 40°C im Vergleich zu 25°C

In diesem Abschnitt soll nun der Einfluss der Temperatur auf die betrachteten Tablettenparameter Bruch, Zerfall und Dissolution diskutiert werden. Um ausschließlich die Temperatur zu variieren und die übrigen Einflussfaktoren auf das Produkt nicht zu verändern, wurden die Tabletten bei 40°C nach dem SynPD-Konzept so gelagert, dass sich der gleiche Wassergehalt in der Tablette einstellte wie bei 25°C. Die entsprechende Tabelle ist am Ende des Kapitels 4.3.2 zu finden. Um die Ergebnisse der beiden Einlagerungstemperaturen direkt miteinander vergleichen zu können, sind sämtliche Daten in den nun folgenden Abschnitten nicht mehr gegen die rel. Feuchte aufgetragen, sondern gegen den entsprechenden prozentualen Wassergehalt in der Tablette.

Bruchkraft und Zerfall im Vergleich zur 25°C-Studie

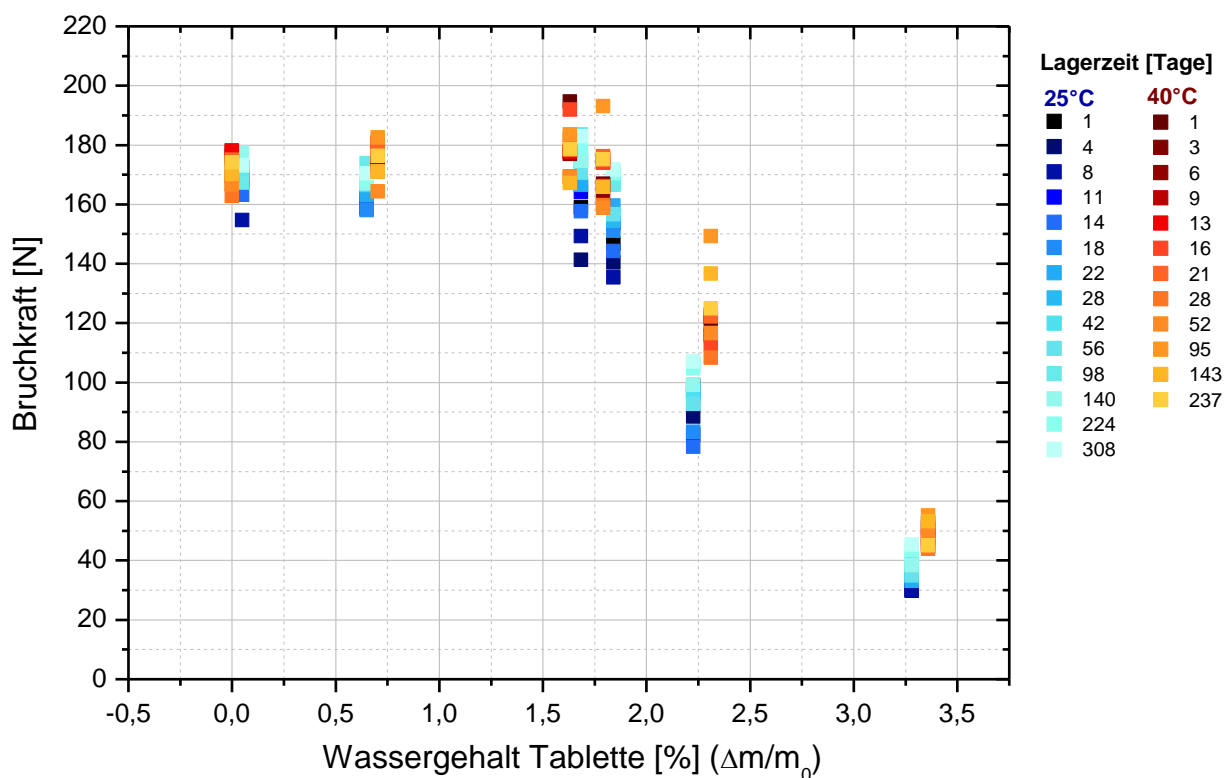


Abb. 4.40 Vergleich der Bruchkraftdaten der 25°C- und 40°C-Offenlagerungsstudie. Mit Ausnahme der Tabletten mit ~2,2% Wassergehalt (60% r.F./ 25°C) unterscheiden sich die Datenreihen kaum. Die Temperatur scheint den Parameter wenig zu beeinflussen.

Abb. 4.40 zeigt den Bruchkraftverlauf bei 40°C (orange) im Vergleich zu den bereits vorgestellten Daten bei 25°C (blau). Die beiden Messreihen unterscheiden sich kaum, mit Ausnahme der Tabletten mit einem Wassergehalt von ~ 2,2%. Hier kommen lediglich die letzten Messwerte in einem ähnlichen Bruchkraftbereich zu liegen, da sich die Tabletten bei 25°C von ihrer starken Erweichung offenbar leicht erholen und schließlich Werte um 110 N annehmen, während sie bei 40°C ohne erkennbare Trendrichtung mit ± 20 N um 130 N streuen. Es fällt auf, dass bei der höheren Temperatur nirgends eine Tendenz zur Nachhärtung erkennbar wird, auch nicht bei den mittleren Lagerfeuchten. Eine mögliche

Erklärung dafür ist, dass sich hier das Tablettengefüge mit beschleunigter Kinetik verfestigt, wohingegen dieser Prozess bei 25°C langsamer vonstatten geht. Abgesehen davon nimmt die Lagertemperatur wenig Einfluss auf den Verlauf der Bruchkraft.

Gleichzeitig verdeutlicht Abb. 4.40 die Notwendigkeit einer exakten Bestimmung des Wassergehalts. Entsprechende Methoden hierzu wurden in Kapitel 2.1.4 und 2.2.3 vorgestellt. Wird die Feuchtemenge im Produkt zu ungenau bzw. mit einer ungeeigneten Methode bestimmt, verschieben sich die analysierten Parameter wie Bruchkraft, Zerfall oder Dissolution entlang der x-Achse. Wird z.B. fälschlicherweise ein zu niedriger Wassergehalt bestimmt, so kann der eigentlich mögliche Stabilitätsbereich nicht voll ausgeschöpft werden. In diesem Fall würde eventuell eine höhere Menge an Trockenmittel und/ oder eine weniger permeable Verpackung gewählt, um das vermeintlich wenig Feuchte tolerierende Produkt vor Wasserdampf zu schützen. Die führt wiederum zur Wahl aufwändigerer Verpackungskonfigurationen und kostenintensiver Herstellschritte, z.B. Beschleierung mit konditionierter Prozessluft über eine Muntersanlage, wodurch schließlich höhere Preise für eine Einzelpackung resultieren.

Werden die Produktdaten fälschlicherweise einem zu hohen Wassergehalt zugeordnet, so wird ein zu breiter Stabilitätsbereich angenommen und zu geringe Vorkehrungsmaßnahmen für den Feuchteschutz getroffen. In Folge dieser Entscheidungen würden mit erhöhter Wahrscheinlichkeit vermehrt OOS-Ergebnisse bezüglich der Produktparameter auftreten, wenn der vermeintlich zulässige Feuchtebereich tatsächlich genutzt wird.

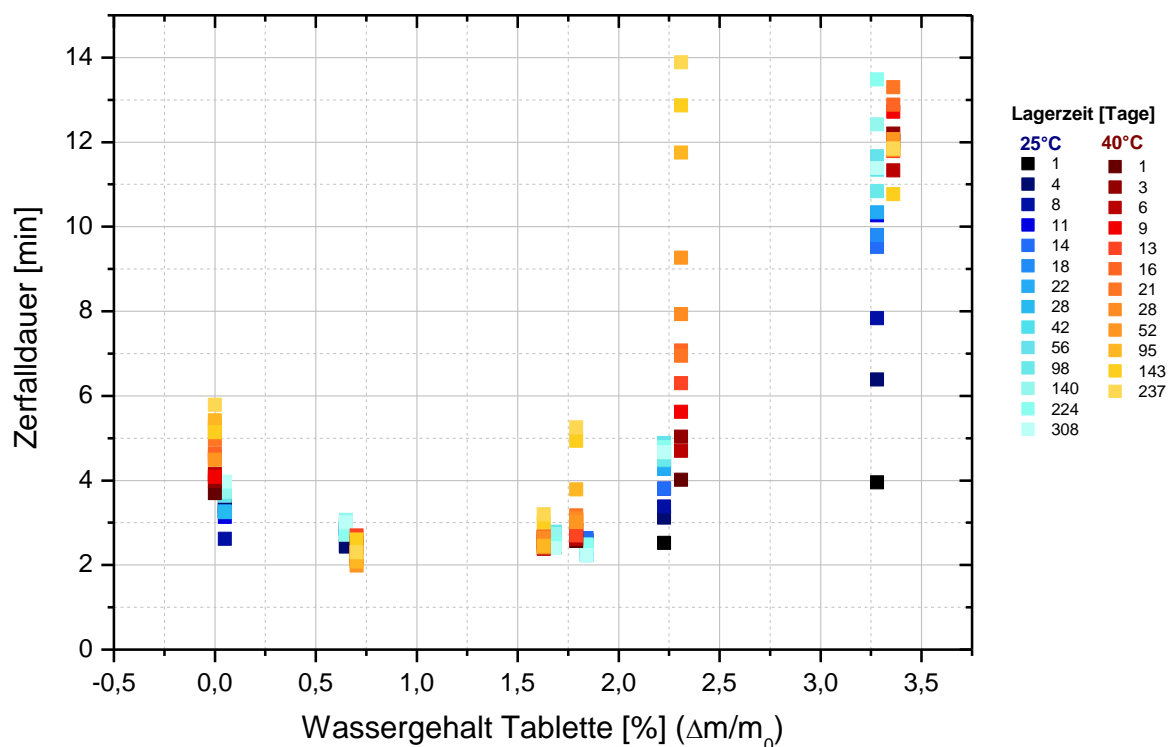


Abb. 4.41 Vergleich der Zerfalldauer bei 25°C und 40°C Lagerung. Hier zeigt sich bei Wassergehalten von ~0%, ~1,8% und ~2,2% ein deutlicher Einfluss der Temperatur auf den Tablettenzerfall.

Ein ganz anderes Ergebnis liefert die Betrachtung der Zerfalldauer bei Vergleich der 25°C- und 40°C- Offenlagerungsdaten. Am auffälligsten ist die massive Zunahme der Werte bei einem Wassergehalt von ~ 2,2%, bei dem der Tablettenzerfall über eine Lagerzeit von 8 Monaten hinweg bis auf 14 min ansteigt. Da die Mittelwerte ohne Berücksichtigung der großen Standardabweichungen, die aus Gründen der Übersichtlichkeit in Abb. 4.41 nicht angegeben sind, einen kontinuierlichen Trend zur Verschlechterung zeigen, ist der Prozess möglicherweise noch nicht zum Erliegen gekommen. Dagegen pendeln sich die Werte bei 25°C schon nach etwa 2 Monaten auf einen Wert von 5 min ein und verändern sich über die nachfolgenden 8 Monate kaum noch. Bei dem in der Tablette vorliegenden Wassergehalt von 2,2% werden im Zusammenspiel mit der höheren Temperatur Veränderungen in der Tablettenmatrix ausgelöst, die wahrscheinlich durch die erhöhte bereitgestellte Aktivierungsenergie angeregt werden. Denkbar sind z.B. polymorphe Umwandlungen, amorph-kristalline Übergänge oder chemische Prozesse wie Hydrolysereaktionen, deren Auftreten mittels DSC oder spektroskopischen Methoden nachgewiesen werden könnte. Dieselbe Begründung dürfte für die ansteigende Zerfalldauer bei einem Wassergehalt von ~ 1,8% und ~0% gelten. Wegen des geringeren Wasserangebots treten die Veränderungen bei 1,8% in deutlich schwächerer Ausprägung auf als bei 2,2%. Bei Trockenlagerung ist dagegen der reine Beitrag der höheren Temperatur zum Tablettenzerfall zu beobachten und zwar völlig ungestört durch einen Feuchteinfluss. Da dieser Temperatureffekt bei den Lagerfeuchten mit einem Wassergehalt von ca. 0,7% und 1,6% nicht mehr zum Tragen kommt, scheint es so, dass das Vorhandensein der genannten Feuchtemengen als Gegenspieler wirkt und den Temperatureffekt kompensiert.

Anders als in den vorangehend beschriebenen Fällen führt die Temperatur von 40°C bei der höchsten Lagerungsfeuchte lediglich zu einer Beschleunigung des Alterungsprozesses, jedoch nicht zu völlig unterschiedlichen Zerfallszeiten. Die 25°C Werte pendeln sich mit einer Verzögerung von 6 bis 8 Wochen im Bereich der 40°C-Offenlagerungsstudie ein.

Eine plastische Darstellung der Zerfalldauer in Abhängigkeit von Lagerzeit, Wassergehalt und Temperatur gelingt wieder mit Hilfe einer 3D-Matrix, in der die 25°C- (dunkelgraue Rückseite) und 40°C-Hyperflächen (hellgraue Rückseite) übereinander gelagert abgebildet sind (vgl. Abb. 4.42). Die Rückseiten/ Unterseiten der beiden farblich gekennzeichneten Hyperflächen sind lediglich aus optischen Gründen und zur besseren Unterscheidbarkeit ihres Verlaufs in unterschiedlichen Grautönen dargestellt. Die Graphik ist in Origin[®] um jede Raumachse drehbar, sodass der Verlauf der Flächen aus unterschiedlichen Perspektiven genau betrachtet werden kann.

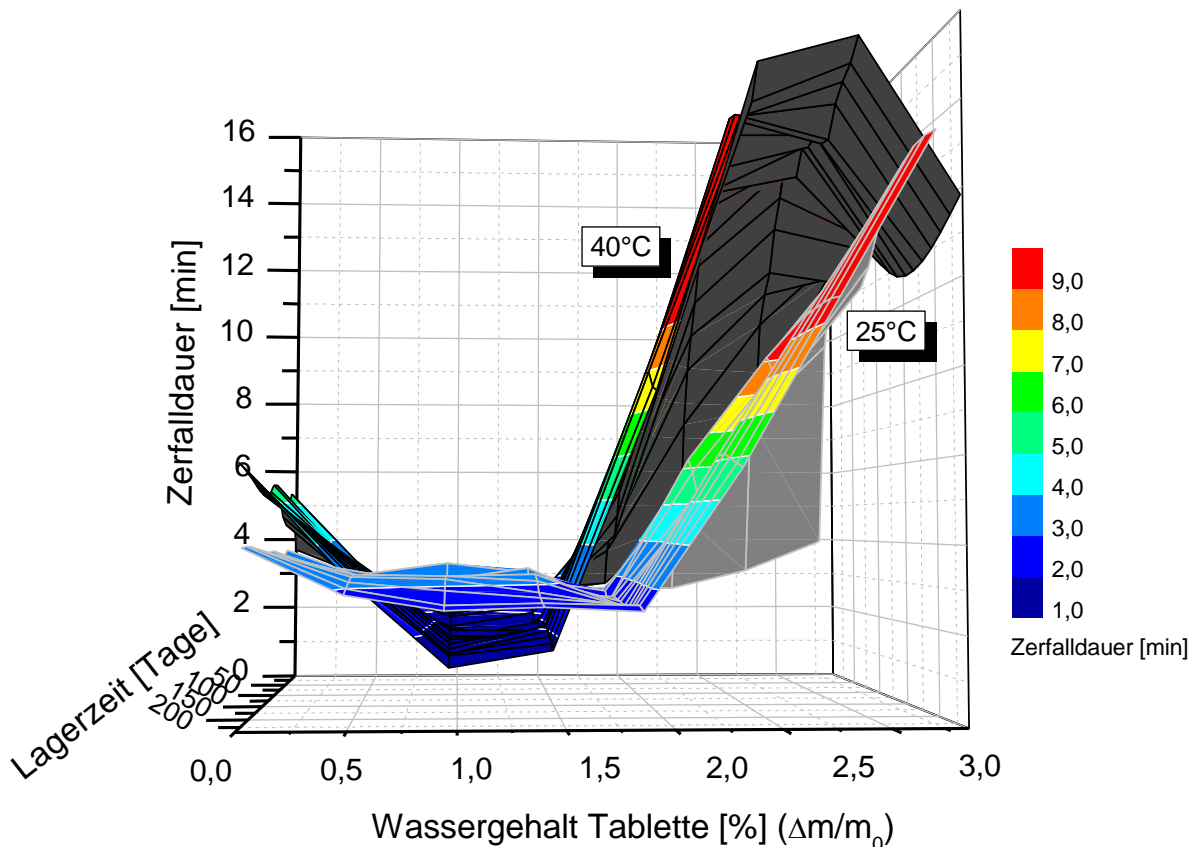


Abb. 4.42 Matrixdarstellung der Zerfalldauer bei Trockenkomapakttabletten in Abhängigkeit von Lagerzeit und –feuchte. Die farbig gekennzeichneten Flächen zeigen jeweils die „Vorderseite“ der 25°C- und 40°C-Hyperflächen, Zu besseren Orientierung in der Graphik ist die vom Betrachter abgewandte „Rückseite“ der 40°C-Hyperfläche dunkelgrau dargestellt, die „Rückseite“ der 25°C-Hyperfläche in hellgrau.

Bei der in Abb. 4.42 gewählten Einstellung nimmt die Lagerzeit in Richtung des Betrachters zu, sodass von der Seite auf die sich unterschiedlich entwickelnden Hyperflächen geblickt werden kann. Auf den ersten Blick sind die mit verschiedener Steilheit abknickenden Seitenflächen zu hohen und niedrigen Wassergehalten hin erkennbar, sowie die verschieden breiten Optima bzw. Feuchtekorridore mit gleichbleibend niedrigen Zerfallszeiten bei mittleren Lagerfeuchten. Mit Hilfe dieser Darstellungsmethode können anzustrebende Parameterbereiche, bei denen auch eine Temperaturveränderung keinen Qualitätseinfluss auf das Produkt verursacht, schnell und eindeutig identifiziert werden. Im vorgestellten Beispiel in Abb. 4.42 würde dies einem Wassergehalt von 1 - 1,5% entsprechen, da hier weder Lagerzeit noch Temperatur eine Rolle spielen. Sofern der für die Tabletten optimale Feuchtebereich durch die Verpackung konserviert wird, kann eine günstige Zerfallsgeschwindigkeit auch bei höheren Temperaturen sichergestellt werden.

Dissolutionsergebnisse im Vergleich zur 25°C-Studie

Betrachtet man den Einfluss von 40°C auf das Dissolutionverhalten der beiden Wirkstoffe A und B (s. Abb. 4.43 und Abb. 4.44), so fällt auf, dass bei Einwirkung bestimmter Lagerfeuchten die Freisetzungsrates deutlich geringer ausfällt als im Vergleich zur 25°C-Offenlagerungsstudie.

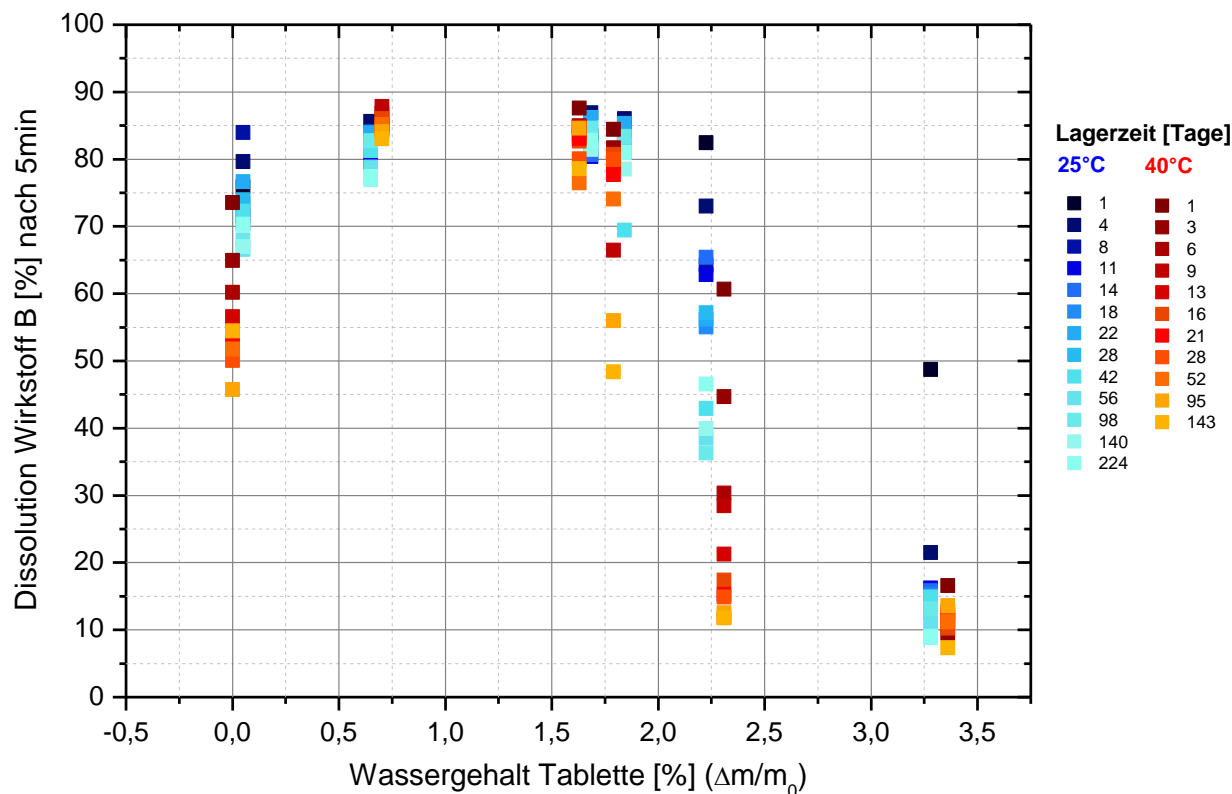


Abb. 4.43 Freisetzung des Wirkstoffs B aus Trockenkompakttabletten. Bei 40°C-Lagerung korreliert die verringerte Wirkstofffreisetzung bei Wassergehalten von ~0%, ~1,6% und ~2,2% besonders gut mit dem langsameren Tablettenzerfall (vgl. Abb. 4.39).

Bei den zunächst diskutierten Ergebnissen aus Abb. 4.43, in der die Freisetzung des Wirkstoffs B der 25°C- und 40°C Probenserie nach 5 min dargestellt ist, fällt insbesondere bei Wassergehalten in der Tablette von ~0%, 1,8% und 2,2% eine verringerte Dissolutionrate bei der höheren Lagertemperatur auf. Proben der 40°C-Reihe setzen hier nach derselben Einlagerungszeit ca. 20-25% weniger Wirkstoff frei als Proben der 25°C- Reihe. Tabletten mit Wassergehalten von ~0,6 und ~1,6% zeigen unabhängig von ihrer Lagertemperatur ein sehr ähnliches Freisetzungsverhalten über die Lagerdauer hinweg. Dieses Ergebnis passt sehr gut zu den weiter oben diskutierten Zerfallsdaten, wo dieselben Wassergehalte ebenfalls von mehr oder weniger starken Veränderungen betroffen waren. Auch für die 40°C-Reihe ergibt sich bei Auftragung der Freisetzungswerte gegen die Zerfallswerte, vergleichbar zu den 25°C Daten (vgl. Abb. 4.35), ein guter linearer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern mit R^2 nahe 1 (graphisch nicht gezeigt). Bei der höchsten Lagerfeuchte ist eine temperaturbeschleunigte Einstellung der Dissolutionrate des Wirkstoffs B bei einer Freisetzungszeit von 5 min zu beobachten, die sich bereits nach den ersten Tagen auf einen Wert von 10 bis 15% einpendelt. Ebenso wie die Bruch- und Zerfallsdaten bleiben auch die Freisetzungswerte bei den mittleren Lagerfeuchten mit Wassergehalten zwischen ~0,6% und ~1,6% stabil und liegen im selben Bereich wie bei 25°C.

Dieselbe Auswirkung der höheren Lagertemperatur von 40°C auf das Freisetzungsverhalten ist auch bei dem schwerer löslichen Wirkstoff A nach einer gewählten Dissolutionzeit von 15 min zu beobachten. Die gegenseitige Abhängigkeit der Parameter Temperatur, Lagerfeuchte und Lagerzeit soll in diesem Beispiel wieder anhand einer

Matrixdarstellung erläutert werden (vgl. Abb. 4.44). Bei dreidimensionaler Drehung der Graphik am Rechner können alle nachfolgend beschriebenen Ergebnisse entnommen werden, die bei Betrachtung aus verschiedenen Blickwinkeln deutlicher sichtbar werden.

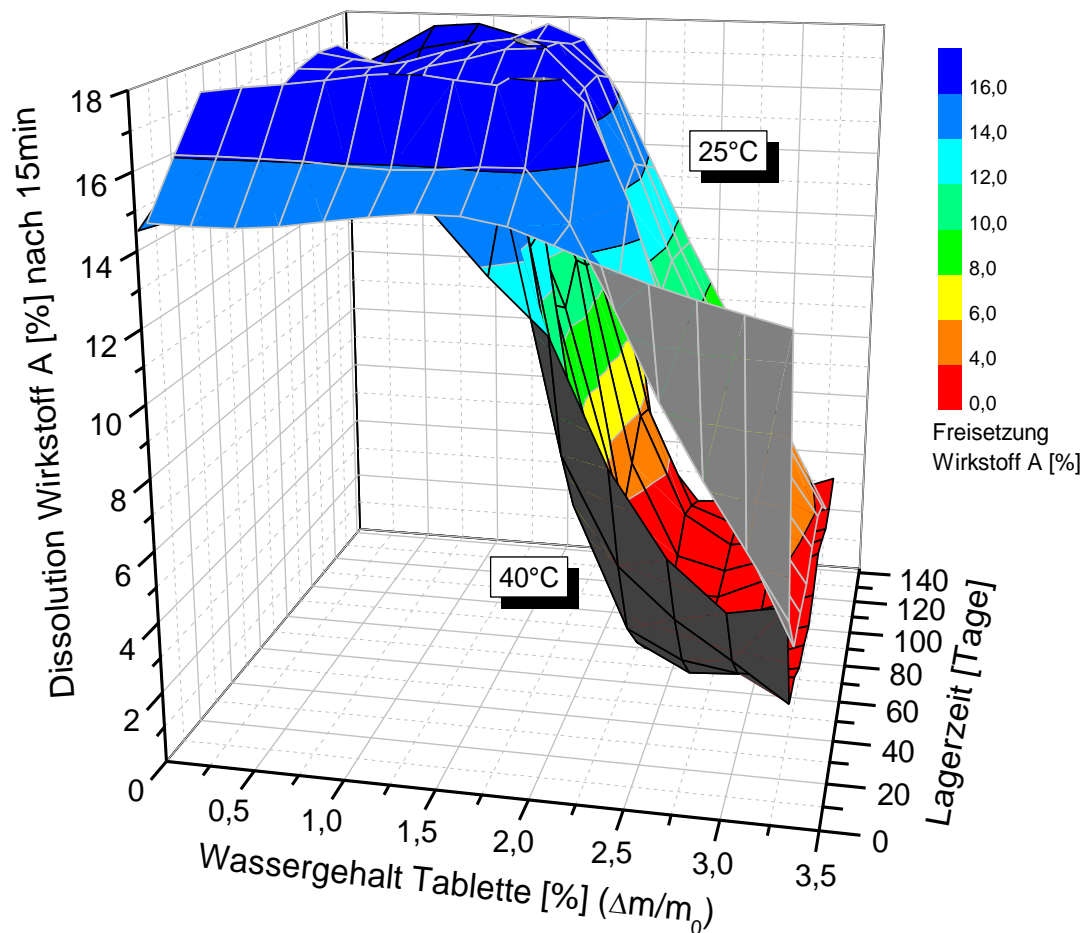


Abb. 4.44 Freisetzung des Wirkstoffes A nach 15 min aus Trockenkompaktattabletten, die bei 25 und 40°C denselben Wassergehalt besitzen. Die farbigen Flächen zeigen die dem Betrachter zugewandte „Vorderseite“ der Hyperflächen, die hell- und dunkelgrauen Flächen die „Rückseite“ der Hyperflächen bei 25 und 40°C respektive. Die Graphik lässt auseinanderweichende Ebenen bei einem Wassergehalt der Tabletten zwischen ~1,8 bis 3,2% erkennen, was eine stark verringerte Freisetzungsrates für die 40°C SynPD-Offenlagerungsstudie anzeigt.

Die Matrix zeigt einerseits den stabilen blaugefärbten Plateaubereich, in dem die Werte weder durch einen variierenden Wassergehalt zwischen ~0 und 1,6% beeinflusst werden, noch durch die Lagerzeit oder die einwirkende Temperatur (deckungsgleiche Hyperflächen in der linken Bildhälfte). Andererseits ist oberhalb eines Wassergehalts von ca. 1,8% ein Auseinanderklaffen der beiden Flächen zu beobachten, wobei die Daten der 40°C-Offenlagerungsstudie (dunkelgraue Rückseite) deutlich steiler zu niedrigen Dissolutionraten abfallen als diejenigen der 25°C-Reihe (hellgraue Rückseite).

Bei der höchsten Lagerfeuchte mit einem Wassergehalt im Produkt von 3,3% unterscheiden sich die Freisetzungswerte lediglich direkt zu Beginn der Einlagerung (Startpunkt der grauen Bereiche bei ~12% vs. ~4% auf der z-Achse, Blick auf die vom Betrachter abgewandte Seite der Hyperflächen), nähern sich jedoch im Laufe der ersten 3

Wochen rasch an und pendeln sich danach auf vergleichbare Dissolutionwerte von ~2% ein.

Der größte Unterschied zwischen den 25°C- und 40°C-Stabilitätsstudien ist bei einem Wassergehalt von ca. 2,2% zu beobachten. Bei 40°C fällt die Dissolutionrate innerhalb der ersten 2 Monate kontinuierlich ab und nimmt schließlich ähnliche Werte wie bei der höchsten Lagerungsfeuchte (entspricht 3,3% Wassergehalt) an, wo nach 15 min gerade 2-3% des Wirkstoffs A in Lösung sind. Dagegen stabilisieren sich die Freisetzungsdaten bei 25°C im Bereich von 12-13% (vgl. auch Abb. 4.32), erkennbar an der türkisblauen Färbung über die gesamte Lagerzeit hinweg, woraus die große Lücke zwischen den beiden Ebenen resultiert.

Durch die Einwirkung einer Kombination aus hoher Lagerfeuchte und Temperatur verändern sich die Eigenschaften der Tablette bzw. bestimmter Bestandteile offenbar so stark, dass der Wirkstoff nur noch extrem verlangsamt freigegeben wird. Bei einem Produkt, bei dem der Wirkeintritt möglichst zügig nach Einnahme erfolgen soll, können derartige Veränderungen fatale Folgen haben. Bei höheren Temperaturen als 25°C ist daher umso mehr darauf zu achten, dass bestimmte Grenzfeuchten nicht überschritten werden, da die Tabletten in noch kürzeren Zeitkonstanten geschädigt werden.

Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse beider Lagertemperaturen

Fasst man alle Ergebnisse der 25°C- und 40°C-Offenlagerungsstudien zusammen, so ergeben sich bei beiden Temperaturen für Wassergehalte zwischen 0,6% und 1,6% insgesamt stabile Werte über einen Beobachtungszeitraum von 10 Monaten. Dies gilt für jeden der betrachteten Parameter, d.h. Bruch, Zerfall und Freisetzung. Angesichts dieser sehr stabilen Ergebnisse kann angenommen werden, dass sich die Tabletteneigenschaften in diesem Feuchtebereich auch über eine längere Zeitspanne von 2,5 bis 3 Jahren hinweg kaum noch auf eine unstetige Weise, d.h. plötzlich verändern, da bei Placebopresslingen ein ähnliches Verhalten zu beobachten war.

Bei sehr trockener Lagerung in der Glovebox verschlechtern sich Zerfalls- und Dissolutionwerte leicht, wobei der Effekt bei 40°C deutlich stärker ausgeprägt ist als bei 25°C. Massive Veränderungen aller Tablettenparameter treten jeweils bei Übergang zu den beiden höchsten Lagerfeuchten ein, was einem Wassergehalt in der Tablette von $\geq 2,2\%$ entspricht. Insgesamt verlieren die Tabletten im Vergleich zu den Werten bei Tablettierfeuchte 70-80% ihrer Bruchkraft, benötigen letztendlich eine 4- bis 5-fach längere Zerfalldauer und setzen in Abhängigkeit der Lagerzeit immer weniger Wirkstoff frei. Auffällig ist, dass bei 40°C die Verschlechterung der Parameter schon bei einem geringeren Wassergehalt von ~1,8% einsetzt und bei 2,2% extremere Endwerte erreicht werden als bei 25°C.

Mit Hilfe geeigneter Verpackungskonfigurationen und Lagerbedingungen sollte das Produkt am besten bei einem Wassergehalt zwischen 0,6% und $< 1,8\%$ stabilisiert werden. Geeignete Möglichkeiten zur Einhaltung dieses Feuchtekorridors werden im nächsten Kapitel ausführlich diskutiert. Von Vorteil ist, dass im genannten Feuchtebereich auch Temperaturen bis 40°C über einen längeren Zeitraum ohne Probleme toleriert werden, sodass ein Vertrieb in Ländern der Klimazonen III und IV nicht durch aufwändige Klimatisierungsvorschriften für Transport und Lagerung erschwert wird. Für eine offene Vordosierung sind die Tabletten den Ergebnissen zufolge dagegen wenig geeignet, da die Einwirkung höherer rel. Feuchten von $\geq 60\%$ r.F./ 25°C bereits nach einem Tag vor allem auch zu einer verringerten Freisetzungsrates führt. Damit

ist die beabsichtigte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes nicht mehr in vollem Umfang gewährleistet.

4.3.5 Ergebnisse des Permeationsmodells

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Feuchtemodellierung für verblisterete Trockenkompaktatabletten in verschiedenen Verpackungskonfigurationen vorgestellt. Alle Kurvenverläufe sind mit dem Permeationsmodell berechnet, dessen theoretische Grundlagen in Kapitel 2.4.3 dargelegt sind. Die Rechensimulation wird bewusst für eine Lagerfeuchte von 75% r.F./ 25°C durchgeführt, und nicht für das typische Stabilitätsklima von 60% r.F./25°C, da dieselben Bedingungen auch in der im Anschluss geplanten Verpackungsstabilitätsstudie eingestellt werden sollen. Der Vorteil einer hohen rel. Lagerfeuchte in späterer Kombination mit einem stark permeablen Blister besteht darin, die Studie aufgrund eines raschen Feuchteanstiegs in der Verpackung zeitlich beschleunigen zu können, und zudem eine eindeutig messbare Parameterveränderung (z.B. Bruchkraft) beim Produkt außerhalb des statistischen Rauschens zu erhalten. Ziel dieser Arbeit ist es insbesondere, die Umsetzbarkeit sowie die Vorteile des SynPD-Konzeptes beispielhaft an einem Pilotprojekt zu zeigen, wobei sich als korrekt erweisende Rechenmodelle für Qualitätsparameter unter Stressbedingungen in ihrer Aussagekraft am wertvollsten einzuschätzen sind. Eine Überprüfung der simulierten Permeationsdaten erfolgt im Rahmen der Verpackungsstabilitätsstudie mit Hilfe der μ GC-Methode (Diskussion siehe Kapitel 4.3.7).

Abb. 4.45 zeigt die Entwicklung der rel. Feuchte in unterschiedlich permeablen Blistern, befüllt mit Trockenkompaktatabletten, über eine typische Laufzeit von drei Jahren. Die Wasserdampfdurchlässigkeit der Materialien nimmt von PVC über PVC-PVdC und Aclar zu Aluminium hin ab. Als Startpunkt für alle Verpackungseinheiten wird eine rel. Feuchte von ~ 45% r.F./ 25°C berechnet, die praktisch der Konditionierungs- bzw. Tablettierfeuchte der Trockenkompaktatabletten entspricht. Betrachtet man im Rechenmodell die Wasserbeladung aller Einzelkomponenten zum Zeitpunkt des Verpackens, so liefert das Produkt den mit Abstand größten Feuchtebeitrag im Vergleich zu Blistermaterial, Heißsiegellack oder dem Luftanteil in der Kavität. Beispielsweise enthält eine auf 45% r.F./ 25°C konditionierte Trockenkompaktatablette rund 5,2 mg Wasser, während ein bei typischen Raumfeuchten von 40% r.F./ 25°C verarbeitetes PVC-Material in Standard-Blistergröße etwa 37,7 μ g einbringt, der dazugehörigen Siegellack etwa 5 μ g und das verbleibende Luftvolumen in der Kavität bei derselben rel. Feuchte ca. 16,6 μ g.

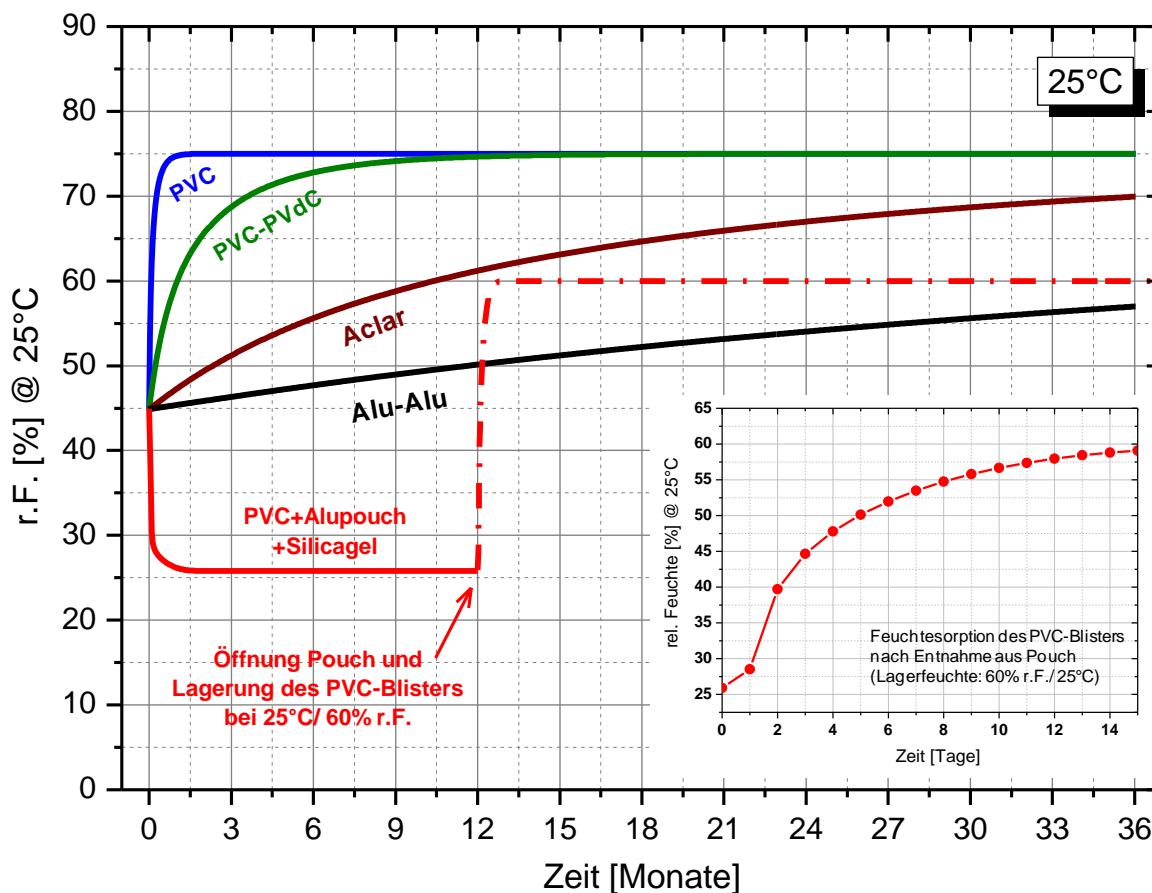


Abb. 4.45 Feuchteentwicklung in unterschiedlichen Verpackungskonfigurationen mit Trockenkompakttabletten. Startfeuchte: 45% r.F./ 25°C; anschließende Stabilitätseinlagerung bei 75% r.F./25°C. Durch das zusätzliche Trockenmittel im Pouch kann ein Feuchteanstieg über die Lagerzeit verhindert werden (rote Kurve). Der zügige Feuchteanstieg nach Entnahme des Blisters aus dem Pouch (rot gestrichelt) ist in der integrierten Graphik vergrößert dargestellt.

Wird nun für das Produkt beispielsweise ein stark permeabler PVC-Blister (blaue Kurve) mit einer hohen Wasserdampfdurchlässigkeit gewählt, so sind bei 25°C bereits nach 2,5 Tagen 60% r.F., und nach 9 Tagen 70% r.F. in der Verpackung erreicht. Die Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts wird nach etwa 2 Monaten erfolgt sein.

Der etwas dichtere PVC-PVdC-Blister (grün) gleicher Größe mit einer rund 12-mal niedrigeren Permeationsrate zeigt ebenfalls einen zügigen Feuchteanstieg, jedoch mit der entsprechend 12-fach längeren Zeitkonstante im Vergleich zum PVC-Blister. Die 60%-Marke wird nach gut einem Monat erreicht sein, eine wirklich vollständige Equilibrierung laut Rechenergebnis nach etwa 24 Monaten. Allerdings werden für die Sorption der verbleibenden 0,1 Prozentpunkte an rel. Feuchte in etwa 8 Monate benötigt, sodass es aus praktischen Gründen am sinnvollsten ist, die Genauigkeit einer bestimmten Nachkommastelle als Endpunkt zu definieren.

Wie aus Abb. 4.45 weiterhin zu entnehmen ist, wird auch für den üblicherweise als sehr dicht eingestuft Aclar®-Blister aus Polychlortrifluorethylen (braun) über einen Zeitraum von 3 Jahren ein Anstieg der rel. Feuchte um 25 Prozentpunkte bis auf 70% r.F./ 25°C berechnet. Am Ende der Laufzeit wird unter den gewählten Lagerbedingungen die Gleichgewichtsfeuchte noch nicht erreicht sein.

Dasselbe gilt für den als praktisch dicht geltenden Aluminiumblister (schwarz) mit der geringsten Permeationsrate. Laut Modellrechnung kann diese Verpackung als einzige das Produkt über eine Zeit von 36 Monaten hinweg unterhalb von 60% r.F./ 25°C stabilisieren. Die Offenlagerungsdaten im Kapitel 4.3.3 zeigen jedoch, dass sich alle untersuchten Parameter ausgehend von der Tablettierfeuchte bei 45% r.F./ 25°C zu höheren rel. Feuchten hin in ihrer Qualität verschlechtern, sodass auch der Aluminiumblister - vor allem auch wegen seiner hohen Kosten - nicht die bestmögliche Lösung darstellt.

Um sicherzustellen, dass sich die Tabletten stets in einem optimalen Feuchtebereich befinden, der für Bruch, Zerfall und Dissolution zwischen ~20 und 45% r.F./ 25°C liegt, besteht entweder die Möglichkeit der Bulkwarentrocknung nach Tablettierung des konditionierten L-Arginin-haltigen Materials, oder der Verpackung in einem Pouch (bzw. in einer Flasche) mit Trockenmittel (siehe rote Kurve in Abb. 4.45). Beide Varianten sind u.a. mit Nachteilen belastet: die Bulkwarentrocknung kostet vor allem Zeit, Lagerkapazität und den Betrieb von Klimaräumen bzw. Trocknungseinrichtungen, für letztere fallen höhere Materialkosten aufgrund der Trockenmittel und Pouches an, gleichzeitig jedoch geringere Kosten für einen Kunststoff- im Vergleich zu einem Aluminiumblister.

Zur Entscheidungsfindung bezüglich der besser geeigneten Variante ist es hilfreich, die beiden Simulationstools, das Permeations- und das SynPD-Modell, heranzuziehen. Mit ihnen lassen sich z.B. Klimabedingungen und Zeitspannen für Äquilibrierungsvorgänge, vor allem nach Öffnung der Verpackung in der In-Use-Zeit vorausberechnen, Art und Menge an Trockenmittel kalkulieren oder die Werte der sich einstellenden physikalisch-chemischen Parameter simulieren. Die Berechnungen der rel. Feuchte müssen für jedes Produkt oder z.T. auch für jede Formulierungsvariante neu durchgeführt werden, da die produktspezifische Sorptionscharakteristik mit einfließt und dementsprechend Anpassungen an den Modellen vorzunehmen sind.

Sofern das Produkt ausschließlich mit Hilfe einer maßgeschneiderten Verpackung im optimalen Feuchtebereich gehalten werden soll, so ist am besten eine Kombination aus Kunststoff-Blister und dichtem Aluminiumpouch mit ausreichend Trockenmittel wie z.B. Molekularsieb oder Silicagel zu wählen. Durch den sehr dichten Aluminiumpouch wird der Feuchteeintrag von außen minimiert und das Verpackungskonzept abgesichert. Blisterfolien mit integrierten Sorbentien wie z.B. Molekularsieb sind als Alternative in diesem Fall wenig geeignet. Zum einen wird durch das in die Folie eingebettete Trockenmittel die wasserdampfsperrende Eigenschaft dieser Materialschicht gestört, weshalb die Permeation im Vergleich zu einer Folie ohne Trockenmittel erhöht ist. Zum anderen kann technisch bedingt nur eine begrenzte Menge an Sorbens in die Folie integriert werden, die evtl. nicht für die gesamte angestrebte Laufzeit des Produktes ausreichend ist. Sobald die Sorptionskapazität des Verpackungsmaterials erschöpft ist, steigt die Permeationsrate in den Blister an, so dass das Produkt durch den zusätzlichen Wassereintrag noch stärker mit Feuchtigkeit belastet wird (52). Bei Molekularsieb ist zudem problematisch, dass bereits bei einem Angebot von geringen rel. Feuchten < 10% r.F./ 25°C nur noch wenig Restsorptionskapazität zur Verfügung steht. Des Weiteren kann aufgrund der schnellen Sorptionskinetik des Trockenmittels eine Teilabsättigung solcher Folien vor Verarbeitung praktisch nicht verhindert werden (52).

Bei Einsatz von Trockenmitteln zusammen mit den untersuchten Trockenkompakttabletten ist den Offenlagerungsdaten zufolge darauf zu achten, dass kein zu hoher Feuchteanteil entzogen wird, da ansonsten die Tabletten insbesondere hinsichtlich Wirkstofffreisetzung und Zerfalldauer Qualitätseinbußen erleiden. Hier kann

feuchtevorkonditioniertes Silicagel eingesetzt werden, das die Unterschreitung einer gewissen Sockelfeuchte – hier rund 25% r.F./ 25°C – verhindert, jedoch gleichzeitig ausreichende Restsorptionskapazität besitzt um das Produkt im optimalen Feuchtekorridor zwischen ~20 und 45% r.F./ 25°C zu halten. Im gezeigten Beispiel (vgl. rote Kurve in Abb. 4.45) wird dazu ein PVC-Blister in einen ca. 20x20 cm großen Aluminiumbeutel gegeben und mit je 8 Päckchen Silicagel à 2 g bestückt, die auf 25,7% r.F./ 25°C vorkonditioniert sind. Aufgrund der starken Überdimensionierung des Trockenmittels bleibt die rel. Feuchte im Pouch quasi konstant, während das Produkt zuverlässig im ermittelten optimalen Feuchtekorridor gehalten wird. Die hohe Menge Silicagel wurde aus rein praktischen Gründen gewählt, um zum Startzeitpunkt des Experiments die Programmierung eines weiteren Rechenmodells zu umgehen. Wie die graphische Darstellung zeigt, weist ein PVC-Blister hohe Feuchtepermeabilität auf. Dies ist insbesondere dann mit zu berücksichtigen, wenn der Pouch vom Patienten geöffnet wird. Die unterbrochene rote Linie in Abb. 4.45 stellt den Feuchteverlauf im PVC-Blister nach dessen Entnahme aus dem Aluminiumpouch dar. Die ersten zwei Wochen dieser Kurve in sind in der kleinen eingefügten Graphik auf einer vergrößerten Zeitskala dargestellt und verdeutlichen den schnellen Feuchteanstieg. Bei Lagerung des entnommenen PVC-Blisters unter gewöhnlichen In-use Bedingungen von 60% r.F./ 25°C wird bereits nach 3 Tagen wieder eine rel. Feuchte von 45% r.F./ 25°C in den Kavitäten erreicht. Folglich sind die Tabletten ab diesem Zeitpunkt Klimabedingungen ausgesetzt, die den in den vorangehenden Kapiteln diskutierten Ergebnissen zufolge zu einer eindeutigen Verschlechterung der Produkteigenschaften führen. Die Blister müssen also bezüglich ihrer Tablettenstückzahl so ausgelegt sein, dass sie beim Anwender möglichst innerhalb weniger Tage vollständig aufgebraucht werden können. Die Gelegenheit zur Aufbewahrung von Restdosen sollte durch die Dimensionierung des Blisters vermieden werden, da in diesem Fall die gewünschte Wirkung des Präparates nicht mehr vollständig gewährleistet werden kann.

Wird bei Einlagerung der verblisternten Tabletten zusätzlich die Temperatur variiert und beispielsweise bei 40°C die Lagerfeuchte so gewählt, dass sich nach vollständiger Equilibrierung derselbe Wassergehalt in den Tabletten einstellt wie bei 25°C, so ergibt sich die im Folgenden diskutierte Feuchteentwicklung in den einzelnen Verpackungskonfigurationen, dargestellt in Abb. 4.46.

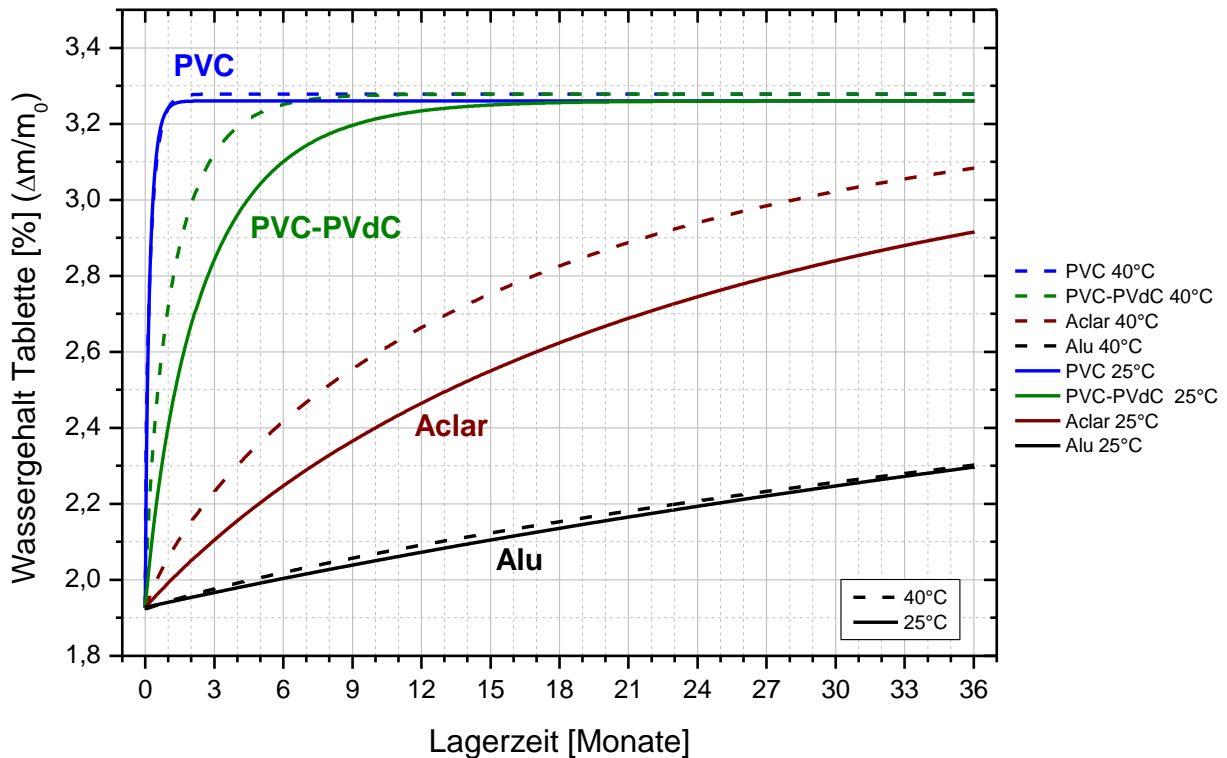


Abb. 4.46 Entwicklung des Wassergehalts in Trockenkompakttabletten bei Lagerung in unterschiedlichen Blistern: Vergleich zwischen 25 und 40°C. Wegen der höheren Permeationsrate bei 40°C erreichen die Tabletten schneller ihr thermodynamisches Gleichgewicht.

Allen 4 Materialien ist gemeinsam, dass die verblisterten Tabletten bei 40°C schneller sorbieren und zu einem früheren Zeitpunkt ihr thermodynamisches Gleichgewicht erreichen. Dies liegt darin begründet, dass die Polymerketten der Folienmaterialien aufgrund der höheren Temperatur eine höhere kinetische Energie besitzen und daher beweglicher sind. Dadurch ermöglichen sie einen beschleunigten Wasserdurchtritt in die Blisterkavität (117). Im Vergleich zu 25°C sind die Permeationsraten für PVC und Aluminium mehr als doppelt so hoch, während PVC-PVdC und Aclar mit einer Vervi- bzw. Verfünffachung noch empfindlicher reagieren als die beiden anderen Materialien.

In Abb. 4.46 ist für den PVC-Blister (blau) aufgrund der sehr hohen Wasserdampfpermeation kaum ein Unterschied zwischen der durchgezogenen Sorptionskurve bei 25°C und der gestrichelten 40°C-Kurve zu erkennen. Erst bei vergrößerter Betrachtung der ersten Tage nach Start der simulierten Einlagerung werden die beiden Graphen einzeln sichtbar. Ähnliches gilt für den Aluminiumblister (schwarz), bei dem sich die Wassergehalte der Tabletten wegen der sehr geringen Permeationsrate sowohl bei 25°C als auch bei 40°C um max. 0,03 Prozentpunkte unterscheiden. Bei PVC-PVdC (grün) und Aclar (braun) dagegen führt die starke Zunahme des Feuchteintrags aufgrund des Wechsels zur höheren Temperatur zu einem deutlich abweichenden Verlauf von der 25°C-Kurve. Während eine Tablette z.B. im PVC-PVdC-Blister bei 40°C nach 9-10 Monaten praktisch vollständig umkonditioniert ist, erfordert dies bei 25°C gut die doppelte Zeit. Die Graphenverläufe zeigen, dass jede noch so geringfügige und kurzfristige Erhöhung der Lagertemperatur mit einem Anstieg des Wassergehalts im Produkt einhergehen würde und letztendlich in Summe die Stabilitätsdauer herabsetzen könnte. Angenommen sei beispielsweise ein willkürlich festgelegter maximal zulässiger Wasseranteil von 2,8%. Würde das Produkt in einem Aclar-Blister bei 25°C gelagert,

könnte eine Laufzeit von 2 Jahren gerade erfüllt werden, da die genannte kritische Grenze nach 27 Monaten überschritten werden würde. Bei dauerhafter Temperatureinwirkung von 40°C auf die Blister wäre dagegen der zulässige Wassergehalt bereits 10 Monate früher erreicht, sodass eine 2-jährige Laufzeit in dieser Verpackungsvariante nicht mehr sichergestellt werden könnte.

Um nun ausgehend von der Diskussion zur Feuchteentwicklung in den jeweiligen Blistertypen die Verknüpfung zu den davon abhängigen Produkteigenschaften herzustellen und zu visualisieren, wird eine Darstellungsweise wie in Abb. 4.47 gewählt. Sie dient gleichzeitig als Vorbereitungsschritt für die nachfolgend durchgeführte SynPD-Modellierung.

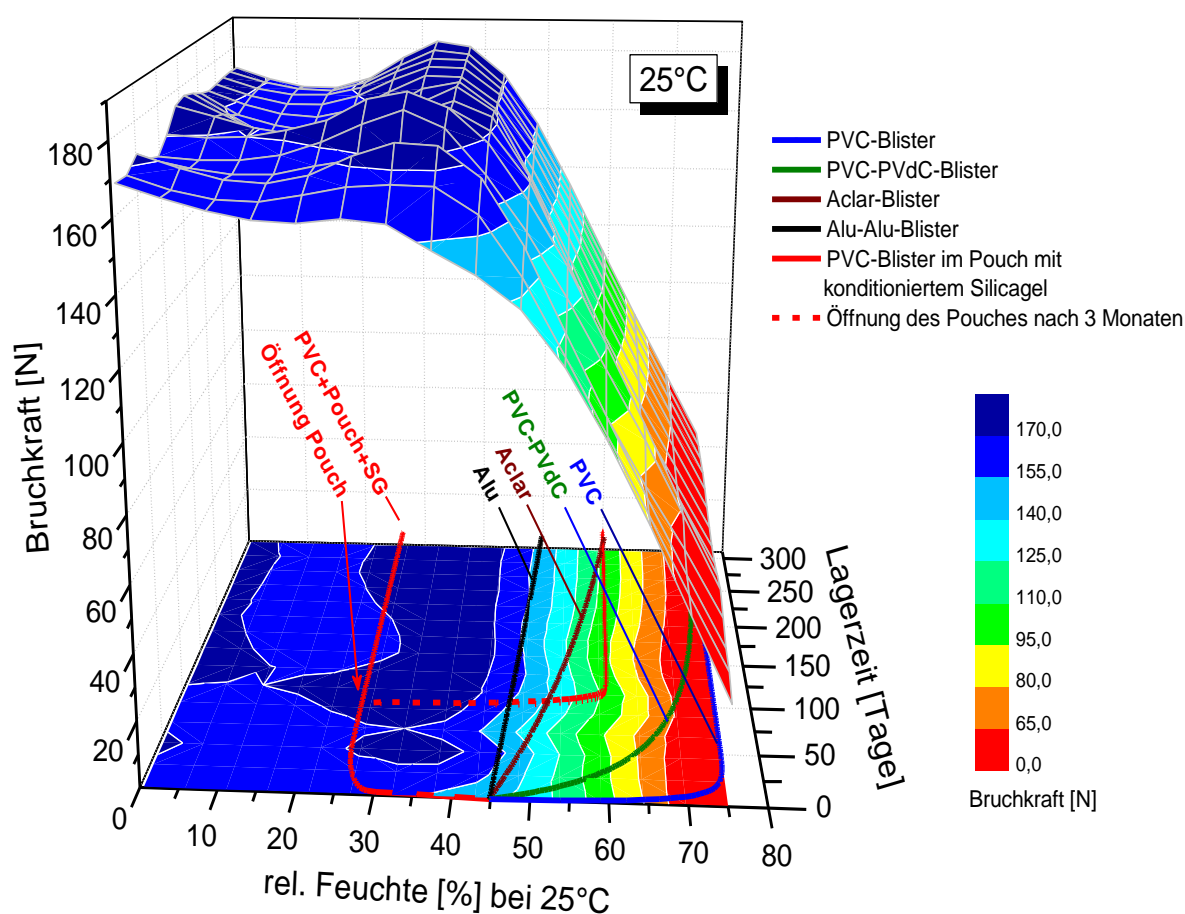


Abb. 4.47 Feuchteentwicklung in unterschiedlichen Verpackungen und deren Auswirkung auf die Bruchkraftentwicklung von Trockenkompakttabletten.

Die Parameterdaten, hier exemplarisch gezeigt für die Tablettenbruchkraft, werden zunächst in Form einer dreidimensionalen Hyperfläche dargestellt. Außerdem werden die Farbveränderungen der räumlich gekrümmten Fläche als Konturdiagramm senkrecht in die xy-Bodenebene projiziert, wobei blaue Bereiche hohe Bruchkraftwerte symbolisieren und rote entsprechend inakzeptable. In derselben Ebene wird zusätzlich die Entwicklung der rel. Feuchte in den einzelnen Verpackungskonfigurationen aufgetragen, folglich die oben gezeigten Ergebnisse des Permeationsmodells. Auf diese Weise kann anhand dieses

Kurvenverlaufs bereits verfolgt werden, welche Qualität des Untersuchungsparameters zum jeweiligen Lagerungszeitpunkt gerade vorliegen müsste. Der exakte Wert der Bruchkraft nach einer bestimmten Lagerzeit in der Verpackung könnte aus dieser Graphik ebenfalls ermittelt werden, indem der entsprechende Zeitpunkt auf der Permeationskurve auf die Hyperfläche projiziert wird. Mathematisch betrachtet würde hier die Lösung für ein Gleichungssystem gesucht, bestehend aus der Funktion für den Normalenvektor der xy-Ebene und der Ebenenfunktion der Bruchkraftdaten. Die Verknüpfung zwischen dem Feuchteverlauf in der Verpackung und den Qualitätsparametern des Produktes stellt bereits einen weiterführenden Schritt in der SynPD-Simulation dar, der im nachfolgenden Kapitel 4.3.6 von Relevanz ist und dort ausführlich diskutiert wird.

Wie aus Abb. 4.47 zu entnehmen ist, laufen die Permeationskurven des PVC und PVC-PVdC-Blisters (blaue und grüne Kurve) innerhalb kürzester Zeit in den orange bis rot gefärbten Bereich hinein. Dies bedeutet, dass die Tabletten bei Wahl dieser Verpackungskonfigurationen sehr schnell weich werden und inakzeptable Werte annehmen würden. Auch im Aclarblister (braun) wäre bereits innerhalb des ersten Jahres ein deutlicher Abfall der Bruchkraft um ca. 40 N zu erwarten mit weiter zunehmender Verschlechterung über die Laufzeit hinweg. Selbst der Aluminiumblister (schwarz) würde das Produkt nur im tolerablen Grenzbereich stabil halten können. Dagegen könnte eine Kombination aus PVC-Blister, Aluminiumpouch und Silicagel die Tabletten einen optimalen Feuchtebereich aufrecht erhalten (rote Kurve), und die Bruchkraftwerte im Plateaubereich mit genügend Sicherheitsabstand zur abfallenden Kante stabilisieren. Nach Öffnung des Alubeutels sollte der PVC-Blister (rot gestrichelt) möglichst rasch aufgebraucht werden, idealerweise während des Zeitintervalls, in dem sich die Bruchkraftdaten in Abhängigkeit der Feuchtezunahme im Blaubereich der Bodenebene bewegen. Dies entspricht einem Zeitintervall von etwa 7 Tagen. Im Falle einer längeren notwendigen In-Use-Zeit könnte alternativ ein Pouch mit einem dichteren PVC/PVdC-Blister verwendet werden.

4.3.6 Ergebnisse der SynPD-Modellierung

Die SynPD-Modellierung wird für eine Temperatur von 25°C für sämtliche Verpackungskonfigurationen und Untersuchungsparameter durchgeführt, die auch in der nachfolgenden Verpackungsstabilität explizit abgeprüft werden sollen: konkret für den PVC, PVC-PVdC und den Aluminiumblister, sowie für Bruchkraft, Zerfall und Dissolution. Für die höhere Temperatur von 40°C werden aus zeitlichen Gründen weder Modellrechnungen erstellt noch deren Ergebnisse durch Verpackungsstabilitäten überprüft, da die einzelnen Arbeitsschritte analog zu 25°C verlaufen und zum Nachweis der korrekten Vorausberechnung verschiedener Produkteigenschaften nach dem SynPD-Konzept eine Temperaturbedingung im Rahmen dieser Arbeit ausreichend ist.

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Rechensimulation exemplarisch anhand ausgewählter Beispiele bei 25°C vorgestellt. Eine weiterführende Diskussion zur Simulation von Zerfalls- und Dissolutiondaten ist im Zusammenhang mit der Verpackungsstabilität in den Abschnitten 4.3.7 und 4.3.8 zu finden.

Für die SynPD-Modellierung müssen die Daten zunächst in geeigneter Weise aufbereitet vorliegen, wie bereits in Abb. 4.47 vorgestellt. Ausgehend davon wird in einem weiteren Rechenschritt das Zeit-Feuchte-Profil einer mit Trockenkompakttabletten befüllten Verpackung (eine der Kurven in der Bodenfläche) mathematisch in Richtung der z-Achse auf die dreidimensionale Hyperfläche projiziert. Das genaue Vorgehen zur Berechnung

der Werte wurde im Theorieteil (2.4.4) ausführlich beschrieben. Die Ergebnisse einer SynPD-Modellrechnung, in diesem Beispiel die resultierenden Bruchkraftverläufe für Trockenkompaktattabletten in einem PVC-Blister bei Lagerbedingungen von 75% r.F./ 25°C, sind in Abb. 4.48 als blaue offene oder gefüllte Kreise auf der Hyperfläche dargestellt.

Simulierte Bruchkraftentwicklung im PVC-Blister

Bei der Simulationskurve mit den offenen Kreisen wird lediglich die rel. Feuchte in den Ableitungs- und Integralrechnungen berücksichtigt, also derjenige Einflussfaktor, der zuvor anhand der Offenlagerungsdaten als der bestimmende für die Entwicklung der Bruchkraftwerte identifiziert worden war (vgl. Abb. 4.29). Der Kurvenverlauf liegt etwas oberhalb der Hyperfläche, die die Originaldaten aus der Offenlagerungsstudie repräsentiert, und passt sich ausgehend von der Startfeuchte der abfallenden Flanke gut an. Die Graphik lässt erwarten, dass die Bruchkraft aufgrund der schnell ansteigenden relativen Feuchte im PVC-Blister rasch abnimmt und bereits innerhalb von 14 Tagen von rund 150 N auf Werte zwischen 40 und 50 N absinken wird. Wie zuvor bei den Offenlagerungsdaten bei 60% und 75% r.F./ 25°C beobachtet, wird die anschließende Weiterlagerung kaum noch Einfluss auf die Bruchkraft haben und könnte daher im Prinzip bei der weiteren Stabilitätsbeobachtung des Produktes vernachlässigt werden.

Eine noch genauere Berechnung mit verbesserter Anpassung des Kurvenverlaufs an die Hyperfläche wird erhalten, wenn zusätzlich die Lagerzeit als zweiter Einflussfaktor in die Simulation mit einfließt. Dazu wird die partielle Ableitung nach der rel. Feuchte aus dem Graphen mit den offenen Kreisen unverändert übernommen und zur zusätzlich berechneten partiellen Ableitung der Bruchkraft nach der Zeit addiert. Das resultierende Gesamtintegral dieser Rechenoperation entspricht der Kurve mit den gefüllten blauen Kreisen in Abb. 4.48, die praktisch direkt auf der Oberfläche verläuft und bestmöglich die Offenlagerungsdaten repräsentiert. Für alle nachfolgend gezeigten Modellrechnungen werden daher stets beide partiellen Integrale einbezogen.

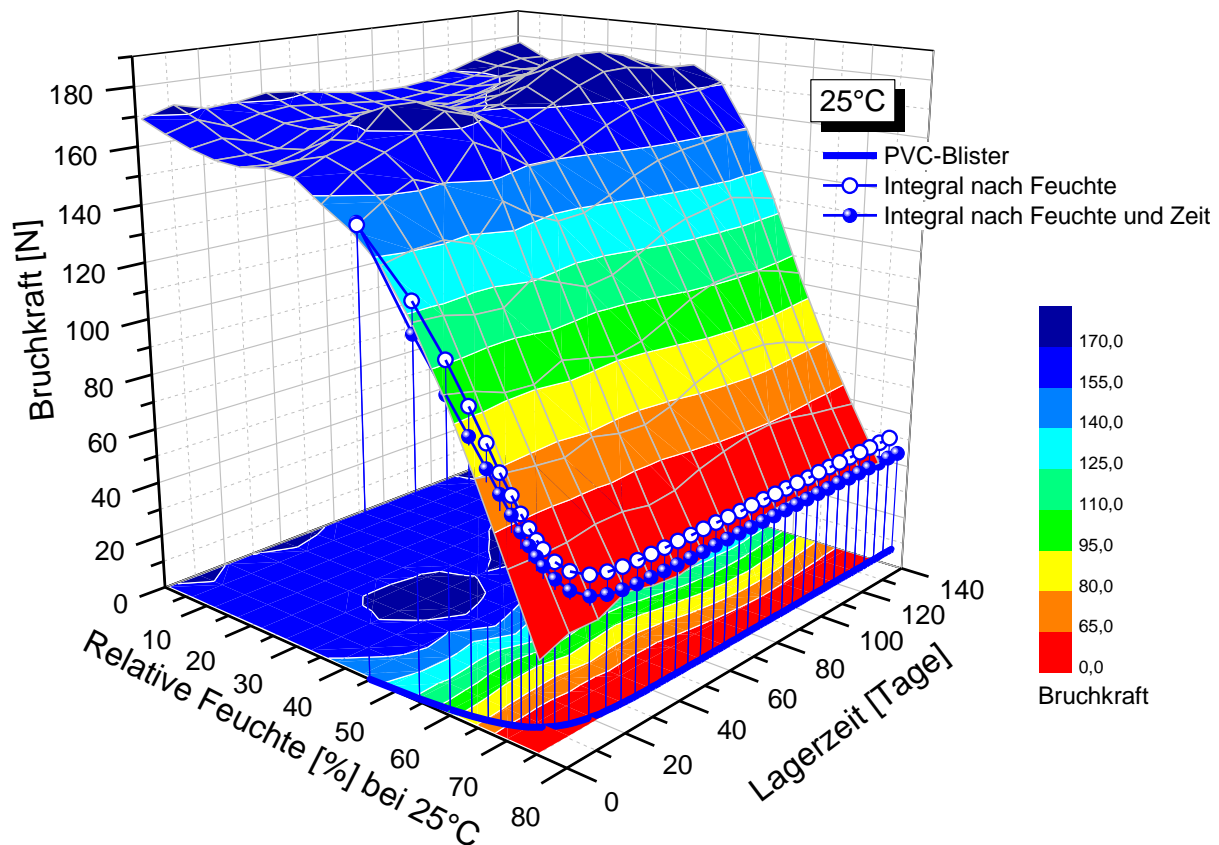


Abb. 4.48 SynPD-Modellierung für die Bruchkraftentwicklung bei Trockenkompakttabletten in einem PVC-Blister bei 75% r.F./ 25°C. Die partielle Ableitung und Integralbildung nach rel. Feuchte und Zeit, wie sie für die Kurve mit den gefüllten blauen Symbolen angewandt wurde, führt zu einem qualitativ besseren Modellierungsergebnis. Zu erkennen ist dies am engeren Verlauf entlang der Hyperfläche.

Simulierte Bruchkraftentwicklung im PVC-PVdC- und Aluminiumblister

Werden für die Trockenkompakttabletten Blistertypen mit geringerer Permeabilität als der PVC-Blister gewählt, so werden durch den zeitlich verzögerten Feuchteanstieg in der Verpackung auch die Bruchkräfte langsamer abfallen. In Abb. 4.49 ist die Bruchkraftentwicklung für eine Lagerung im PVC-PVdC- und Aluminium-Blister simuliert.

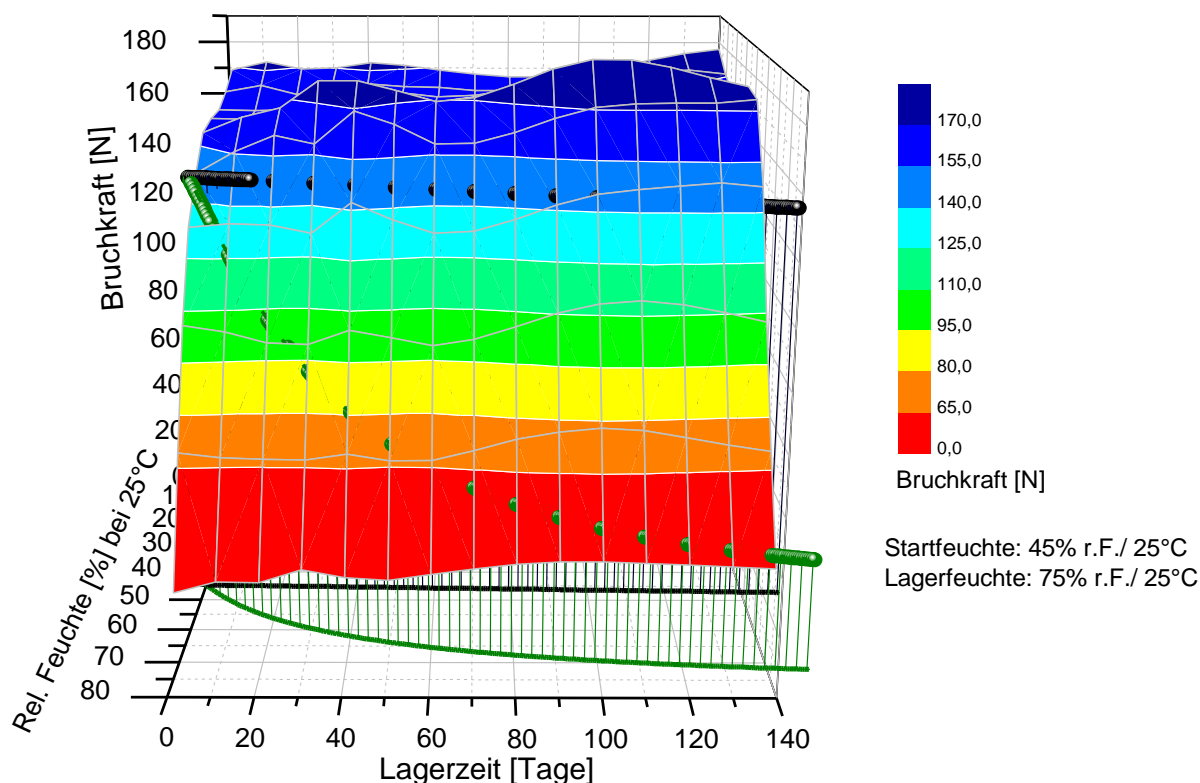


Abb. 4.49 SynPD-Simulation der Bruchkraft im PVC-PVdC-Blister (grün) und Aluminiumblister (schwarz) bei Lagerung unter 75% r.F./ 25°C. Während der Aluminiumblister die Bruchkraft über die Laufzeit hinweg in etwa konstant halten sollte, wird sie im PVC-PVdC-Blister durch den Feuchteanstieg innerhalb von 2 Monaten auf inakzeptable Werte abfallen.

Der Aluminiumblister sollte aufgrund seiner extrem geringen Permeationsrate dazu in der Lage sein, die Bruchkraftwerte der Tabletten über den hier abgebildeten Zeitraum von 5 Monaten bei > 140 N stabil zu halten. Wie die Graphik zeigt, werden sich die Werte allerdings gerade am äußersten Ende des optimalen Plateaubereichs bewegen, sodass praktisch keine Reserve mehr für minimale Undichtigkeiten verbleibt. Sofern der Aluminiumblister völlig dicht bleibt, wird die Bruchkraft den Berechnungen zufolge nach einer Laufzeit von 1 Jahr im hellblauen Bereich bei 125-130 N liegen, nach 3 Jahren schließlich im grünen bei ~ 95 N. Die Tabletten werden also nach dieser Zeitspanne fast ein Drittel ihrer Bruchfestigkeit verloren haben. Um die Güte des vorausgerechneten Bruchkraftabfalls zu bewerten, kann auf eine grobe Faustregel aus der Praxis für runde Tablettenformen zurückgegriffen werden (6). Es wird allgemein so gehandhabt, dass Tablettenbruchkräfte als akzeptabel eingestuft werden, wenn sie in Newton das 10-fache des Tablettendurchmessers in Millimeter betragen. Demzufolge könnte der 3-Jahreswert für den 10 mm- Kern gerade noch toleriert werden. Für den Aluminiumblister bedeutet dies, dass er als mögliche, wenn auch nicht optimale Verpackung zur Verfügung steht. Verbunden mit einer Vortrocknung des Produkts könnte diese Option zu einem maßgeschneiderten Verpackungskonzept optimiert werden.

Im grünen Kurvenverlauf des PVC-PVdC-Blisters ist eine relativ zügige Erweichung der Tabletten zu erwarten, die jedoch wegen der geringeren Permeationsrate etwas langsamer voranschreitet als im PVC-Blister. Auf diesen Sachverhalt wird im nachfolgenden Absatz näher eingegangen. Die Tabletten werden im PVC-PVdC-Blister der Modellrechnung

zufolge nach etwa 30 Tagen obige Faustregel nicht mehr erfüllen können. Zu diesem Zeitpunkt wird die Bruchkraft bis auf Werte im gelben Bereich von < 95 N abgesunken sein. Zwar kann bereits aus dem Verlauf der Permeationskurve des PVC-PVdC-Blister durch die gefärbte Bodenebene in Abb. 4.47 entnommen werden, dass diese Verpackung das Produkt nicht über einen längeren Zeitraum stabilisieren wird, jedoch lässt sich ausschließlich mit Hilfe der SynPD-Simulation der genaue Bruchkraftwert zu jedem Zeitpunkt der Lagerung ermitteln. Die gezeigte Graphik soll verdeutlichen, dass zu jeder denkbaren Verpackungskonfiguration ein Kurvenverlauf über die Hyperfläche bei einer ausreichenden Menge an Daten a priori modelliert werden kann, bevor die Stabilität eines Produkts wie bisher in einer viel aufwändigeren Stabilitätsuntersuchung überprüft wird.

Korrelation zwischen Bruchkraftdaten aus dem PVC- und PVC-PVdC-Blister

Aus den Modellrechnungen ist zu erwarten, dass die Bruchkraftwerte bei Tabletten aus dem PVC-PVdC-Blister im Vergleich zum PVC-Blister um ein Vielfaches langsamer abfallen. Dies soll mit Hilfe von Abb. 4.50 weiter verdeutlicht werden. Der blaue Kurvenverlauf zeigt die SynPD-Simulation für die Tablettenbruchkraft im PVC-Blister, die grüne Kurve für diejenige im PVC-PVdC-Blister. Die Bedeutung der schwarzen Kurven wird im weiteren Verlauf des Textabschnitts erläutert.

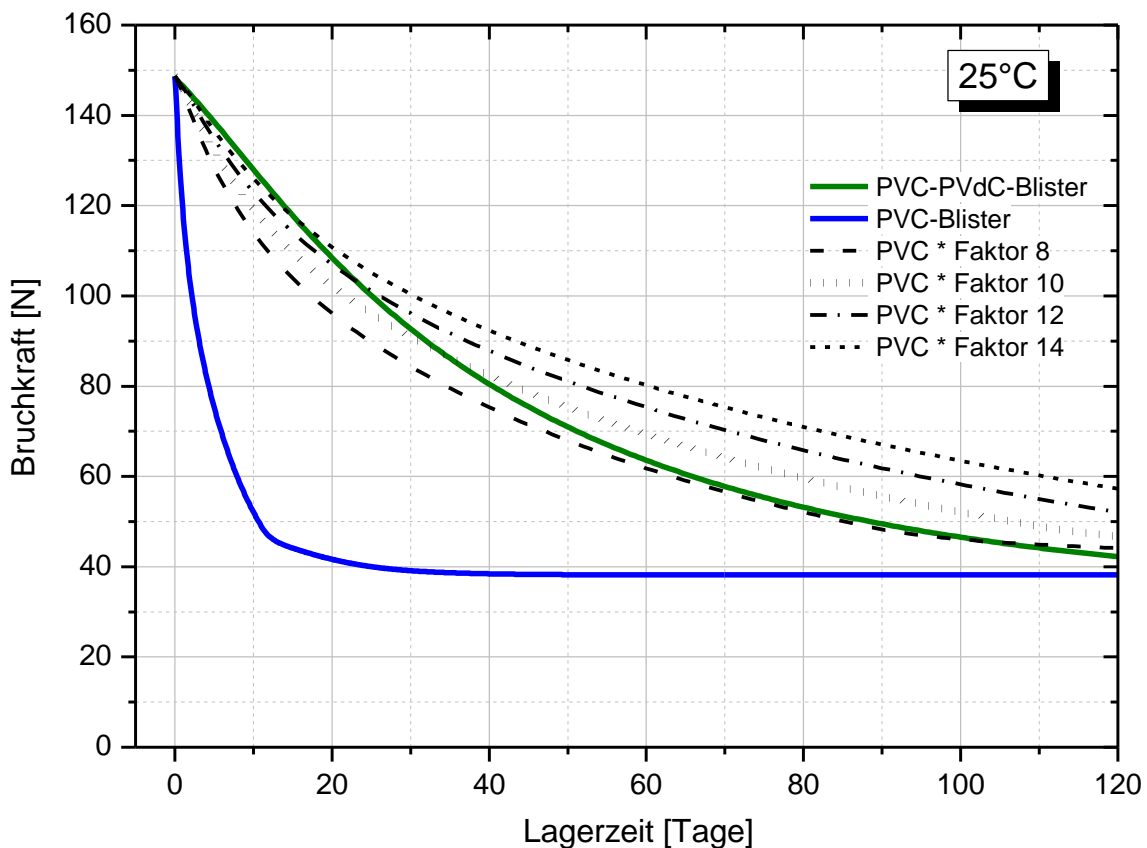


Abb. 4.50 Vergleich der Bruchkräfte im PVC-Blister (blau) und PVC-PVdC-Blister (grün). Da die Bruchkraft hauptsächlich durch die Lagerfeuchte beeinflusst wird, die im PVC-PVdC-Blister etwa um den Faktor 12 langsamer ansteigt als im PVC-Blister, fällt auch der betrachtete Messwert mit einer vergleichbaren zeitlichen Verzögerung ab.

Im Folgenden soll nun überprüft werden, ob eine direkte Korrelation zwischen der Geschwindigkeit des Bruchkraftverlustes und der Wasserdampfdurchlässigkeit der jeweiligen Blister besteht. Sofern dies zutrifft, müsste sich die 12-fach niedrigere Permeationsrate des PVC-PVdC-Blisters auch in einem 12-fach verzögerten Abfall der Bruchkraft widerspiegeln. Dies ist allerdings nur dann möglich, wenn der Parameterwert ausschließlich vom Absolutwert der rel. Feuchte abhängt und praktisch nicht durch den Zeitpunkt, zu welchem ein bestimmter Feuchtwert anliegt, bzw. durch die Geschwindigkeit der Feuchteentwicklung im Blister beeinflusst wird.

Im Zusammenhang mit der Diskussion von Abb. 4.29 und Abb. 4.48 konnte bereits gezeigt werden, dass die Lagerdauer den Wert der Bruchkraft wenig verändert. Zur Absicherung dieses Befundes sind die simulierten Bruchkraftwerte der beiden Blister in Abb. 4.51 gegen die rel. Feuchte aufgetragen.

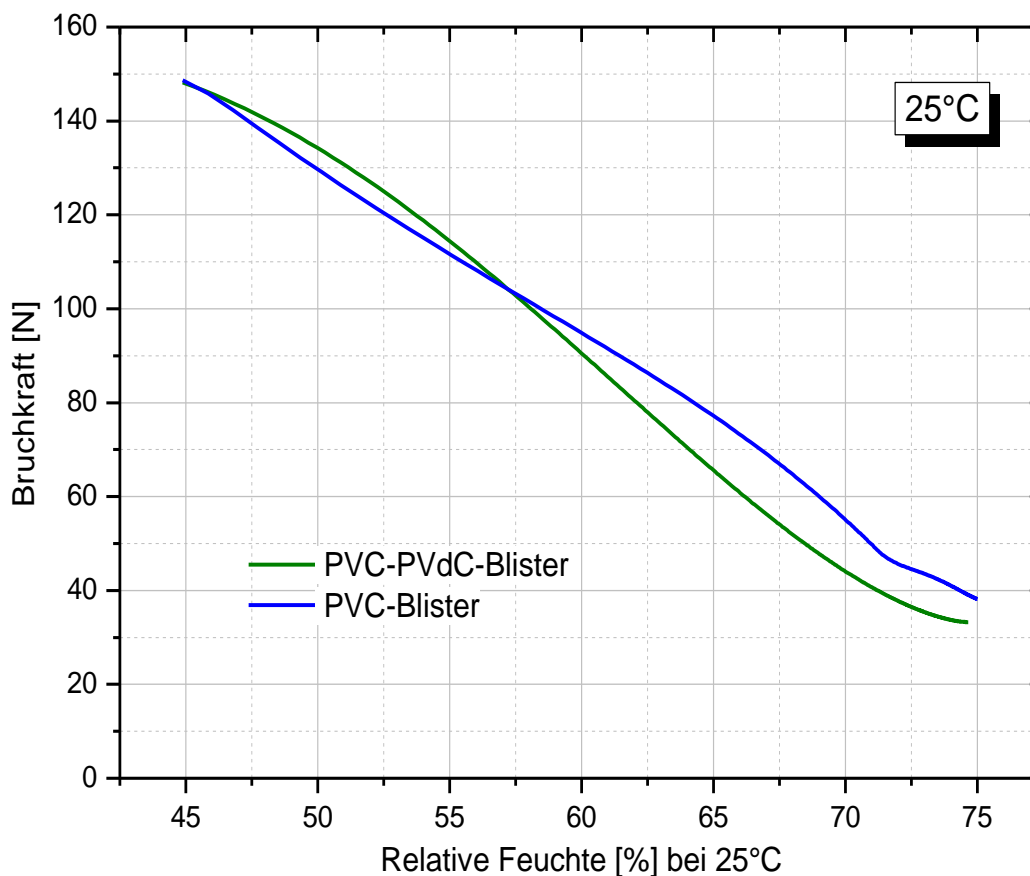


Abb. 4.51 SynPD-Simulation der Bruchkraft im PVC- und PVC-PVdC-Blisters. In beiden Verpackungen nimmt die Bruchkraft in Abhängigkeit der rel. Feuchte sehr ähnliche Werte an, sodass die unterschiedliche Geschwindigkeit der Feuchteentwicklung den hier betrachteten Parameter praktisch nicht beeinflusst.

Die Graphik zeigt einen sehr ähnlichen Verlauf des betrachteten Parameters in beiden Verpackungstypen. Die Differenz zwischen den beiden Kurven in den höheren Feuchtebereichen zwischen 60 und 75% r.F./ 25°C beträgt maximal 12 N. Da unter den gegebenen Arbeitsbedingungen für die Herstellung der Tabletten eine bestimmte Variation in der Masse (ca. ± 3 mg) und Presskraft (ca. ± 1 kN) auftritt, hat sich bei den

selbst verpressten Trockenkompakttabletten bezüglich der Bruchkraft eine durchschnittliche Standardabweichung von 7-8 N herauskristallisiert. Demzufolge unterscheiden sich die Graphenverläufe in Abb. 4.50 mit einer maximalen Absolutdifferenz von 12 N nicht signifikant. Dies bedeutet letztendlich, dass sich in beiden Blistertypen praktisch dieselbe Bruchkraft in Abhängigkeit der rel. Feuchte einstellt, und zwar weitestgehend unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt diese vorliegt. Damit ist oben genannte Grundvoraussetzung erfüllt.

Besteht nun eine Korrelation zwischen dem Verhältnis der Permeationsraten beider Blister und der Geschwindigkeit des Bruchkraftabfalls, so müsste sich die PVC-Kurve idealerweise mittels des o.g. Verzögerungsfaktors 12 in die PVC-PVdC-Kurve überführen lassen. In Abb. 4.50 sind in schwarzer Farbe Kurvenverläufe dargestellt, die durch Multiplikation der Zeitachse des PVC-Blisters mit Werten zwischen 8 und 14 generiert wurden. Wie die Graphik zeigt, gruppieren sie sich allesamt um den PVC-PVdC-Blistertyp. Die Graphen mit den Multiplikationsfaktoren 12 ± 2 liegen in den ersten 6 Wochen besonders nahe am grünen Kurvenverlauf, wobei der Graph mit dem höchsten Zeitfaktor von 14 (kurze Stiche) nach und nach durch Graphen mit den Faktoren 12 (Strich-Punkt) und 10 (gepunktet) abgelöst wird. Bei längerer Lagerdauer von > 7 Wochen konvergiert jedoch die mit einem Faktor von 8 generierte Kurve (lange Striche) am besten gegen die für den PVC-PVdC-Blistertyp modellierte Kurve (grün).

Für die Abweichung vom Idealfaktor 12 können verschiedene Gründe herangezogen werden, die im Folgenden diskutiert werden. Zum einen verlaufen die Graphen in Abb. 4.51 nicht deckungsgleich, sodass trotz statistisch nicht signifikanten Unterschieds der beiden Kurven ein zeitlich bedingter Einfluss auf die Bruchkraftentwicklung nicht ausgeschlossen werden kann. Eine dennoch nicht völlig zu vernachlässigende Abhängigkeit des Parameters von der Lagerzeit zeigte sich in der SynPD-Simulation in Abb. 4.48, wo durch Einbeziehung des Integrals nach der Zeit zwar ein geringer, jedoch sichtbar besserer Verlauf entlang der Hyperfläche berechnet werden konnte. Des Weiteren sind die Werte für die Wasserdampfdurchlässigkeit der verwendeten Blister noch in gewissem Maß veränderlich. Durch die Auswertung von Daten aus zwischenzeitlich optimierten laborinternen Experimenten müssen die Permeationswerte ab und an nachkorrigiert werden, und ggf. Berechnungen einer Neubewertung unterzogen werden. Bei Verwendung der aktuellsten Daten resultiert ein Verhältnis der Permeationsraten von 11,4, weshalb der verwendete Faktor von 12 lediglich als Richtgröße betrachtet werden kann.

Insgesamt betrachtet liegt die zeitliche Verzögerung des Bruchkraftabfalls dennoch ziemlich gut in der Größenordnung des Verhältnisses der Permeationsraten. Demzufolge kann die eingangs aufgestellte Hypothese bestätigt werden, dass eine lineare Korrelation zwischen den beiden Parametern Bruchkraft und relativer Feuchte bzw. Wassergehalt in der Tablette besteht.

Simulation der Dissolutiondaten am Beispiel des PVC-PVdC-Blisters

Wie vorangehend ausführlich diskutiert, hat die Dauer der Lagerzeit kaum Einfluss auf die Bruchkraftwerte während der Offenlagerung, und spielt auch bei der Vorausberechnung von Bruchkräften mittels SynPD kaum eine Rolle. Dagegen ist sie für die Modellierung der Zerfalls- und Dissolutiondaten von absoluter Relevanz, da sich diese beiden Parameter auch in Abhängigkeit der Lagerzeit z.T. sehr stark verändern. Dies wurde bereits im Zusammenhang mit den Offenlagerungsdaten der

Trockenkompakttabletten in Kapitel 4.3.3 diskutiert (vgl. z.B. Abb. 4.41 und Abb. 4.43). Wie am Beispiel der Freisetzung von Wirkstoff B in Abb. 4.52 erkennbar wird, würde hier die Berücksichtigung nur eines Teilintegrals zu offensichtlich falschen Ergebnissen der Freisetzung F in Abhängigkeit von der Lagerdauer t ($F(t)$) führen. Angemerkt sei, dass die unten dargestellte Graphik analog auf Zerfallsdaten übertragen werden kann.

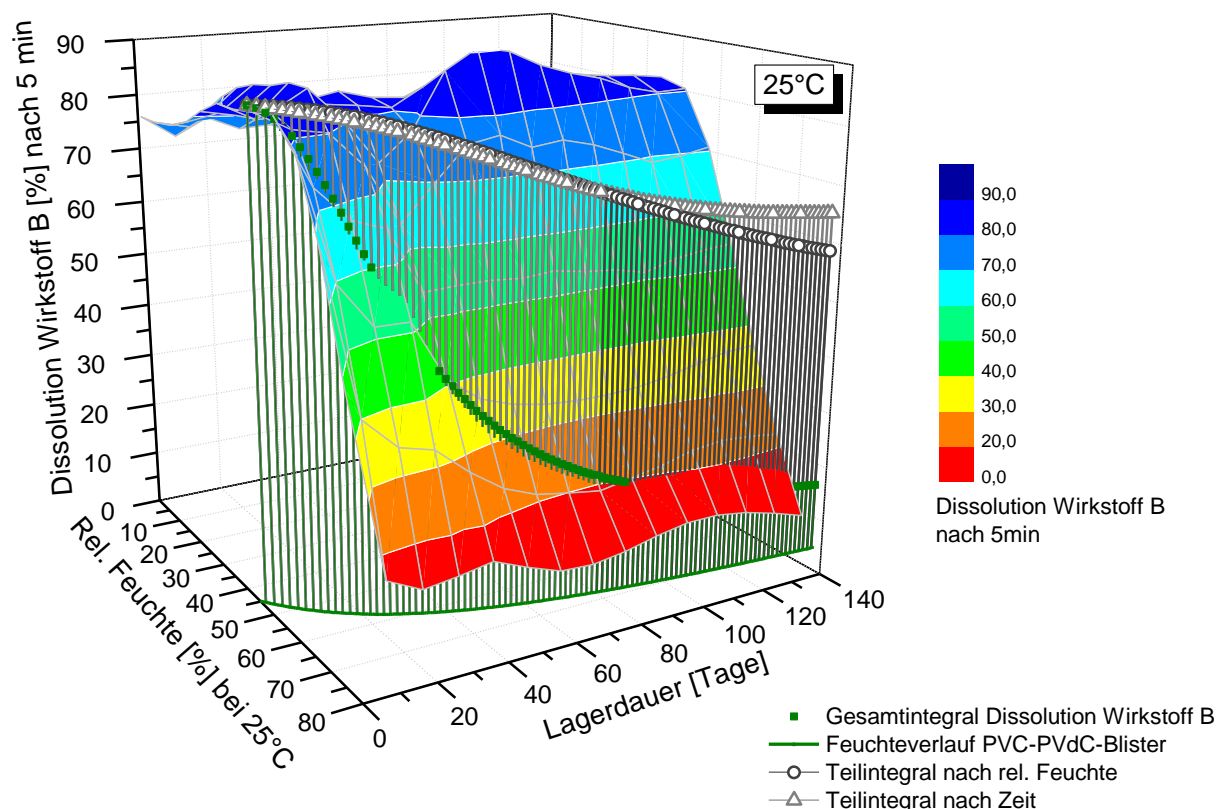


Abb. 4.52 Freisetzung von Wirkstoff B (5 min-Wert) aus Trockenkompakttabletten. Da sich der Parameter sowohl in Abhängigkeit von Zeit und rel. Feuchte verändert, müssen beide Teilintegrale in der Modellierung berücksichtigt werden

Die in grauer Farbe eingezeichneten Einzelkurven zeigen das mit hellgrauen Dreiecken dargestellte Partialintegral nach der Zeit $\int(\partial F/\partial(t)) \delta t$, sowie das mit dunkelgrauen Kreisen dargestellte Partialintegral nach der rel. Feuchte $\int(\partial F/\partial(rF)) \delta rF$, wobei $F(t, rF(t)) = \int(dF(t, rF(t))/dt) dt = \int(\partial F/\partial(t)) \delta t + \int(\partial F/\partial(rF) / \partial(rF)/\partial(t)) \delta t$. Sie verlaufen über einen Zeitabschnitt von 80 Tagen fast deckungsgleich, und vor allem von Beginn an weit oberhalb der Hyperfläche. Da sie beide denselben Abstand zur Matrix aufweisen, wird die Freisetzungsrates des Wirkstoffs B in etwa zu gleichen Teilen von relativer Feuchte und Lagerzeit beeinflusst. Daher ist es zwingend erforderlich, beide Parameter in die Berechnungen mit einzubeziehen. Dies entspricht auch mathematisch korrekt der Integration des totalen Differenzials $dF(t, rF(t))/dt$, d.h. für die Freisetzung $F(t) = \int(dF(t, rF(t))/dt) dt$ ergibt sich durch Addition der partiellen Integrale die Funktion $F(t) = \int(\partial F/\partial t) \delta t + \int(\partial F/\partial(rF) / \partial(rF)/\partial(t)) \delta t$. Wird dieses Gesamtintegral nun graphisch dargestellt, so resultiert der in Abb. 4.52 mit grünen Quadraten eingezeichnete

Kurvenverlauf, der sich sehr nahe oberhalb der Hyperfläche bewegt. Durch die Lage des berechneten Graphen ist gleichzeitig bestätigt, dass in der Datenmodellierung für das Dissolutionverhalten der verblisterten Trockenkompakttabletten offensichtlich alle wichtigen Faktoren berücksichtigt wurden.

Das Ergebnis lässt erwarten, dass die Freisetzung des Wirkstoffs B bei Lagerung im PVC-PVdC-Blistern mit einer Außenfeuchte von 75% r.F./ 25°C recht zügig abfallen wird. Ausgehend von einem Startwert von ~85% (Probenzug nach 5 min) wird die Tablette den Berechnungen zufolge nach einem Monat nur noch 50% des beinhaltenen Wirkstoffs B freisetzen, nach zwei Monaten lediglich noch knapp 25%. Der PVC-PVdC-Blistern besitzt demnach eine zu hohe Permeationsrate, um das feuchteabhängige Absinken der Freisetzungquote verhindern zu können. Da das Präparat mit vorliegender Wirkstoffkombination für einen schnellen Wirkeintritt entwickelt wurde, muss die Verpackung in der Lage sein, den vorliegenden Startwert möglichst zu konservieren. Weiteren SynPD-Simulationsrechnungen zufolge würde hierfür lediglich der Aluminiumblistern eine mögliche Verpackungslösung darstellen, oder wiederum eine Kombination aus Kunststoffblistern, Pouch und Trockenmittel (Daten nicht abgebildet).

4.3.7 Ergebnisse der Verpackungsstabilität

In diesem Kapitel sollen nun die modellierten Daten mit Hilfe von Verpackungsstabilitäten auf ihre Richtigkeit hin überprüft werden. Dazu werden die zuvor simulierten Experimente in Echtzeit nachgestellt und die resultierenden Ergebnisse verglichen. Stimmen sie überein, so waren Permeations- und SynPD-Modell korrekt und alle wichtigen Einflussfaktoren berücksichtigt. Die Modelle hätten somit ihre Gültigkeit unter Beweis gestellt.

In einem gewöhnlichen Projekt würden an dieser Stelle gezielt die besten zwei oder maximal drei Verpackungskonfigurationen für die Stabilitätsstudie ausgewählt werden, die in der Rechensimulation den besten Schutz für das Produkt voraussagten. In Bezug auf die Trockenkompakttabletten wären dies der Aluminiumblistern und die Kombination aus PVC-Blistern, Aluminiumpouch und konditioniertem Silicagel. Da im Rahmen dieser Arbeit in einem letzten Schritt insbesondere die Richtigkeit der Modelle nachgewiesen werden soll, wird das Produkt jedoch bewusst mit hohen Lagerfeuchten und stark permeablen Blistern gestresst, um zügig verwertbare Daten zum Vergleich mit entsprechenden Ergebnissen aus der Rechensimulation zu erhalten. Kann die unter Stressbedingungen rasche Veränderung der Tablettenparameter auch im Modell korrekt vorausberechnet werden, so wird anhand empfindlicher Indikatoren die Datenmodellierung bestätigt. Darüberhinaus könnte gezeigt werden, dass mit dem SynPD-Konzept nicht nur maßgeschneiderte Verpackungskonfigurationen, sondern auch ungeeignete Konzepte a priori identifiziert werden können. Dies wäre ein doppelter Vorteil des SynPD-Konzepts.

Bewertung der simulierten Feuchteentwicklung mittels μ GC-Messungen

Die Ergebnisse des Permeationsmodells bilden neben den Offenlagerungsdaten die Grundlage für eine erfolgreiche SynPD-Modellierung. Deshalb wird im ersten Schritt zunächst die vorausberechnete Feuchteentwicklung in den einzelnen Verpackungskonfigurationen mit Hilfe der μ GC-Methode überprüft.

Vorweg sei darauf hingewiesen, dass die μ GC-Messungen aufgrund der benötigten hohen Datendichte nicht an dem qualifizierten, temperaturkonstant positionierten Gerät durchgeführt werden konnten, an dem auch die Messmethode validiert worden war (23) und mit dem sehr genaue Ergebnisse bezüglich des Wassergehalts in Proben erhalten wurden. Für die Messungen im Rahmen der Dissertation musste auf ein Laborgerät ohne konstante Temperaturbedingungen ausgewichen werden, weshalb zusätzlich Feuchteumrechnungen erforderlich wurden, auf die in der Ergebnisdiskussion näher eingegangen wird.

Des Weiteren musste für den Vergleich zwischen berechneten und gemessenen Feuchtwerten die Datensimulation im Permeationsmodell auf die tatsächlich vorliegende relative Feuchte von 78,5% r.F./ 25°C geändert werden, da sich während der Einlagerung der Proben im Klimaschrank nicht die angestrebte Sollfeuchte von 75% r.F./ 25°C, sondern die genannte höhere Feuchte einstellte. Außerdem werden zur Beurteilung des Feuchtepermeationsmodells die aktuellsten laborinternen Permeationsdaten für die einzelnen Folienmaterialien herangezogen, um einen möglichst exakten Datensatz für den Vergleich mit den real gemessenen Feuchtwerten zugrunde zu legen. Diese Permeationswerte waren jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung der SynPD-Modellrechnungen noch nicht erhoben. Aus diesem Grund werden sich die nachfolgend gezeigten Kurvenverläufe von PVC-, PVC-PVdC- und Aluminiumblister sowie der Kombination aus PVC-Blister, Pouch und Trockenmittel geringfügig von Darstellungen in den Kapiteln 4.3.5 und 4.3.6 unterscheiden, was für die folgende Diskussion jedoch unerheblich ist.

In den beiden Graphiken Abb. 4.53 und Abb. 4.54 wird jeweils die modellierte Feuchteentwicklung in der Verpackung (solide blaue und grüne Kurve) mit den real gemessenen μ GC-Werten verglichen. Da das verwendete Gerät wie bereits oben erwähnt nicht in konstanter Temperaturumgebung bei 25°C steht, sondern die Messungen unter üblichen Laborbedingungen durchgeführt werden müssen, werden zunächst μ GC-Daten in Abhängigkeit der vorherrschenden Raumtemperatur erhalten. Diese Werte repräsentieren folglich nicht die zum Probennahmezeitpunkt vorliegende relative Feuchte in der Blisterkavität bei einer Temperatur von 25°C, bei der die Verpackungsstudie durchgeführt wurde. Die erhaltenen μ -GC Messergebnisse müssen demnach zunächst auf die richtige Temperatur umgerechnet werden, um einen Vergleich mit der vorab simulierten Feuchteentwicklung in den verschiedenen Blistern zu ermöglichen.

In den beiden Graphiken Abb. 4.53 und Abb. 4.54 sind die bei Labortemperatur gemessenen Werte durch offene Quadrate symbolisiert. Die daraus generierten, für eine Temperatur von 25°C umgerechneten Werte sind durch rot gefüllte Quadrate dargestellt. Mit einer grau gestrichelten Linie ist die Durchschnittstemperatur eingezeichnet, die für den Zeitraum der jeweiligen μ GC-Messung mittels Datenlogger unmittelbar neben der Probe aufgezeichnet wurde.

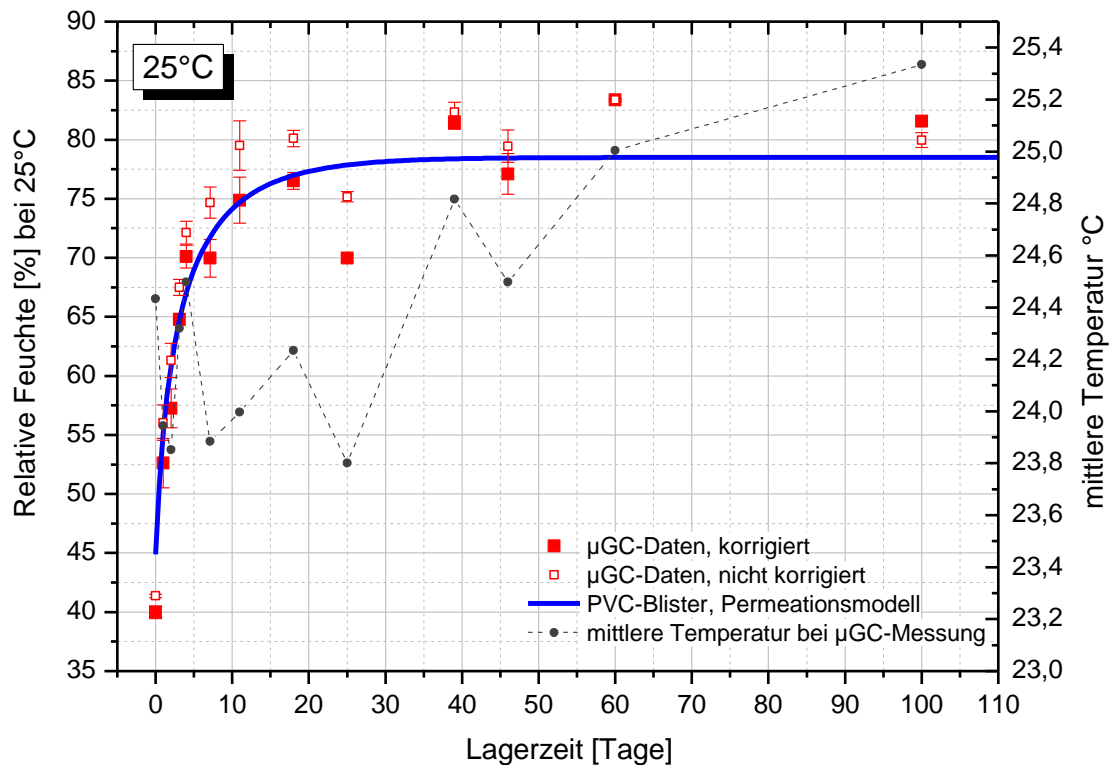


Abb. 4.53 Vergleich simulierter und per Micro-GC gemessener rel. Feuchten im PVC-Blister. Die für eine Temperatur von 25°C umgerechneten μ GC-Ergebnisse (gefüllte Quadrate) bestätigen den rasanten Feuchteanstieg im PVC-Blister bei Lagerung unter 78,5% r.F./25°C.

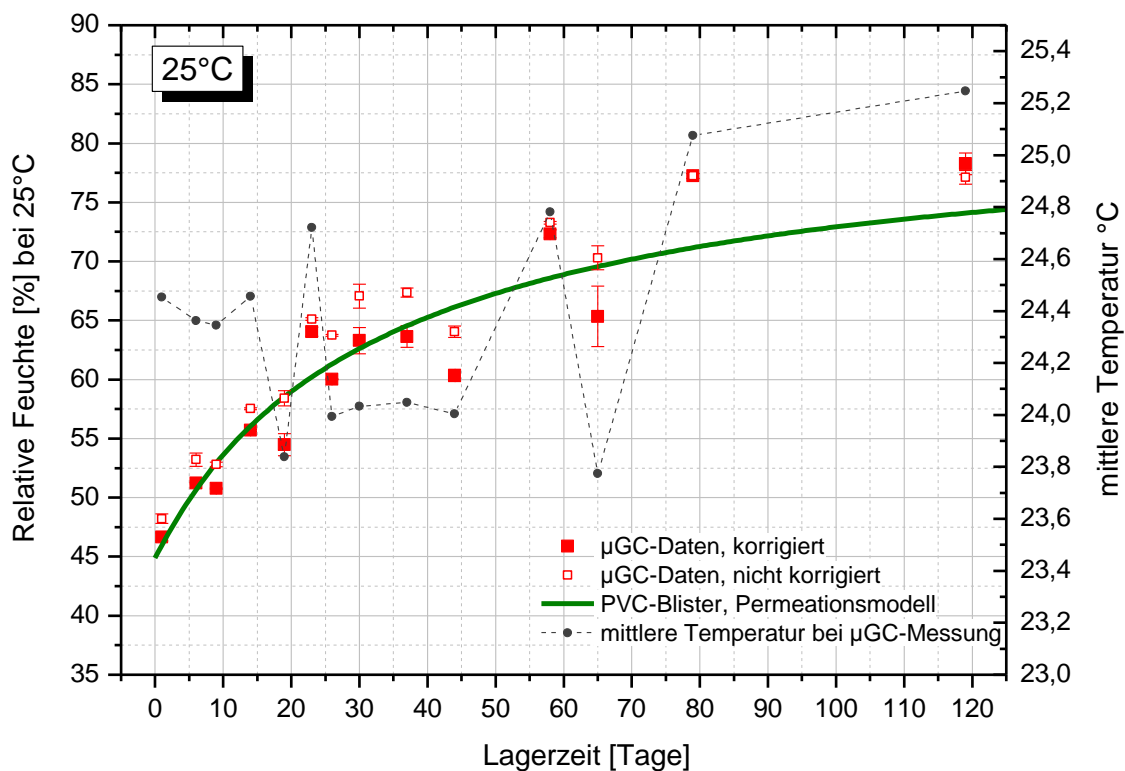


Abb. 4.54 Vergleich simulierter und per Micro-GC gemessener rel. Feuchten im PVC-PVdC-Blister. Der Feuchteanstieg in den Kavitäten wird durch die auf 25°C umgerechneten μ GC-Ergebnisse (gefüllte Quadrate) gut bestätigt.

Ganz allgemein ist in beiden Abbildungen (Abb. 4.53 und Abb. 4.54) zu erkennen, dass die Feuchtwerte durch die Umrechnung auf 25°C (rote Quadrate) eine fast durchgängig geringere Abweichung zur Rechensimulation (grün) aufweisen als die ursprünglich gemessenen Werte (offene Quadrate). Beim PVC-Blister in Abb. 4.53 liegen die korrigierten Werte insbesondere in den ersten 3 Wochen der Messreihe z.T. direkt auf der Modellkurve und bestätigen damit den rasanten Feuchteanstieg in dieser Verpackung. Auch beim PVC-PVdC-Blister streuen die gefüllten Quadrate zu Beginn der Messung sehr nahe um den grünen Kurvenverlauf. Bei den Abbildungen ist jedoch gemeinsam, dass vor allem die letzten 5 Messpunkte von der simulierten Kurve abweichen und trotz Korrektur nicht mehr an deren Verlauf heranreichen. Es werden Messergebnisse oberhalb der Gleichgewichtsfeuchte von 78,5% r.F./ 25°C erhalten, die zudem einen schwankenden, unphysikalischen Verlauf außerhalb ihrer Streubreite (Standardabweichung) aufweisen.

Für die voneinander abweichenden Daten aus Verpackungsstabilität und Modellrechnung wären im Prinzip zwei mögliche Ursachen denkbar: entweder die simulierte Feuchteentwicklung ist fehlerbehaftet, oder das Permeationsmodell ist korrekt und die verwendete μ GC-Methode weist Schwachstellen hinsichtlich Messung und/ oder Datenauswertung auf. Gegen erste Möglichkeit spricht, dass die zuletzt gewonnenen μ GC-Werte ohne erkennbaren Trend sowohl nach oben als auch nach unten abweichen, was einem unstetigen und damit völlig unphysikalischen Feuchteverlauf entsprechen würde. Im Gegensatz dazu zeigt die modellierte Kurve stetiges Verhalten mit asymptotischer Konvergenz gegen die Gleichgewichtsfeuchte von 78,5% r.F./ 25°C, wie es einem thermodynamischen Equilibrierungsprozess entspricht. Würden dagegen alle gemessenen μ GC-Werte einheitlich in eine bestimmte Richtung tendieren, so wären dies eher Indizien für Mängel im Permeationsmodell. Des Weiteren wird der unterschiedlich steile Feuchteanstieg in beiden Blistertypen während der ersten Wochen durch die μ GC-Ergebnisse sehr genau abgebildet. Deren Lage und Selbstähnlichkeit zur modellierten Feuchtekurve in diesem sehr dynamischen und daher besonders fehleranfälligen Bereich, sowie die dazu stimmigen Bruchkraftdaten aus der Verpackungsstabilität (Diskussion dazu weiter unten im Kapitel) bestätigen die Richtigkeit des Permeationsmodells. Darüberhinaus konnte im Rahmen BI- interner Stabilitätsprojekte, für die μ GC-Messungen unter optimalen Bedingungen an dem bereits erwähnten GMP-qualifizierten und temperaturkonstant aufgestellten Gerät durchgeführt wurden, wiederholt gezeigt werden, dass die vorausberechneten Feuchtedaten für unterschiedlichste Verpackungskonfigurationen sehr genau zutreffen (23) (52).

Vor diesem Hintergrund muss die Ursache für die abweichenden μ GC-Werte bei den hier vorliegenden suboptimalen Messbedingungen zu suchen sein. Im folgenden Abschnitt sollen nun verschiedene Einflussfaktoren mit Auswirkung auf das μ GC-Messergebnis diskutiert werden.

Das größte Schwachstelle der verwendeten Apparatur liegt mit Sicherheit in der fehlenden Temperaturkonstanz des Standortes, sodass das Gerät selbst wie auch die zu vermessenden Proben und die Kammern mit Kalibrierlösung (s. Abb. 3.10) den schwankenden Temperaturbedingungen im Labor ausgesetzt sind. Mit Hilfe eines Datenloggers sollte die während der Messung aktuell vorherrschende Temperatur erfasst werden, um eine möglichst genaue Datenbasis für die Umrechnung der Feuchtwerte auf 25°C zu erhalten. Dabei wurde festgestellt, dass durch die Abwärme des Gerätes die Umgebungstemperatur im Laufe der Messung jeweils um ca. 1 K anstieg, weshalb der

Messfühler schließlich möglichst neben dem Messobjekt (Kalibrierkammer oder Blister) platziert wurde, um die tatsächlich vorliegenden Temperaturbedingungen an der μ GC-Kanüle aufzuzeichnen (vgl. z.B. Abb. 3.8). Die Blister und Kalibrierkammern wurden aus Platzgründen etwas abseits des μ GC-Gerätes vorbereitet und zwischengelagert, sodass davon auszugehen ist, dass zwischen der Temperatur im Inneren der Probe und der unmittelbaren Umgebungstemperatur des Gerätes ein Gradient anlag. Da jedoch unbekannt ist, mit welcher Geschwindigkeit die Kalibrierkammer aus Metall oder die Blisterverpackung die Temperatur annimmt, nach welcher Zeit die Equilibrierung im Inneren erfolgt ist, und wie schnell die Probe hinsichtlich ihres Wassergehalts auf die sich verändernde Temperatur reagiert, wurde pragmatisch vorgegangen und in möglichst gleichbleibendem Arbeitsrhythmus das jeweilige Untersuchungsobjekt mit der μ GC-Kanüle angestochen und das Messprogramm gestartet. Fraglich ist, ob der Blister bereits in den ersten 7-8 Minuten während der Dreifachbestimmung der ersten Kavität die Umgebungstemperatur angenommen hat, oder erst bei Erreichen der dritten Kavität desselben Blisters. Theoretisch müsste unter vorliegenden Messbedingungen die Temperatur direkt im Blisternapf ermittelt werden, wofür jedoch keine Messmethode vorlag. Eine denkbare Verbesserung wäre bereits der Einsatz eines IR-Thermometers, mit dem zumindest direkt auf der Oberfläche eines Objektes die Temperatur erfasst werden kann. Bei Auswertung der Loggerdaten, die während der Messung eines Verpackungstyps (3 Blister á 3 Kavitäten mit 3-fach Bestimmung jeder Kavität, entspricht 1,25 bis 1,5h Messzeit) aufgezeichnet wurden, ließ sich jedoch kein eindeutig linearer Temperaturtrend feststellen, da dieser zusätzlich durch das Messrauschen sowie weitere Störfaktoren im Raum überlagert war. Allerdings lag gegen Ende einer gesamten Messreihe, d.h. nach einer Messzeit von 4,5 – 6h regelmäßig eine Temperaturdifferenz von etwa 1 K vor, die sich auf die Auswertung der Feuchtedaten auswirkte. Da die mittels Datenlogger aufgezeichneten Temperaturen für die Umrechnung der gemessenen relativen Feuchten in der Blisterkavität auf die entsprechenden relativen Feuchten bei 25°C herangezogen werden, ist das berechnete Feuchteergebnis folglich davon abhängig, ob eine bestimmte Verpackungskonfiguration zu Beginn oder am Ende einer gesamten Messreihe geprüft wurde.

Bezüglich der Kalibriergeraden ist anzumerken, dass diese Werte jeweils direkt zu Beginn jeder Messreihe aufgenommen wurden, jedoch für die Auswertung *aller* Proben, also auch für diejenigen in erhöhter Umgebungstemperatur verwendet wurden. Konkret bedeutet dies, dass die Messwerte insbesondere gegen Ende der Messreihe mit einer von der aktuell vorliegenden Temperatur etwas abweichenden Kalibriergeraden ausgewertet wurden, und dieser Fehler entsprechend auf die weitere Umrechnung der relativen Feuchte auf 25°C übertragen wurde. Dies könnte möglicherweise eine Erklärung dafür sein, weshalb u.a. Ergebnisse oberhalb der Equilibrierungsfeuchte ermittelt wurden.

Neben der Temperaturerfassung musste auch bei der Datenumrechnung auf eine pragmatische Lösung zurückgegriffen werden, deren ausschlaggebende Gründe im nachfolgenden Textabschnitt näher erläutert werden.

Üblicherweise wird zur korrekten Umrechnung der relativen Feuchte einer Probe bei sich verändernden Temperaturbedingungen die Arrhenius-Gleichung (s. Formel 4.4) herangezogen, in welche die Isothermendaten des Produktes bei zwei verschiedenen Temperaturen eingehen.

$$S_{T2,r.F.} = S_{T1,r.F.} \cdot e^{-\frac{E_A}{R} \left(\frac{1}{T2} - \frac{1}{T1} \right)}$$

Formel 4.4

Wobei:

$S_{T2, r.F.}$	Sorptionskapazität des Produktes bei Temperatur 2, in Abhängigkeit der rel. Feuchte
$S_{T1, r.F.}$	Sorptionskapazität des Produktes bei Temperatur 1, in Abhängigkeit der rel. Feuchte
E_A	Aktivierungsenergie
R	Allgemeine Gaskonstante
T	Temperatur [Kelvin]

Die genannte Arrhenius-Gleichung darf bei den untersuchten Trockenkompakttabletten jedoch nur unter Vorbehalt angewandt werden, da diese aufgrund der Hydratation von L-Arginin kein Arrhenius-aktiviertes Sorptionsverhalten über den gesamten Feuchtebereich zeigen. Die Gleichung kann nur dann ohne weitere Einschränkungen zur Berechnung herangezogen werden, wenn die Sorptionsisothermen über den gesamten Feuchtebereich hinweg einen durchgängig stetigen Verlauf zeigen. Im vorliegenden Fall müsste die für die Gleichung benötigte Aktivierungsenergie E_A abschnittsweise für diejenigen Feuchtebereiche ermittelt werden, die eindeutig außerhalb des Phasenübergangs liegen. Diese eingeschränkten Bedingungen wären für die hier eingesetzten feuchtevorkonditionierten Trockenkompakttabletten sogar erfüllt, da sowohl bei 23°C als auch bei 25°C der Phasenübergang zuverlässig überschritten wäre (vgl. hierzu Diskussion in Kapitel 4.2.5), und die Sorptionsisothermen zu höheren relativen Feuchten hin stetig verlaufen. Schwierigkeiten bereitet jedoch, dass bezüglich der Geschwindigkeit der Temperatureinstellung im Inneren der Blisterkavität und der damit einhergehenden Feuchtegleichgewichtung des Produkts keine konkreten Versuchsdaten vorhanden sind. Aus DVS-Messungen ist jedoch allgemein eine Reaktionsträgheit von Tabletten und Folienmaterialien bekannt. Sie benötigen in der Regel mehrere Stunden zur vollständigen Equilibrierung bei veränderten Temperaturbedingungen. Würde nun die per Datenlogger gemessene Temperatur, auf die sich das Produkt aller Wahrscheinlichkeit nach noch nicht eingestellt hat, in die Arrhenius-Gleichung (Formel 4.4) eingesetzt, so würde ein vom tatsächlichen Wert abweichender Sorptionswert berechnet, und damit auch die relative Feuchte auf einen falschen Wert korrigiert.

Aus diesen Gründen wurde für die Umrechnung der gemessenen relativen Feuchte auf eine Temperatur von 25°C stark vereinfacht angenommen, dass das verbleibende Luftvolumen im Napf mit sehr viel schnellerer Kinetik als das Produkt reagiert, und die neue Umgebungstemperatur praktisch unmittelbar annimmt. Unter Festlegung derartiger Bedingungen würde die relative Feuchte den Gesetzmäßigkeiten des hx-Diagramms nach Mollier folgen, und sich produktunabhängig einstellen. Da die betrachteten Temperaturdifferenzen bezüglich der Solltemperatur klein sind und maximal bis zu 1,5 K betragen, kann die Umrechnung nach hx-Diagramm als hinreichend gute Näherung akzeptiert werden.

Entsprechend der beschriebenen Vorgehensweise wurden alle μGC -Messergebnisse auf 25°C umgerechnet und mit den vorausberechneten Feuchtwerten aus dem Permeationsmodell verglichen.

Um nun wieder zur bereits begonnenen Diskussion der μGC -Messungen in Abb. 4.52 und Abb. 4.53 zurückzukehren, so kann hervorgehoben werden, dass die Abweichung zwischen den letzten Messwerten und der als richtig erachteten modellierten Kurve mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf einen der oben erörterten Umstände (Temperaturmessung, vereinfachte Umrechnung nach hx-Diagramm) zurückgeführt werden kann. Bei beiden Blistern fällt auf, dass bei einer Datenkorrektur die neu berechneten Werte (schwarze Quadrate) meist dann sehr nahe an der modellierten Kurve liegen, wenn für den Zeitpunkt der Messung Durchschnittstemperaturen zwischen ~ 24 und $24,6^\circ\text{C}$ aufgezeichnet wurden. Liegen höhere Umgebungstemperaturen von $\sim 24,8^\circ\text{C}$ oder mehr vor, so weichen die Messwerte tendenziell nach oben von der Feuchtesimulation ab. Werden diese Daten nach hx-Diagramm umgerechnet, so erfahren sie kaum eine Korrektur bzw. werden bei $> 25^\circ\text{C}$ sogar zu höheren Werten hin korrigiert. Treten während der Messung eher niedrige Temperaturen von $< 24^\circ\text{C}$ auf, wie z.B. bei Tag 19 oder Tag 65 für den PVC-PVdC-Blister, so werden die Werte durch die Umrechnung nach hx-Diagramm stark zu geringeren rel. Feuchten hin korrigiert und weichen daher tendenziell nach unten ab. An dieser Stelle wird besonders deutlich, wie stark das Endergebnis bei der Umrechnung nach hx-Diagramm von der gemessenen Temperatur beeinflusst wird. Außerdem ist zu bedenken, dass eine Datenkorrektur, die bei hohen rel. Feuchten vorgenommen wird, zu einer stärkeren Veränderung des Ergebnisses führt als bei niedrigen. Wird z.B. von $30\% \text{ r.F.} / 23,5^\circ\text{C}$ nach hx-Diagramm auf 25°C umgerechnet (118), so ergibt sich eine rel. Feuchte von $27,4\%$, d.h. der Wert wird um $2,6$ Prozentpunkte korrigiert. Dagegen wird bei Umrechnung von $75\% \text{ r.F.} / 23,5^\circ\text{C}$ auf dieselbe Temperatur eine rel. Feuchte von $68,5\%$ erhalten, was einer Differenz von $6,5\% \text{ r.F.}$ entspricht. Diese Überlegungen zeigen, dass bei größeren Abweichungen von der Solltemperatur in Kombination mit hohen Feuchtwerten eine Korrektur nach hx-Diagramm zu Ergebnissen führen kann, die von den tatsächlichen Werten merklich abweichen.

Allgemein sei angemerkt, dass sich die hier diskutierten Schwierigkeiten bezüglich Temperaturmessung und Feuchteberechnung insgesamt leicht umgehen lassen, wenn mit einem optimierten Messaufbau gearbeitet wird, bei dem sich das μGC -Gerät temperaturkonstant in einem Klimaschrank befindet, und Proben wie Kalibrierlösungen bei der selben Temperatur equilibrieren können. Unter diesen Voraussetzungen ermöglicht die μGC -Apparatur sehr genaue Messungen zur Bestimmung der relativen Feuchte, was bereits bei der Validierung der Messmethode (23) sowie in anderen BI-internen Stabilitätsprojekten gezeigt werden konnte.

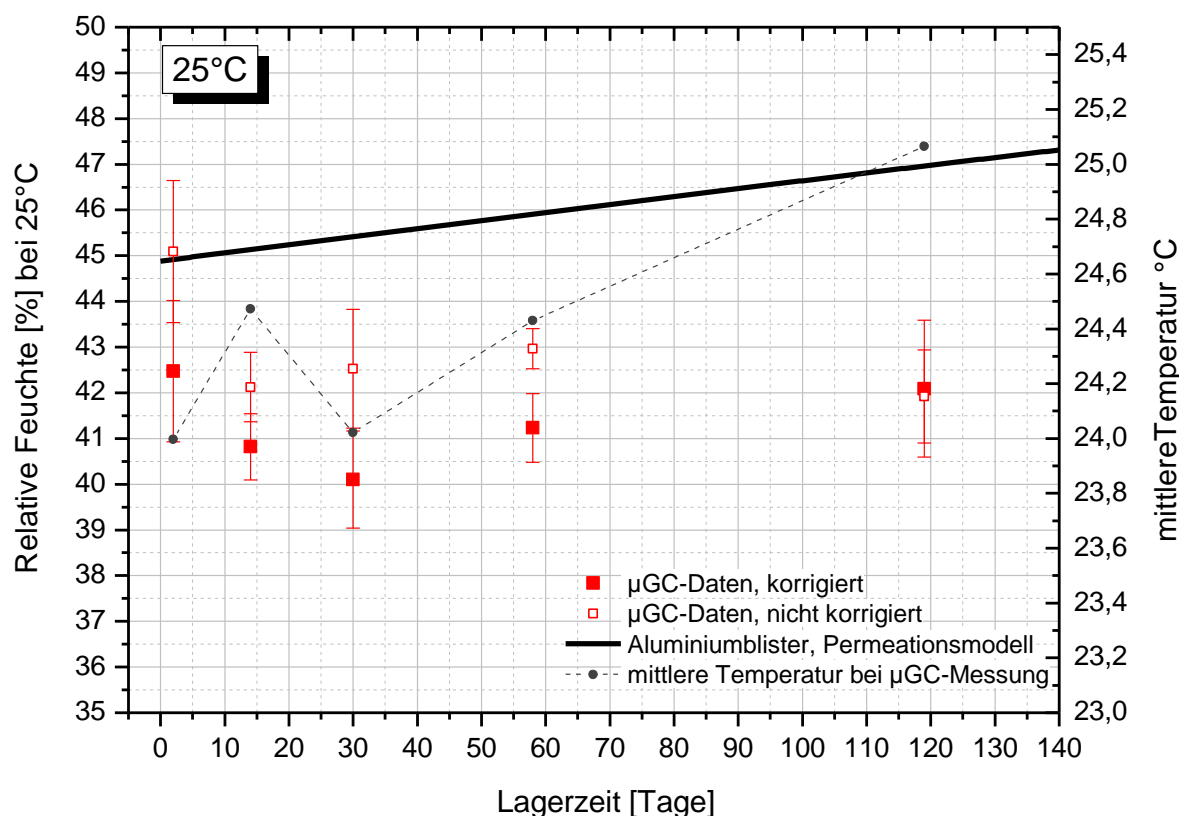


Abb. 4.55 Vergleich simulierter und per Micro-GC gemessener rel. Feuchten im Aluminiumblister. Der Offset zur Modellkurve ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen Feuchteverlust der Tabletten beim Verblistern zurückzuführen.

Bei Kontrolle der modellierten Feuchteentwicklung im Aluminiumblister mittels Micro-GC resultieren durchweg niedrigere rel. Feuchten als vorausberechnet Abb. 4.55. Dies gilt sowohl für die ursprünglichen Messergebnisse als auch für die nachträglich auf 25°C korrigierten Werte. Da die Ausgangsfeuchte im Permeationsmodell fast ausschließlich durch die Konditionierungsfeuchte der Tabletten bestimmt wird, und andere denkbare Einflussfaktoren wie Feuchte des Verpackungsmaterials oder des Luftvolumens in der Kavität wegen ihres geringen Feuchtebeitrags praktisch zu vernachlässigen sind, weist die schwarze Modellkurve mit 45% r.F./ 25°C einen korrekten Start auf. Die in Abb. 4.55 gezeigte Datenlage kann folglich nur dann auftreten, wenn die Tabletten während der Verblisterung etwas Wasserdampf abgeben und somit insgesamt weniger Feuchte im Blister eingeschlossen wird. Dadurch ließe sich der Offset zur Startfeuchte erklären. Diese Begründung ist insofern plausibel, da zum Zeitpunkt der Verblisterung ein sehr trockenes Klima von ~12% r.F./ 22,5°C im Verpackungsraum vorherrschte. Aufgrund des Feuchtegradienten von $\geq 30\%$ r.F. bezüglich der Tablettierfeuchte ist vorstellbar, dass insbesondere das in der Tablette enthaltene Crospovidon zügig Wasserdampf abgab. Die Sorptionsisothermen des Zerfallsbeschleunigers zeigen, dass das Material sehr schnell und mit starker Wasseraufnahme bzw. -abgabe auf Änderungen in der rel. Feuchte reagiert. Ein weiteres Indiz für die Stimmigkeit dieser Dateninterpretation liefert zudem der PVC-Blister (s. Abb. 4.52). Hier liegt der erste Messwert, der nur etwa 6 Stunden nach dem Verblisterung aufgenommen wurde, ebenfalls mit ca. 40% r.F. deutlich unterhalb der Start- und Tablettierfeuchte von 45% r.F./ 25°C. Bei der Messreihe des PVC-PVdC-Blisters ist kein vergleichbarer Wert in der Abbildung zu finden, da hier erst einen Tag

nach Verblisterung und Einlagerung der Proben bei 78,5% r.F./ 25°C der erste Datenpunkt erfasst wurde.

Insgesamt betrachtet sind die Abb. 4.55 dargestellten μ GC-Ergebnisse in sich schlüssig und sinnvoll, da sie eine gleichbleibende rel. Feuchte mit mittleren Werten zwischen ca. 40 und 42,5% r.F./ 25°C zeigen. Der simulierte geringe Feuchteanstieg von 2% r.F. innerhalb der ersten 3 Monate wird bei den μ GC-Daten durch die Streuung der einzelnen Datenpunkte sowie durch die eingetragenen Standardabweichungen abgedeckt.

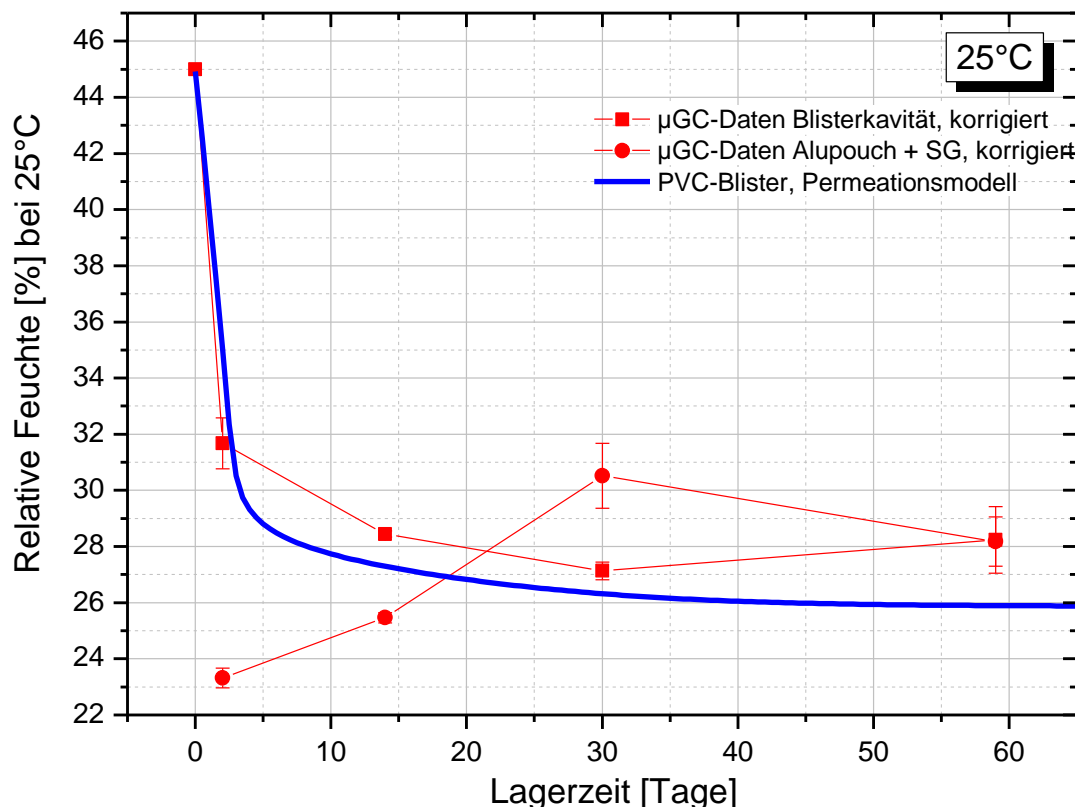


Abb. 4.56 Micro-GC-Kontrolle der Feuchteentwicklung im Verpackungssystem aus PVC-Blister, Aluminiumpouch und konditioniertem Silicagel (25,87% r.F./ 25°C). Die Quadrate symbolisieren die μ GC-Ergebnisse für die Blisterkavität, die zugleich den simulierten Kurvenverlauf für den PVC-Blister (blau) bestätigen. Die Kreise zeigen die erhaltenen Messdaten für den Pouch mit Silicagel.

Zusätzlich wird bei einem komplexeren Verpackungssystem aus PVC-Blister, Pouch und konditioniertem Silicagel (Feuchtebelastung: 25,87% r.F./ 25°C), mit dem das Produkt in einem optimalen Feuchtekorridor stabil gelagert werden kann, der jeweilige Feuchteverlauf in Pouch und Blisterkavität verfolgt. In Abb. 4.56 zeigt der blaue Kurvenverlauf die simulierte Feuchteentwicklung in der mit Produkt befüllten Kavität eines PVC-Blisters bei Einlagerung unter Klimabedingungen von 78,5% r.F./ 25°C. Die Startfeuchte liegt wegen der Vorkonditionierung der Trockenkompaktatendmischung bei 45% r.F./ 25°C, und wird aufgrund des sich im Pouch befindlichen Silicagels, das einen Feuchtegradienten zum Blister erzeugt, innerhalb eines Monats auf rund 26% r.F./ 25°C abfallen. Der Feuchteverlauf im Aluminiumbeutel selbst ist nicht in der Rechensimulation dargestellt, da dies die Programmierung eines weiteren Permeationsmodells erforderlich

gemacht hätte. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird zudem auf die Darstellung der Originaldaten verzichtet, sondern direkt die Umrechnung auf 25°C gezeigt.

Zur Messung der rel. Feuchte wurden bei diesem kombinierten Verpackungssystem zunächst Micro-GC-Messungen am ungeöffneten Pouch durchgeführt. Die Ergebnisse dazu sind in der Abbildung durch rote Kreise dargestellt. Im Anschluss daran wurde der Pouch geöffnet und die rel. Feuchte in den Blisterkavitäten geprüft, symbolisiert durch rote Quadrate. Die μ GC-Daten zeigen eine Abnahme der relativen Feuchte im PVC-Blister, die sich sehr nahe an der simulierten blauen Kurve bewegt. Für Abweichungen zwischen Modell und realem Messwert können wiederum bereits diskutierte Fehlerquellen wie Temperaturerfassung und Umrechnung ausschließlich nach hx-Diagramm herangezogen werden. Insgesamt bestätigen diese μ GC-Messwerte jedoch sehr gut den vorausgerechneten Feuchteverlauf im Inneren der Blisterkavität. Darüberhinaus beweisen sie, dass mit Hilfe der eingesetzten Verpackungskombination ein für das Produkt optimaler Feuchtekorrridor zwischen ca. 20 und <45% r.F./ 25°C zur Stabilisierung der Produkteigenschaften zuverlässig eingestellt werden kann. Überraschender sind dagegen die Werte, die bei den Messungen im Aluminiumpouch erhalten werden. Da das Silicagel extrem überdimensioniert ist (Berechnung durch Dr. M. Braun), sollte eine gleichbleibende rel. Feuchte im Bereich der Konditionierungsfeuchte des Trockenmittels resultieren. Dagegen werden Ergebnisse mit Schwankungen zwischen 23,5 und 31,5% r.F./ 25°C erhalten. Der zu niedrige Anfangswert im Pouch ließe sich wieder dadurch erklären, dass das Silicagel aufgrund seiner schnellen Kinetik in der Zeitspanne bis zur Verschweißung des Pouches Wasserdampf abgegeben hat, und mit einer geringeren Feuchtebelastung als ~26% r.F./ 25°C verpackt wurde. Der dritte Messwert lässt sich jedoch eindeutig als Ausreißer einstufen und kann nur ein Messartefakt darstellen, da hier für den umgebenden Pouch eine höhere rel. Feuchte erhalten wird als für die ursprünglich feuchtere Blisterkavität. Solch unphysikalische Ergebnisse können nur mit den bereits diskutierten suboptimalen Messbedingungen in nicht temperaturkonstanter Umgebung in Verbindung gebracht werden. Aufgrund der erforderlichen Temperaturerfassung und Feuchteumrechnung können Daten entstehen, die nicht vollständig physikalischen Gesetzmäßigkeiten entsprechen.

Zusammenfassung der μ GC-Messungen:

Im Überblick betrachtet kann der vorausgerechnete Kurvenverlauf in den entscheidenden Zeitspannen mit starker Feuchtezunahme, also im fehleranfälligen Teil der Simulation, durch die μ GC-Ergebnisse sehr gut bestätigt werden. Bei PVC, PVC-PVdC und der Kombination mit Pouch und Trockenmittel liegen die bei aktueller Umgebungstemperatur gemessenen relativen Feuchten nach Umrechnung auf 25°C zum überwiegenden Teil sehr nahe an der Simulation. Beim Aluminiumblister ist die gemessene Datenreihe in sich schlüssig, der auftretende leichte Versatz kann plausibel erklärt werden. Für vereinzelte Abweichungen oder Schwankungen bei den Messwerten wurden als mögliche Fehlerquellen die fehlende Temperaturkonstanz und die dadurch erforderliche Datenumrechnung ausführlich diskutiert.

Bewertung der simulierten Bruchkraftdaten

Mit obigen Graphiken und der Datenbewertung der μ GC-Messergebnisse im Vergleich zu den simulierten Feuchtekurven konnte die Richtigkeit des Permeationsmodells bestätigt werden. Somit ist abgesichert, dass die SynPD-Simulation, die auf den Ergebnissen des Permeationsmodells aufbaut, auf nachweislich korrekten Daten basiert.

In den weiteren Textabschnitten soll nun zur Vorstellung und Diskussion der mittels Verpackungsstabilität überprüften SynPD-Modellierungsergebnisse für Bruchkraft, Zerfall und Dissolution übergegangen werden.

In Abb. 4.57 ist die Bruchkraftentwicklung im PVC-Blister bei Lagerung unter 78,5% r.F./ 25°C abgebildet. Die roten Kreise symbolisieren die real gemessenen Werte aus der Verpackungsstudie, während die blaue Kurve den davor rechnerisch ermittelten Bruchkraftverlauf als Ergebnis der SynPD-Simulation zeigt. Die roten Datenpunkte liegen alle ausnahmslos sehr nahe am blauen Graphen und bestätigen damit den vorausgerechneten schnellen Bruchkraftabfall der Trockenkompakttabletten im PVC-Blister über eine Lagerzeit von rund drei Monaten. Auch die bestmögliche Fitfunktion durch die Datenpunkte der Verpackungsstudie verläuft größtenteils beinahe deckungsgleich zur modellierten Kurve. Das Ergebnis macht deutlich, dass sich die Veränderung der Bruchkrachteigenschaften bei Trockenkompakttabletten unter Einflussnahme von Zeit und rel. Feuchte mit sehr hoher Genauigkeit voraussagen lässt. Somit wurde erstmals mit Hilfe der SynPD-Modellierung, also rein auf Basis von Offenlagerungsdaten und Permeationsdaten für die Verpackung, eine *physikalische* Qualitätseigenschaft bei Tabletten sehr präzise im Voraus berechnet.

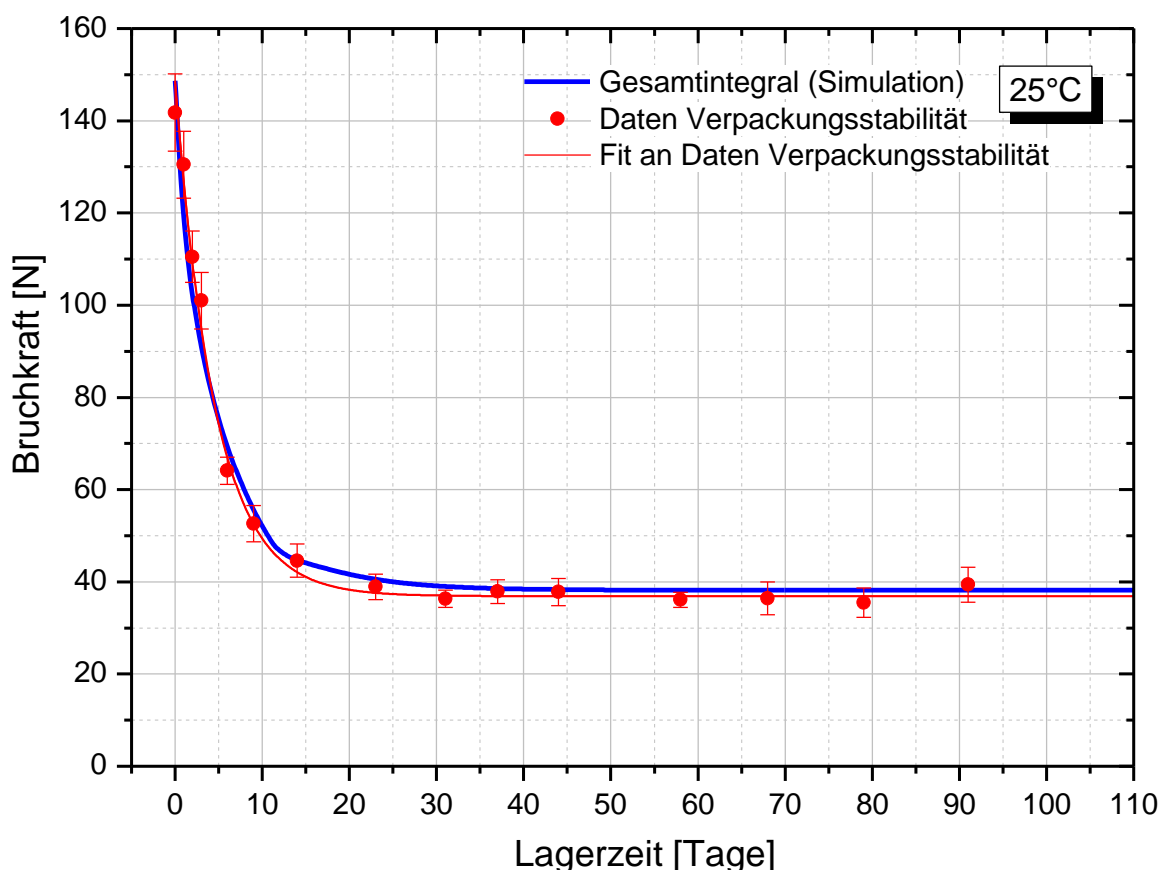


Abb. 4.57 Bruchkraftentwicklung im PVC-Blister bei 78,5% r.F./ 25°C. Der Vergleich zwischen SynPD-Modellierung und gemessenen Daten aus der Verpackungsstabilität liefert eine sehr gute Übereinstimmung und bestätigt die Vorhersage der Rechensimulation.

Für den PVC-PVdC-Blistertyp ergibt sich bei Betrachtung der Bruchkraftdaten aus Verpackungsstudie und SynPD Simulation im Prinzip dasselbe Bild wie beim PVC-Blistertyp, wodurch das eben diskutierte Ergebnis zusätzlich untermauert wird. Die Daten zu dieser Messreihe sind in Abb. 4.58 als 3D Graphik visualisiert. Die grünen Kurven zeigen das Ergebnis der Bruchkraftmodellierung für den PVC-PVdC-Blistertyp mit den jeweiligen Projektionen in die einzelnen Raumebenen. Die roten Datenpunkte symbolisieren die real gemessenen Bruchkraftwerte aus der im Anschluss durchgeführten Verpackungsstudie. Sie sind in der Graphik gegen die Ergebnisse des Zeit-Feuchte-Profiles aus den μGC -Messungen aufgetragen. In der xy-Bodenfläche wird die Feuchteentwicklung gegen die Lagerzeit dargestellt, was bedeutet, dass hier das Ergebnis des Permeationsmodells gezeigt ist (vgl. z.B. Abb. 4.53). In der yz-Ebene ist die Bruchkraft in Abhängigkeit der Lagerzeit aufgetragen, und in der xz-Ebene der Zusammenhang zwischen Bruchkraft und relativen Feuchte.

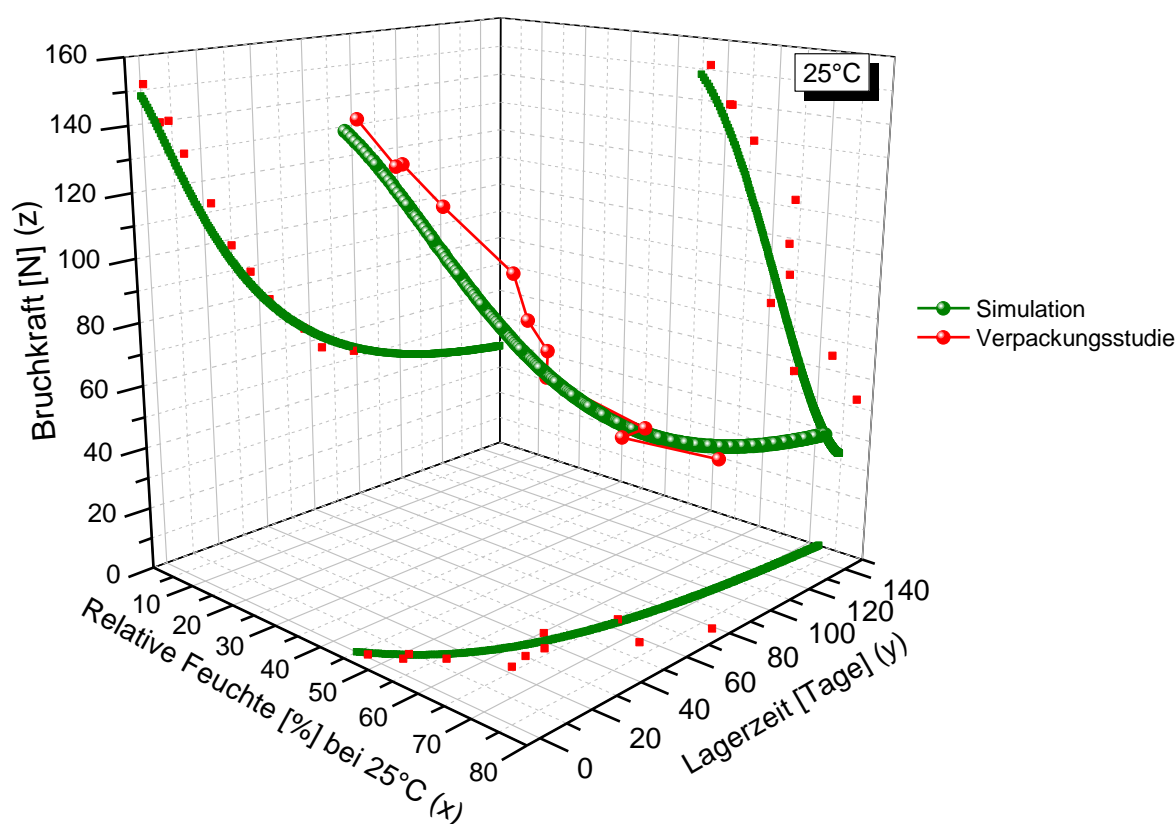


Abb. 4.58 Vergleich der real gemessenen Bruchkraftdaten (rot) mit der SynPD-Rechensimulation (grün) für den PVC-PVdC-Blistertyp bei 78,5% r.F./ 25°C. Die Messdaten bestätigen eine sehr genaue Modellierung der Bruchkraft in Abhängigkeit der Lagerzeit (yz-Ebene, linke Rückwand). Abweichungen von der 3D-Kurve können auf die schwankenden μGC -Werte (vgl. Abb. 4.53) zurückgeführt werden.

Wie die Abbildung zeigt, folgen die real gemessenen Bruchkraftwerte im Großen und Ganzen recht gut dem dreidimensionalen Verlauf der SynPD-Simulation, jedoch mit tolerierbaren Abweichungen an bestimmten Stellen. Wodurch diese verursacht werden, lässt sich anhand der Projektionen zurückverfolgen und plausibel erklären. In der yz-Ebene (linke Rückwand), in der die Bruchkraftdaten in Abhängigkeit der Lagerzeit aufgetragen sind, stimmen die gemessenen Werte und der simulierte Kurvenverlauf über

die untersuchte gesamte Lagerdauer von gut drei Monaten nahezu perfekt überein. Dieses Ergebnis ist demnach mit dem des PVC-Blisters in Abb. 4.58 vergleichbar, und bestätigt die sehr gute Vorhersagequalität der SynPD-Modellierung. Bei Betrachtung der Bruchkraft als Auftragung gegen die rel. Feuchte (xz-Projektion, rechte Rückwand) sind dagegen Abweichungen in Richtung der x-Achse festzustellen, die auch in der Bodenfläche (xy-Ebene) wiederzufinden sind. Diese Bodenfläche entspricht im Prinzip der Darstellung der μ GC-Ergebnisse in Abb. 4.53, mit dem Unterschied, dass in Abb. 4.58 lediglich die Zeitpunkte eingezeichnet sind, zu denen sowohl Bruchkraft als auch relative Feuchte bestimmt wurden. Im Zusammenhang mit der Diskussion der μ GC-Messwerte wurden in jenem Abschnitt bereits mögliche Einflussfaktoren wie die fehlende Temperaturkonstanz und die dadurch erforderliche Umrechnung auf 25°C erörtert, die zu Abweichungen zwischen gemessenen und berechneten Feuchtwerten führen konnten. Wie bereits im Rahmen anderer Projekte reproduzierbar gezeigt (BI-interne Projektdaten), lassen sich diese Schwierigkeiten leicht mit einem μ GC-Gerät in temperierter Umgebung vermeiden, sodass sich hierdurch die Abweichungen in Richtung x-Achse verringern und die Auftragung der Bruchkraftdaten gegen die relative Feuchte (rot) voraussichtlich eng entlang der simulierten Kurve (grün) verlaufen wird. Beide Graphiken (Abb. 4.57 und Abb. 4.58) zeigen, dass sich die Veränderung der Bruchkräfte, die aufgrund der unterschiedlichen Permeabilität der Verpackungsmaterialien verschieden schnell voranschreitet, sehr genau vorhersagen lässt. Die tatsächlich gemessenen Bruchkräfte, die über die Lagerzeit hinweg aufgezeichnet wurden, bestätigen den vorausberechneten Bruchkraftabfall für die jeweilige Verpackung.

Bewertung der simulierten Zerfallsdaten

Im folgenden Textabschnitt sollen nun die simulierten Zerfallsdaten für den PVC und PVC-PVdC-Blisters mit Hilfe der tatsächlich gemessenen Werte aus der Verpackungsstudie überprüft werden. In Abb. 4.59 und Abb. 4.60 ist die graphische Aufbereitung der Datenauswertung dargestellt.

Abb. 4.59 zeigt die vorausberechnete Zerfalldauer von Trockenkompakttablettens für einen PVC-PVdC-Blisters bei einem Lagerklima von 78,5% r.F.7 25°C (grün), im Vergleich zu den in der Verpackungsstabilität tatsächlich gemessenen Zerfallszeiten (rot) unter denselben Lagerbedingungen.

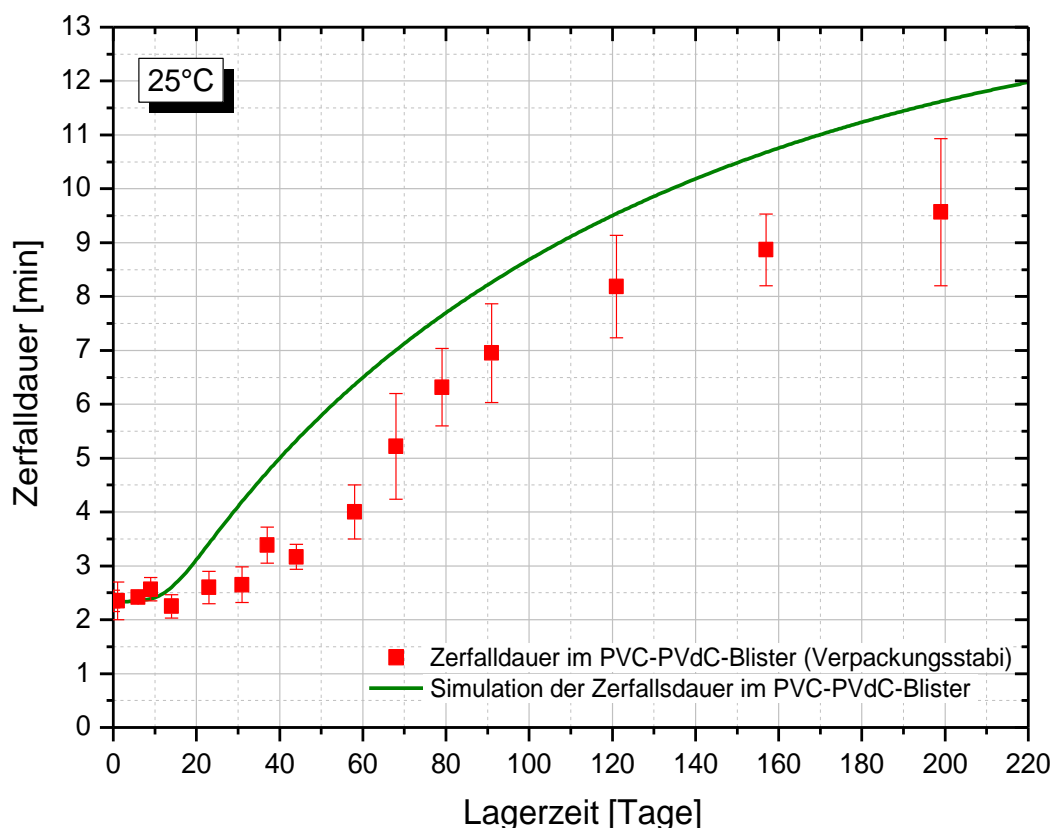


Abb. 4.59 Zerfalldauer von Trockenkompakttabletten bei Lagerung im PVC-PVdC-Blister bei 78,5% r.F./ 25°C. Die simulierte Zerfallskurve (grün) sagt deutlich schlechtere Werte für die Zerfalldauer voraus als die tatsächlich gemessenen Werte (rot) in der Verpackungsstabilität ergaben.

Auffällig ist, dass über den gesamten Einlagerungszeitraum von 220 Tagen (mit Ausnahme der ersten 10 Tage) die realen Werte aus der Verpackungsstudie stets unterhalb der simulierten Zerfalldauer liegen. Auch die zusätzlich eingezeichneten Standardabweichungen berühren die Simulationskurve nicht, sodass die Zerfallszeiten mit dem zu diesem Zeitpunkt vorliegenden und als vollständig angenommenen Rechenmodell eindeutig nicht korrekt vorausgesagt werden konnten. Die simulierten Zerfallswerte beginnen nach etwa 10 Tagen rasch anzusteigen, während sich die realen Werte in den ersten 25 Tagen kaum verändern und sich mit geringerer Geschwindigkeit verschlechtern als vorhergesagt. Für eine Lagerzeit von zwei Monaten wird beispielsweise eine Zerfalldauer von 6,5 Minuten vorausberechnet, die gemessenen Daten liegen jedoch im Mittel bei 4 Minuten.

Interessanterweise liefern die Untersuchungen am PVC-Blister ein absolut vergleichbares Ergebnis, mit dem Unterschied, dass hier die Diskrepanz zwischen simulierten und realen Werten noch deutlicher ausfällt. In Abb. 4.60 ist der modellierte Verlauf für die erwartete Zerfalldauer von Tabletten im PVC-Blister bei einer Lagerfeuchte von 78,5% r.F./ 25°C (blau) zusammen mit den Werten aus der Stabilitätsuntersuchung bei denselben Lagerbedingungen (rot) dargestellt. Zusätzlich sind die Daten der Offenlagerungsstudie (schwarz), die bei 75% r.F./ 25°C durchgeführt worden war, eingetragen. Die beiden roten Kurven unterscheiden sich dadurch, dass die Tabletten nach der Verpressung unterschiedlich lang bei ihrer Tablettierfeuchte (45% r.F./ 25°C) aufbewahrt wurden. Mit

rot gefüllten Kreisen sind die Werte derjenigen Tabletten dargestellt, die nach einem Tag Lagerung bei 45% r.F./ 25°C in PVC-Blisters verpackt und bei 78,5% r.F./ 25°C eingelagert wurden. Die offenen roten Kreise zeigen die Zerfallsdaten von Tabletten, die erst nach 3-wöchiger Aufbewahrung bei Tablettierfeuchte verblisteret und bei denselben Bedingungen auf Stabilität gelegt wurden.

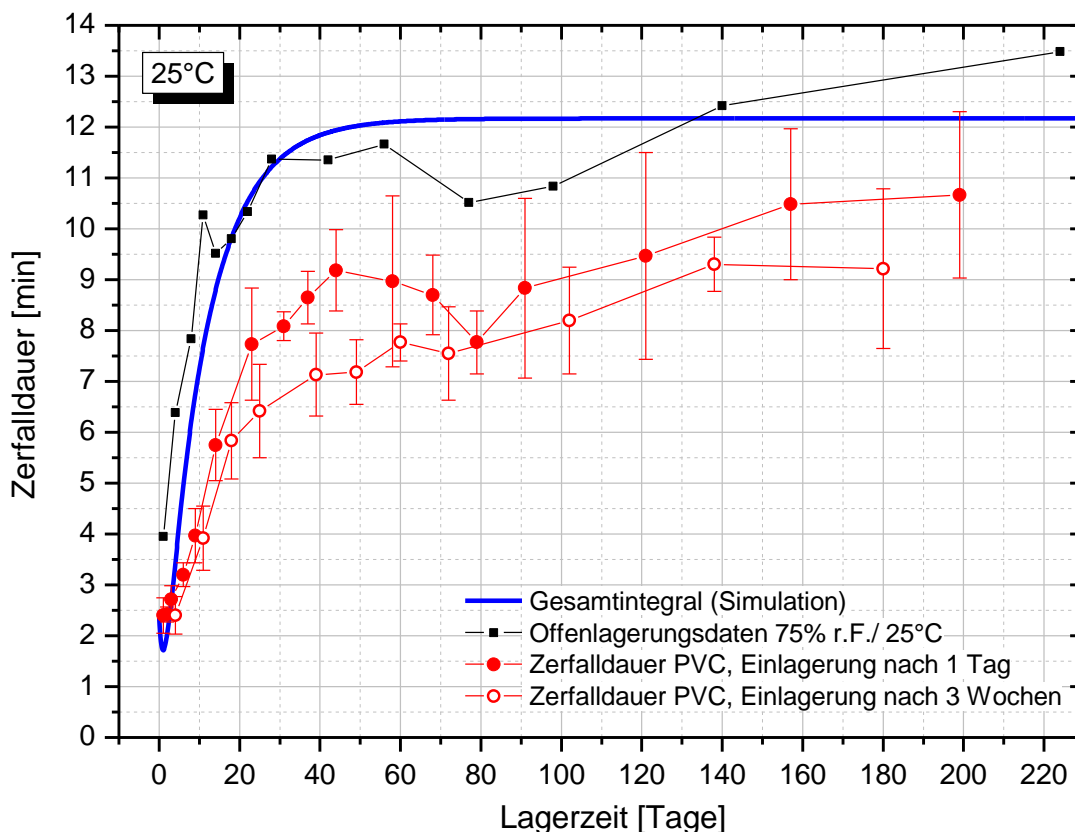


Abb. 4.60 Zerfalldauer von Trockenkompakttabletten bei Lagerung im PVC-Blisters unter 78,5% r.F./25°C. Die simulierte Freisetzungskurve (blau) weicht hier zunächst von den gemessenen Dissolutionsdaten ab.

Ein Vergleich der Kurvenverläufe in Abb. 4.60 zeigt, dass die mit dem bestehenden Rechenmodell vorausberechnete Zerfalldauer (blau) ganz offensichtlich von den tatsächlich gemessenen Werten der Verpackungsstudie (rot) abweicht und deutlich zu hohe Zerfallszeiten mit einer Differenz von bis zu drei Minuten bei den rot gefüllten Datenpunkten vorhersagt. Selbst die großen Standardabweichungen reichen in diesem Fall nicht an die Modellkurve heran, mit Ausnahme des zuletzt gemessenen Wertes nach 200 Tagen. Auffällig ist, dass der simulierte Kurvenverlauf recht gut mit den Offenlagerungsdaten (schwarz) korreliert, und deren raschen Anstieg der Zerfallszeit bei direkter Einwirkung hoher Feuchten übernimmt. Den graphischen Darstellungen in Abb. 4.60 wie auch in Abb. 4.59 zufolge lässt sich vermuten, dass die verlangsamte Verschlechterung der Zerfalldauer bei den roten Kurvenverläufen, die insbesondere zu Beginn der Einlagerungsphase ausgeprägt auftritt, durch das vorliegende Rechenmodell gar nicht erfasst wird. Der verzögerte Feuchteanstieg im Blister und die damit einhergehende Änderung des betrachteten Qualitätsparameters (hier: Zerfalldauer) wird im SynPD-Modell durch die hier einfließenden Ergebnisse des Permeationsmodells

berücksichtigt, sodass dies nicht als Ursache für die abweichenden Ergebnisse gewertet werden kann. Darüberhinaus wurde bereits weiter oben im Kapitel anhand der Bruchkraftdaten gezeigt, dass die Veränderung rein feuchteabhängiger Tablettenparameter in unterschiedlich permeablen Verpackungen hervorragend simuliert werden kann. Aus diesem Grund wird geschlussfolgert, dass bei der Zerfallszeit mindestens ein weiterer Faktor neben der Feuchtigkeit vorhanden sein muss, der den Wert dieses Parameters entscheidend mit beeinflusst und im Rechenmodell bisher noch nicht berücksichtigt wurde.

In diesem Zusammenhang wird eine weitere Beobachtung aus Abb. 4.60 aufgegriffen, die sich auf den Verlauf der beiden roten Kurven bezieht. Es fällt auf, dass Trockenkompakttabletten mit verschiedenen langen Lagerungs- bzw. Alterungszeiten zwischen Tablettierung und Einlagerung unterschiedlich auf Feuchteeinwirkung reagieren. Vergleicht man die Datenreihe der Tabletten, die einen Tag nach Herstellung verblistert und eingelagert wurden (gefüllte Kreise), mit der Datenreihe derjenigen Tabletten, die einer 3-wöchigen Aufbewahrungsphase bei 45% r.F./ 25°C ausgesetzt waren (offene Kreise), so zeigt sich beim Produkt mit längerer Lagerungszeit ein tendenziell langsamerer Anstieg der Zerfalldauer und damit eine höhere Robustheit gegen Feuchteeinwirkung. Zwar treten sehr große Fehlerbalken auf, sodass hier nicht von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messreihen gesprochen werden kann, so liegen dennoch die Mittelwerte der Tabletten mit 3-wöchiger Zwischenlagerung bei Tablettierfeuchte während des gesamten Untersuchungszeitraums von 180 Tagen insgesamt niedriger als diejenigen mit lediglich eintägiger Ruhezeit.

Damit stellt sich zwangsläufig die Frage, ob diese Feststellung eine Erklärung für die Abweichung zwischen der Modellkurve und den tatsächlich gemessenen Werten aus der Verpackungsstudie beinhalten könnte. Die Rechensimulation beruht auf Offenlagerungsdaten, was bedeutet, dass das Produkt einen Tag nach der Tablettierung direkt hohen rel. Feuchten von 60 oder 75% r.F./ 25°C ausgesetzt ist und eine sofortige Reaktion auf die einwirkende Feuchte zeigt. Wird das Produkt jedoch in einen Blister verpackt, so steigt die rel. Feuchte in der Kavität in Abhängigkeit von der Permeationsrate des Verpackungsmaterials zeitlich verzögert an, wodurch die Tabletten eine gewisse Zeitspanne lang bei niedrigeren rel. Feuchten verbleiben, ähnlich den Tabletten mit Zwischenlagerung bei 45% r.F./ 25°C in. Hat das Produkt Zeit, sich während einer Ruhephase zu verändern, indem z.B. energetisch günstigere Kristallstrukturen ohne Defektstellen entstehen oder amorphe Strukturen rekristallisieren, so ist es möglich, dass diese Tabletten bei Einwirkung höherer rel. Feuchten anders reagieren als Tabletten, die sofort eingelagert wurden.

An dieser Stelle sei bereits erwähnt, dass die Beobachtungen bezüglich der Alterungszeit der Tabletten einen entscheidenden Hinweis zur Erweiterung des bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständigen Rechenmodells lieferten. Die Überlegungen hierzu werden in einem separaten Kapitel (s. Kapitel 4.3.8) wieder aufgegriffen und mit Hilfe weitergehender Versuche ausgearbeitet.

Abschließend soll auf einen weiteren Aspekt in Abb. 4.60 hingewiesen werden, der bei eingehender Betrachtung der einzelnen Kurvenverläufe auffällt. Sowohl in der Datenreihe aus der Offenlagerung (schwarz) als auch in der Messreihe der nach einem Tag verblisterten und eingelagerten Tabletten (rot gefüllten Symbole) wird nach einer Lagerdauer von etwa 75-80 Tagen ein Knick in der Kurve sichtbar. Zunächst ist jeweils eine sehr ähnliche negative Steigung hin zu einer leichten Verbesserung der Zerfalldauer um 1 Minute zu beobachten, mit anschließender Verschlechterung der Werte mit ebenfalls vergleichbarer Steigung der Graphen zwischen Tag 85 und 140. Im betrachteten

Zeitraum treten Datenpunkte mit hohen Standardabweichungen auf, sodass hier nicht von einer signifikanten Änderung der Werte gesprochen werden kann. Jedoch ist diese Beobachtung umso erstaunlicher, da die Werte völlig unabhängig voneinander bei unterschiedlichen vorausgehenden Lagerbedingungen für die Tabletten (direkte Exposition bei 75% r.F./ 25°C und verzögerte Feuchteexposition aufgrund des Blisters) erfasst wurden. Im Gegensatz dazu ist bei Tabletten mit 3-wöchiger Alterungszeit (offene rote Kreise) kein vergleichbares Verhalten zu erkennen, der Graph zeigt vielmehr eine fast ausschließlich positive Steigung.

Der fehlende Knick in der simulierten blauen Kurve ist dadurch zu erklären, dass die zugrunde liegenden Offenlagerungsdaten zur Matrixbildung exponentiell angepasst wurden und demzufolge Schwankungen im Kurvenverlauf noch vor der SynPD-Modellrechnung wie hier als Ausreißer betrachtet und geglättet werden. Da an dieser Stelle nicht eindeutig geklärt werden kann, ob eine tatsächliche Veränderung der Tabletten nach ca. 75-80 Tagen erfolgt, die lediglich bei Tabletten mit eintägiger Alterung bei Tablettierfeuchte zu finden ist, wären zur Klärung dieser Frage weitere gezielte Versuche vonnöten. Sollte sich hierdurch das vorübergehende Absinken der Zerfalldauer bestätigen und von Relevanz sein, so können die Anpassungsfunktionen bei der Erstellung der SynPD- Offenlagerungsmatrix entsprechend so gewählt werden, dass sich der abknickende Verlauf auch in der Rechensimulation widerspiegelt. Dieses Beispiel zeigt zugleich, dass die Modellierung umso genauer wird und das tatsächliche Verhalten des Produktes auf äußere Einflüsse umso präziser abbildet, je detaillierter dessen Eigenschaften bekannt sind.

Bewertung der simulierten Freisetzungsdaten

Im folgenden Textabschnitt sollen nun auch die Freisetzungsdaten der beiden Wirkstoffe A und B aus der Verpackungsstudie hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit der SynPD-Rechensimulation bewertet werden. Dazu ist in Abb. 4.61 beispielhaft die Freisetzung des Wirkstoffs A nach einer Freisetzungszeit von 10 min bei Lagerung der Trockenkompakttabletten im PVC-PVdC-Blistertyp unter Klimabedingungen von 78,5% r.F./ 25°C dargestellt (rote Symbole), und mit dem vorausgerechneten Freisetzungsverhalten verglichen (grüne Kurve). Wie aus der Graphik zu entnehmen ist, weichen die tatsächlich gemessenen Werte zwischen Tag 17 und 42 um 1,5 bis 2 Prozentpunkte von der Vorhersage ab. Erst nach längerer Lagerdauer von zwei bis drei Monaten scheinen sich die beiden Kurvenverläufe einander anzugleichen, wobei lediglich der zuletzt gemessene Freisetzungswert über seine Standardabweichung die dort vorausgerechnete Dissolution bestätigt.

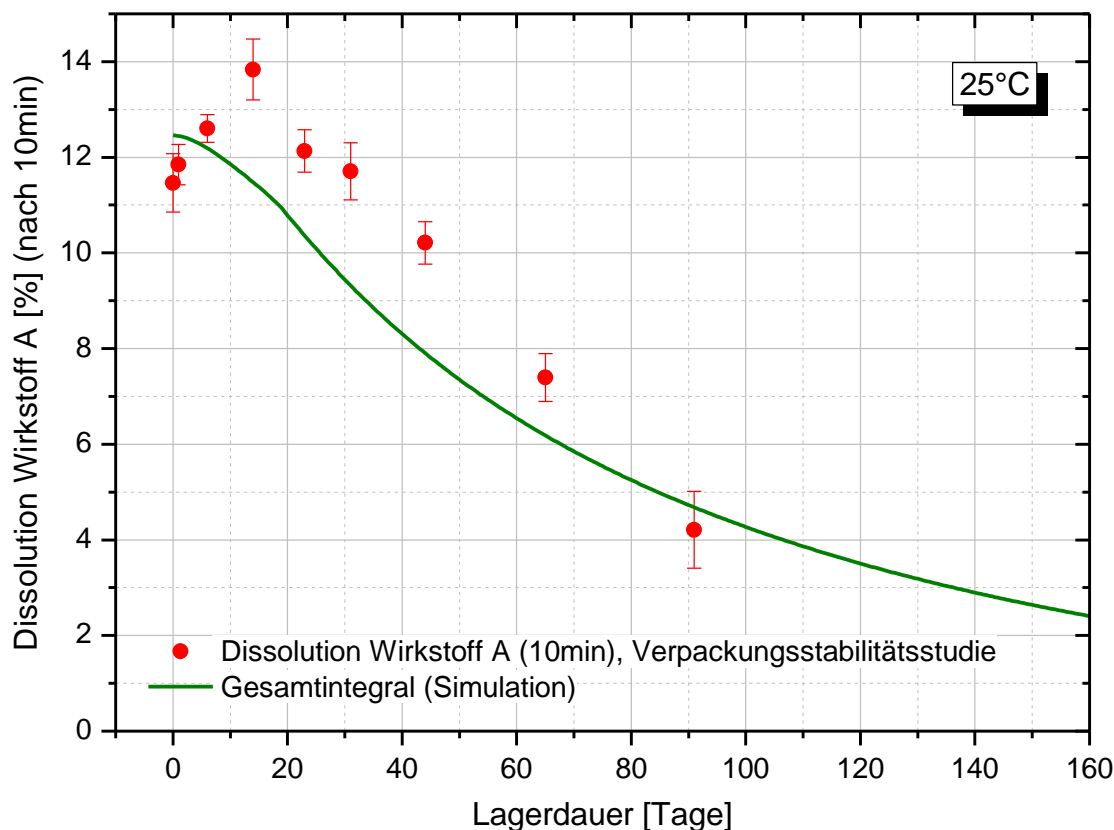


Abb. 4.61 Freisetzung von Wirkstoff A aus Trockenkompakttabletten (10 min-Wert) bei Lagerung im PVC-PVdC-Blister unter 78,5% r.F./ 25°C. Wie bei der Zerfalldauer weichen auch hier der simulierte Kurvenverlauf von den gemessenen Werten aus der Verpackungsstudie ab.

Bei Betrachtung der Dissolutionergebnisse für den zweiten Wirkstoff B in werden erwartungsgemäß ebenfalls voneinander abweichende Kurvenverläufe für simulierte und tatsächlich gemessene Freisetzungsdaten erhalten. Im Unterschied zu Wirkstoff A tritt in diesem Fall die Diskrepanz deutlich stärker in Erscheinung, was auf die bessere Wasserlöslichkeit des Wirkstoff B und die damit verknüpfte empfindlichere Reaktion auf Löslichkeitsveränderungen des Tablettenkerns zurückzuführen ist. Im Rechenmodell (grüne Kurve) sinkt die Dissolutionrate ab Tag 5 kontinuierlich ab, während bei der Verpackungsstudie die tatsächlich erfassten Freisetzungsdaten für den 5 min-Wert bis Tag 44 praktisch unverändert bei hohen 80 bis 85% liegen (rote Datenpunkte). Erst zwischen Tag 44 und 65 beginnt sich die Freisetzung zu verschlechtern und nach drei Monaten niedrige Werte bei ca. 20% anzunehmen.

Zu erwähnen ist, dass vergleichbare Abweichungen zwischen tatsächlich gemessenen und simulierten Freisetzungsdaten auch bei Verpackung und Einlagerung der Trockenkompakttabletten im PVC-Blister zu beobachten sind. Aufgrund der Analogie sind die Daten hierzu in der Arbeit nicht abgebildet und werden nicht explizit diskutiert.

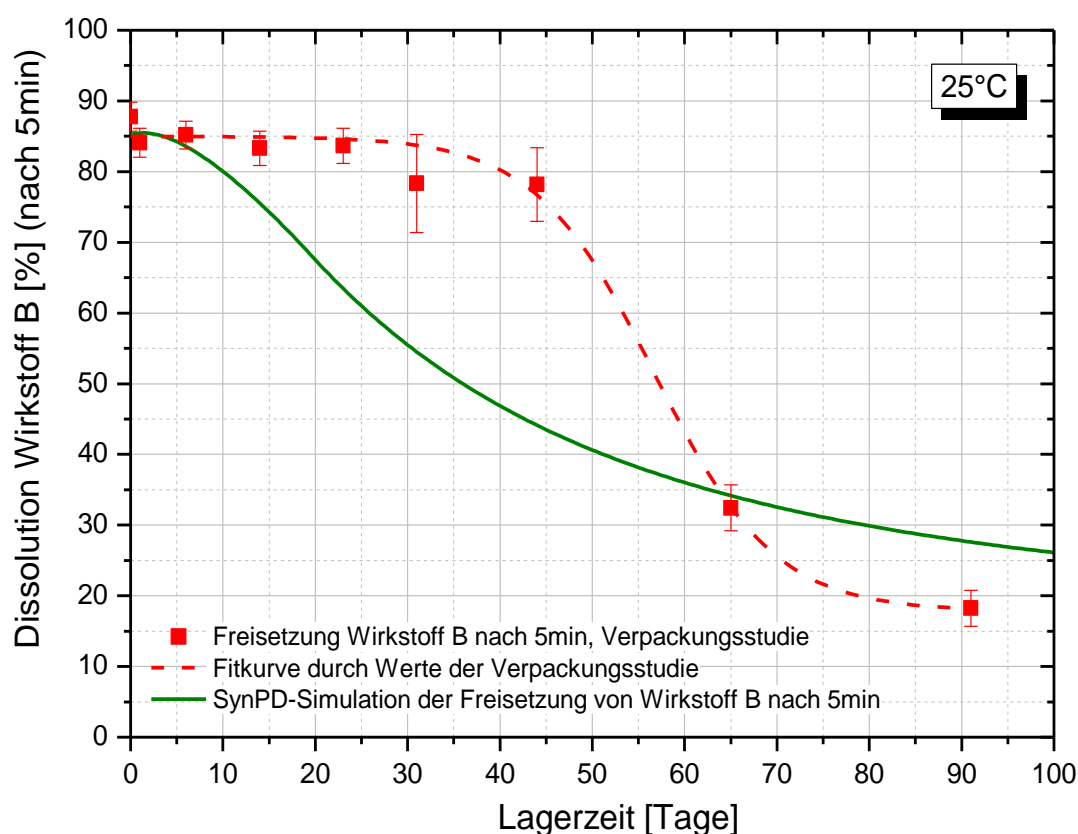


Abb. 4.62 Freisetzung von Wirkstoff B aus Trockenkompakttabletten (5 min-Wert) bei Lagerung im PVC-PVdC-Blister unter 78,5% r.F./ 25°C. Auch für den zweiten Wirkstoff weicht der vorausberechnete Dissolutionverlauf (grün) im ersten Modellierungsansatz von den gemessenen Werten aus der Verpackungsstudie (rot) ab. Die rot gestrichelte Linie zeigt die Fitkurve durch die tatsächlichen Freisetzungsdaten.

Insgesamt weisen die Auswertungsergebnisse der Freisetzungsdaten darauf hin, dass die Dissolution der beiden Wirkstoffe mit Hilfe des bisher verwendeten Rechenmodells nicht treffsicher simuliert werden kann. Bezieht man die weiter oben durchgeführte Auswertung der Zerfallsdaten in die Bewertung der Dissolutionsergebnisse mit ein, so ergibt sich jedoch ein in sich stimmiges Bild, das zu den Beobachtungen der linearen Abhängigkeit beider Parameter in Abb. 4.35 passt. Auch in der Verpackungsstudie korrelieren Zerfall und Dissolution, was sich darin zeigt, dass ein zeitlich verzögerter Anstieg der realen Zerfallszeit mit einer zeitlich verzögerten Abnahme der realen Dissolutionrate einhergeht. Insofern ist es nicht überraschend, dass auch die angewandte Rechensimulation bei beiden Parametern gleichermaßen zu abweichenden Kurvenverläufen zwischen berechneten und real gemessenen Werten führt. Im konkreten Fall werden zu hohe Zerfallswerte (s. Abb. 4.61) und zu niedrige Dissolutionraten (s. Abb. 4.62) simuliert. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die durch das Rechenmodell entstehende Abweichung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf einen Einflussfaktor zurückzuführen sein wird, der die Entwicklung beider Tablettenparameter gleichermaßen beeinflusst. Im Prinzip könnte es sich sogar auch um mehrere Einflussfaktoren handeln, die zusätzlich berücksichtigt und mathematisch in die SynPD-Simulation integriert werden müssten.

Im bisher verwendeten Rechenmodell wird davon ausgegangen, dass sich die Trockenkompakttabletten während einer vorübergehenden Zwischenlagerung bei ihrer Konditionierungs- oder Tablettierfeuchte von 45% r.F./ 25°C nicht verändern, mit der Begründung, dass sie keinem äußeren Zwang in Form eines Klimawechsels ausgesetzt sind. Dementsprechend müssten die Tabletten stets gleich auf eine Veränderung der Temperatur oder Feuchte reagieren, unabhängig vom Eintrittszeitpunkt. Diese Situation ist in Abb. 4.63 schematisch durch die schwarzen Pfeile dargestellt.

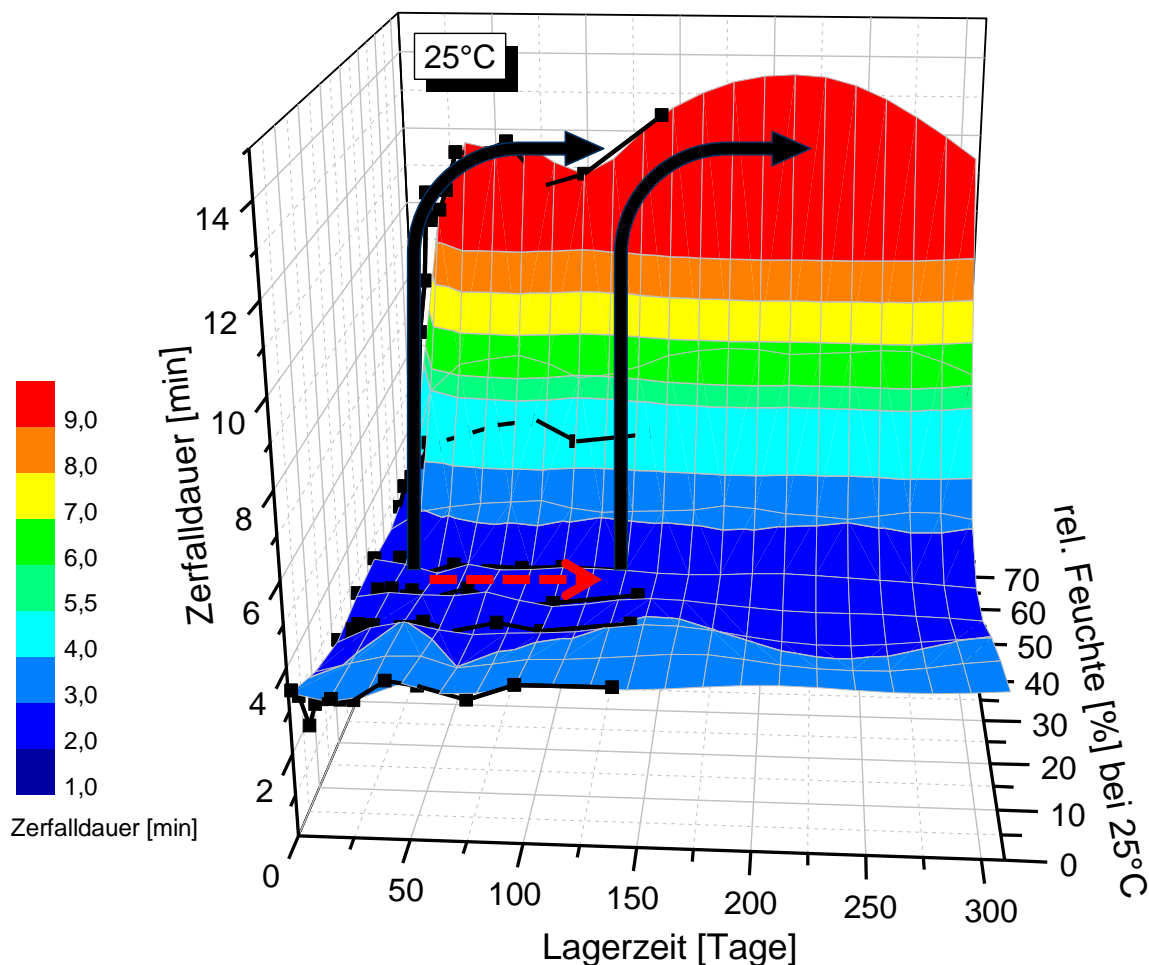


Abb. 4.63 Schematische Darstellung der zugrunde gelegten Annahme im SynPD-Modell, dass der Zeitpunkt des Feuchteangebots die Entwicklung des betrachteten Qualitätsparameters nicht beeinflusst ist (schwarze Pfeile).

Der linke schwarze Pfeil in der Graphik symbolisiert den Verlauf der Zerfalldauer für den Fall, dass das Produkt einen Tag nach der Tablettierung offen bei einer hohen relativen Feuchte eingelagert wird. Werden die Tabletten im Gegensatz dazu eine gewisse Zeitspanne (gestrichelter roter Pfeil) bei gleichbleibenden Lagerbedingungen (Tablettierfeuchte) weitergelagert bevor sich das Feuchteangebot ändert, so wird im bisherigen Modell eine unveränderte Reaktion angenommen, dargestellt durch einen identischen schwarzen Pfeil auf der linken Seite. Unter den in den Offenlagerungsstudien festgelegten Versuchsbedingungen und unter oben genannter Annahme war es folglich initial gar nicht

möglich, mit langsamer Kinetik ablaufende Alterungsprozesse zu beobachten. Diese wurden durch die zügige Reaktion der Tabletten auf ein verändertes Feuchteangebot überlagert. Erst durch die Veränderung der Versuchsbedingungen (Beschreibung s. 4.3.8) wurde das Alterungsverhalten und dessen Einfluss auf die weitere Entwicklung der Produkteigenschaften bei Feuchteeinwirkung festgestellt. Spielen nun derartige Alterungsprozesse bei einem Produkt eine entscheidende Rolle, wie es sich möglicherweise in Abb. 4.60 bereits andeutet, so führt eine Vorausberechnung auf Basis des bisherigen Rechenmodells zwangsläufig zu einer Diskrepanz zwischen modellierten und gemessenen Daten.

4.3.8 Ausbau des SynPD-Konzepts zur Modellierung von Alterungsvorgängen und Memory-Effekten im Produkt

Nachweis der Produktalterung

In diesem Kapitel soll nun der Ansatz weiter verfolgt werden, Einflussfaktoren wie Alterungsvorgänge und „Memory-Prozesse“ in das SynPD-Konzept mathematisch zu integrieren und so das Rechenmodell für eine noch vielfältigere Zahl von Anwendungsmöglichkeiten zu erweitern.

Der Begriff „Alterung“ soll zum einen alle Relaxationsvorgänge im Produkt umfassen, bei denen durch die Verpressung entstandene mechanische Spannungen in den Tabletten der Literatur zufolge (6) in den ersten ein bis zwei Tagen nach der Herstellung abgebaut werden. Des Weiteren umfasst der Begriff Alterung sämtliche mittel- und längerfristigen Veränderungsprozesse, die über die Lagerzeit hinweg am Produkt auftreten. Der Übergang von der reinen Relaxation hin zur Alterung ist dabei fließend, weshalb keine zeitlich eindeutige Abgrenzung festgelegt werden kann. Alterungsprozesse können energetisch getrieben auftreten, wie z. B. bei Rekristallisationsvorgängen oder bei einem Ausheilen von Defektstellen im Kristallgitter. Sie umfassen außerdem sämtliche physikalisch-chemischen Veränderungen an den Tabletten, die im Laufe der Lagerung entstehen. Auslösende Faktoren hierfür können u.a. Temperatur, Feuchtigkeit, UV-Licht oder katalytisch wirkende Substanzen sein.

Der Begriff „Memory-Effekt“ wurde hingegen zur genaueren Differenzierung der Alterungsvorgänge bei einem Produkt eingeführt. Er beschreibt das spezielle Phänomen, dass die hier verwendeten Trockenkompakttabletten sehr unterschiedlich auf definierte Lagerungsbedingungen reagieren, je nachdem welche Vorbehandlung sie vorab erfahren haben. Sämtliche Faktoren wie relative Feuchte, Temperatur, Zeit oder UV-Licht, die zuvor auf das Produkt einwirken, können das Verhalten während der Stabilitätseinlagerung entscheidend mitbestimmen. Die Tabletten „speichern“ praktisch ihre Historie ab und können daher am Ende einer Stabilitätseinlagerung unterschiedliche Eigenschaften bezüglich ihrer Qualitätsparameter aufweisen, obwohl sie unter denselben Klimabedingungen auf Stabilität gelegt wurden. So werden die Ergebnisse aus dem nachfolgend durchgeführten Experiment zeigen, dass ein erheblicher Unterschied entsteht, ob die Tabletten rasch nach der Herstellung einer bestimmten hohen relativen Feuchte ausgesetzt werden, oder erst nach einer gewissen Zeitdauer bei moderaten Feuchten. Die Bedingungen auf dem Weg bis zum Erreichen der Endbedingung spielen eine entscheidende Rolle dafür, welche Werte die Qualitätsparameter letztendlich

annehmen. Dieses spezielle Produktverhalten wird mit dem zusätzlich eingeführten Begriff „Memory-Effekt“ beschrieben.

In dem bereits erwähnten experimentellen Versuch wird gezielt die Beobachtung aus Abb. 4.60 aufgegriffen, in der sich eine etwas höhere Toleranz gegenüber einer Feuchteexposition andeutete, sofern eine längere Ruhephase bei Tablettierfeuchte gewährt wurde. Durch unterschiedlich lang gewählte Zwischenlagerzeiten bei 45% r.F./ 25°C soll zunächst untersucht werden, ob sich die vorliegende Beobachtung bestätigt und die Trockenkompakttabletten tatsächlich einer Alterung unterliegen. Ziel dieses Versuchs ist es, auftretende Alterungseffekte in den Tabletten mathematisch zu beschreiben und das SynPD-Modell um diesen Aspekt zu erweitern. Die Güte des so optimierten Rechenmodells wird am Ende anhand eines Abgleichs mit realen Daten aus der Verpackungsstabilität überprüft.

Für die experimentelle Versuchsdurchführung wurden Trockenkompakttabletten bei ihrer Tablettierfeuchte von 45% r.F./ 25°C für 1, 2, 10, 28 Tage sowie 2 und 10 Monate zur Alterung offen gelagert. Nach Ablauf dieser unterschiedlich langen Alterungszeiten wurden alle Proben bei der hohen rel. Feuchte von 78,5% r.F./ 25°C eingelagert, und nach bestimmten Lagerungszeiten die Zerfallsdauer gemessen (s. Abb. 4.64). Bisher war für die Erhebung der Offenlagerungsdaten stets eine Alterungszeit von einem Tag nach Tablettierung eingehalten worden, da diese Wartezeit vor Weiterverarbeitung der Tabletten bzw. weiterführenden Untersuchungen in der Literatur empfohlen wird (6) (vgl. schwarze Kurve).

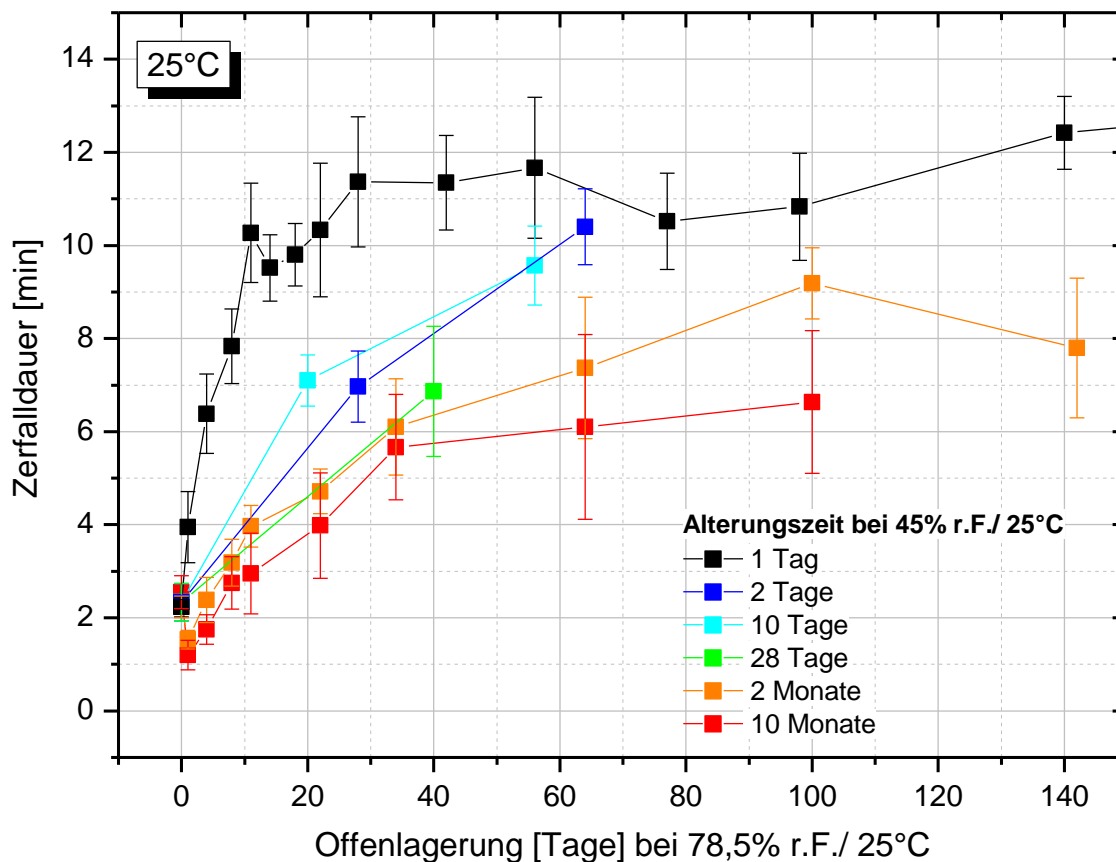


Abb. 4.64 Auswirkung der Alterungszeit bei 45% r.F./ 25°C (=Tablettierfeuchte) auf die Zerfalldauer von Trockenkompakttabletten, die anschließend offen bei 78,5% r.F./ 25°C eingelagert wurden. Je länger die Alterungszeit bei 45% r.F./ 25°C, desto resistenter reagieren die Tabletten in ihren Zerfalleigenschaften auf ein hohes Feuchteangebot.

Wie aus Abb. 4.64 zu entnehmen ist, führt eine zunehmend längere Alterungszeit bei konstanten Klimabedingungen zu einem deutlich verzögerten Anstieg der Zerfalldauer. Während bei Tabletten mit eintägiger Alterung (schwarze Kurve) die Zerfallszeit nach 21 Tagen bereits auf über 10 min angestiegen ist, sind Tabletten mit zehnmonatiger Alterung (rote Kurve) bereits nach durchschnittlich vier Minuten zerfallen. Ein besonders auffälliger und ausgeprägter Unterschied in der Zerfalldauer tritt bei den Versuchsreihen mit ein- und zweitägiger Alterungszeit auf. Bei einem Vergleich des schwarzen und blauen Kurvenverlaufs wird deutlich, dass lediglich ein einziger zusätzlicher Lagerungstag bei Tablettierfeuchte die Geschwindigkeit des Tablettenzerfalls sehr positiv beeinflusst. Die Daten der zehntägigen Alterungsreihe (türkis) liegen in einem sehr ähnlichen Bereich wie die dunkelblaue Kurve. Es ist anzunehmen, dass sich die genannten Kurvenverläufe voraussichtlich der Eintages-Alterungsreihe annähern, und sich schließlich auf deren Niveau einpendeln werden. Aus technischen Gründen konnten für diese beiden Datenreihen sowie für die Einmonats-Reihe (grün) keine weiteren Datenpunkte aufgenommen werden, um deren Verlauf weiter zu verfolgen. Wird die Lagerung bei Tablettierfeuchte weiter verlängert und den Tabletten eine ein-, zwei- oder gar zehnmonatige Alterungsphase gewährt, so resultiert ein insgesamt schnellerer Tablettenzerfall. Die Ein- und Zweimonatsreihen (grün und orange) liegen dabei vermutlich quantitativ in einem ähnlichen Bereich. Eine noch längere Alterung von bis zu 10 Monaten (rot) bei Tablettierfeuchte führt höchstens zu einer geringfügigen Verbesserung der Zerfallswerte, die sich jedoch innerhalb der Fehlerbalken der orangen Datenpunkte bewegen. Die Zwei- und Zehnmonatsreihen werden sich Abb. 4.64 zufolge voraussichtlich bei einem niedrigeren Endwert von etwa 7 bis 8 Minuten einpendeln.

Insgesamt bestätigen die Versuchsergebnisse die Vermutung, dass nach dem Tablettieren im Produkt Alterungsprozesse stattfinden, welche die Zerfalldauer der anschließend feucht gelagerten Tabletten entscheidend mitbestimmen und daher im Rechenmodell berücksichtigt werden müssen. Diese Veränderungen treten insbesondere in den ersten Tagen der Alterungsphase auf, zu erkennen an der deutlichen Abweichung der blauen von der schwarzen Kurve. Des Weiteren kann aus der Abbildung entnommen werden, dass ab einer Alterungsphase von etwa 2 Monaten die Veränderung in den Tabletten im Wesentlichen abgeschlossen ist, da sich gegenüber der zehnmonatigen Alterungsreihe praktisch keine oder lediglich kaum messbare Veränderungen ergeben. Eine zusätzliche Verbesserung in der Zerfallszeit kann demzufolge nicht mehr hinzugewonnen werden. Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist demnach eine ein- bis zweimonatige Alterungsphase für die Zerfallsgeschwindigkeit der Trockenkompakttabletten optimal. Bezüglich der Art der Veränderungen konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine tiefergehenden Untersuchungen durchgeführt werden. Erkenntnisse hierzu könnten beispielsweise durch XRPD-, IR- oder andere spektroskopische Messmethoden gewonnen werden, da möglicherweise Veränderungen in der Kristallstruktur von Tablettenbestandteilen zu Grunde liegen könnten.

Des Weiteren ist anzumerken, dass der Versuch zur Alterung der Tabletten ausschließlich auf den Qualitätsparameter der Zerfalldauer beschränkt war. Die Freisetzung der Wirkstoffe A und B, bei denen bei den bisherigen Modellrechnungen ebenfalls Abweichungen von den Stabilitätsdaten auftraten, wurde aus Gründen des hohen materiellen und zeitlichen Aufwands nicht in die experimentellen Untersuchungen eingeschlossen. Da jedoch im Zusammenhang mit der Diskussion der Offenlagerungsdaten eine klare lineare Abhängigkeit zwischen Zerfall und Freisetzung nach eintägiger Alterungszeit bei 45% r.F./ 25°C nachgewiesen werden konnte (vgl. Abb. 4.35, linke Rückwand), kann bei Tabletten mit längeren Alterungsphasen auf eine vergleichbare

Auswirkung der Alterungszeit auf die Freisetzungsgeschwindigkeit geschlossen werden. Aus diesem Grund wird die erneute Modellierung unter Berücksichtigung der Produktalterung lediglich für die Zerfallsdauer durchgeführt. Das mathematische Vorgehen an sich kann in Analogie auf die Vorausberechnung des Freisetzungsparameters übertragen werden.

Integration der Produktalterung in das SynPD-Rechenmodell

Ziel ist es nun, die in Abb. 4.64 dargestellte Auswirkung der Alterung auf die Zerfallsdauer, d.h. in diesem Fall die geringere Empfindlichkeit der gealterten Tabletten gegenüber anliegender Feuchteexposition, in das SynPD-Rechenmodell mit einzubinden und dadurch verbesserte Simulationsergebnisse für diesen Tablettenparameter zu erreichen.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, welche der in Abb. 4.64 gezeigten Alterungsreihen als Datenbasis für die Modellierung des Zerfalls in den unterschiedlichen Verpackungskonfigurationen ausgewählt werden muss. Welche Alterungsdauer unter definierten Offenlagerungsbedingungen entspricht einer Produktalterung in einem bestimmten Verpackungsmaterial am besten, und führt daher zu vergleichbaren Parameterwerten? Kann bei detaillierter Betrachtung dieser Daten und den Erkenntnissen hieraus eine Rationale für die Auswahl einer Alterungsreihe abgeleitet werden?

Ein Kriterium, das in Analogie zu den Ergebnissen der Offenlagerungsuntersuchung die Alterung der Tabletten in der Verpackung entscheidend mitbestimmt, ist der zeitliche Feuchteverlauf für das Produkt in der Verpackung und damit die Permeationsrate der einzelnen Blistertypen. Sie führt zu unterschiedlich schnellem Feuchteanstieg in den jeweiligen Verpackungssystemen, wodurch den Tabletten unterschiedlich lange Zeitspannen bei moderaten relativen Feuchten zur Verfügung stehen, in denen sie altern und ihre „Feuchteresistenz“ entwickeln können. Es wird nun davon ausgegangen, dass die Zeitspanne im Blister, in der lediglich ein geringfügiger Feuchteanstieg stattfindet, im Prinzip mit den Alterungszeiten bei konstanten Klimabedingungen (vgl. Abb. 4.64) vergleichbar ist. Bis zum Erreichen einer mutmaßlich produktspezifischen Grenzfeuchte kann weitgehend ungestört ein Alterungsprozess in den Tabletten ablaufen, der das weitere Verhalten des Produktes bei zunehmender Feuchte im Blister entscheidend mitbestimmt.

Im nachfolgenden Textabschnitt wird das identifizierte Vorgehen zur Ermittlung dieser Grenzfeuchte in der Blisterkavität beschrieben. Dafür werden die drei Parameter Zerfallsdauer, relative Feuchte und Lagerzeit wie in Abb. 4.65 dargestellt graphisch aufgetragen. Die Zerfallswerte von Tabletten aus dem PVC-Blister sind als blaue durchgezogene Kurve, die Zerfallswerte aus dem PVC-PVdC-Blister als grüne durchgezogene Kurve jeweils auf der linken y-Achse in Abhängigkeit der relativen Feuchte (x-Achse) aufgetragen. Die Entwicklung der relativen Feuchte im Inneren der Blisterkavität, die sich bei der hier gewählten Lagerfeuchte von 78,5% r.F./ 25°C über die Lagerzeit hinweg (rechte y-Achse) im Napf ergibt, ist mittels gestrichelter Linien in der Farbcodierung für den jeweiligen Blistertyp aufgetragen. Die Feuchteentwicklung im Blister wird für die weitergehende Auswertung benötigt.

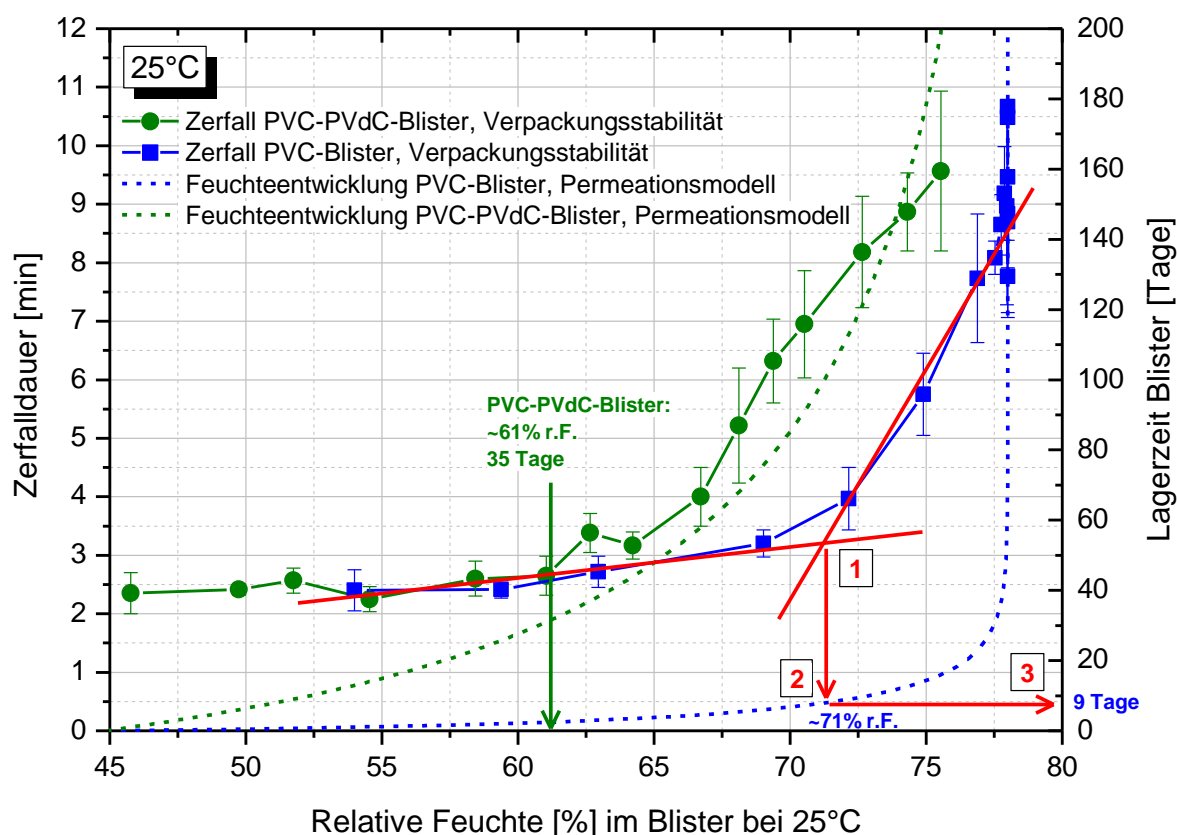


Abb. 4.65 Darstellung von Zerfalldaten bei Lagerung der Tabletten im PVC-Blister (blau) und PVC-PVdC-Blister (grün) bei einer Außenfeuchte von 78,5% r.F./ 25°C. Die Tabletten durchliefen zuvor eine Alterungszeit von einem Tag bei 45% r.F./ 25°C. Am Schnittpunkt der beiden an die PVC-Kurve angelegten Geraden (rot, 1) kann auf der x-Achse die zu diesem Zeitpunkt vorliegende relative Feuchte von ~71% r.F./ 25°C in der Blisterkavität abgelesen werden (2). Anhand der für den PVC-Blister geltenden Feuchtekurve (blau gestrichelt) kann auf der rechten y-Achse der dazugehörige Lagerzeitpunkt von 9 Tagen bestimmt werden (3). Die so ermittelte Zeitdauer wird bei einer „best-case Annahme“ der Alterungszeit gleichgesetzt. Für den PVC-PVdC-Blister ergibt sich bei analoger Auswertung eine rel. Feuchte von ~61% r.F./ 25°C und eine Lagerzeit von 35 Tagen (grüner Pfeil).

In beiden Graphenverläufen der Zerfalldauer (durchgezogene Kurven) wird jeweils anhand der ersten Datenpunkte erkennbar, dass sich die Zerfallswerte trotz ansteigender relativer Feuchte nahezu unverändert praktisch im Bereich ihrer Standardabweichungen bewegen. Im PVC-Blister steigt der Tablettenzerfall in den ersten 8 Tagen lediglich von ca. 2,5 auf etwas über 3 Minuten, obwohl die Feuchte in der Kavität in diesem Zeitraum auf etwa 70% r.F./ 25°C zunimmt. Im Rahmen der Offenlagerung der Tabletten (s. Abb. 4.31) wurde dagegen bei einem Einwirken ähnlich hoher Feuchten von 75% r.F./ 25°C innerhalb der ersten 8 Tage eine deutliche Verschlechterung der Zerfallszeit auf 8 Minuten registriert. Dieses unterschiedliche Verhalten ist gemäß Abb. 4.64 dadurch zu verstehen, dass die tatsächlich auf die Tabletten einwirkende Feuchte insbesondere in den ersten beiden Tagen für die Entwicklung des Qualitätsparameters (hier: Zerfall) entscheidend ist. Auch im PVC-PVdC-Blister wird in den ersten 4 Wochen eine gleichbleibende Zerfalldauer von etwa 2,5 Minuten gemessen, obwohl sich gleichzeitig die relative Feuchte von 45% r.F. auf etwa 61% r.F./ 25°C im Blister erhöht. Bei Überschreitung der beiden genannten Feuchten von ~71% r.F./ 25°C für den PVC-Blister

bzw. ~61% r.F./ 25°C für den PVC-PVdC-Blister verschlechtert sich der Tablettenzerfall allmählich und steigt dann in Abhängigkeit von der Feuchte stark an.

Werden die zwei Bereiche der Zerfallskurve jeweils über eine lineare Funktion angepasst (rot, in Abb. 4.65 beispielhaft dargestellt für den PVC-Blister), so zeigt der Schnittpunkt (Markierung 1) beider Regressionsgeraden diejenige Feuchte auf der x-Achse (Markierung 2) an, bei der sich das Zerfallsverhalten des Produktes im entsprechenden Blistertyp verändert. Anhand der gestrichelten Kurve, welche die Feuchteentwicklung in der Verpackung darstellt, lässt sich auf der rechten y-Achse der entsprechende Zeitpunkt (Markierung 3) ablesen, zu welchem die ermittelte relative Feuchte im Blister vorliegt. Für den PVC-Blister (blaue durchgezogene Kurve) ändert sich das Zerfallsverhalten nach etwa 9 Tagen bei einer relativen Feuchte von ~71% r.F./ 25°C. Im PVC-PVdC-Blister (grüne durchgezogene Kurve), für den die Auswertung auf dieselbe Weise erfolgt, nehmen die Zerfallswerte erst nach etwa 35 Tagen bei ~61% r.F./ 25°C zu.

Eine völlig analoge Auswertung kann für die Dissolutiondaten des Produktes durchgeführt werden, graphisch dargestellt am Beispiel des Wirkstoffs A nach einer Freisetzungzeit von 10 min in Abb. 4.66. Die Trockenkompakttabletten waren zuvor entweder im PVC-Blister (blau) oder im PVC-PVdC-Blister (grün) bei Klimabedingungen von 78,5% r.F./ 25°C eingelagert. Sie wurden in bestimmten Zeitabständen entblistered und ohne weitere Zwischenlagerung direkt dem Dissolutionversuch zugeführt. Die resultierenden Freisetzungswerte des Wirkstoffs A für den Probenzug nach 10 Minuten sind jeweils auf der linken y-Achse in Abhängigkeit der relativen Feuchte (x-Achse) aufgetragen und mit durchgezogenen Linien verbunden. Das Lagerzeit-Feuchte Profil für die beiden Blisterverpackungen ist wie in Abb. 4.47 mit Hilfe der rechten y-Achse dargestellt (gestrichelte Linien).

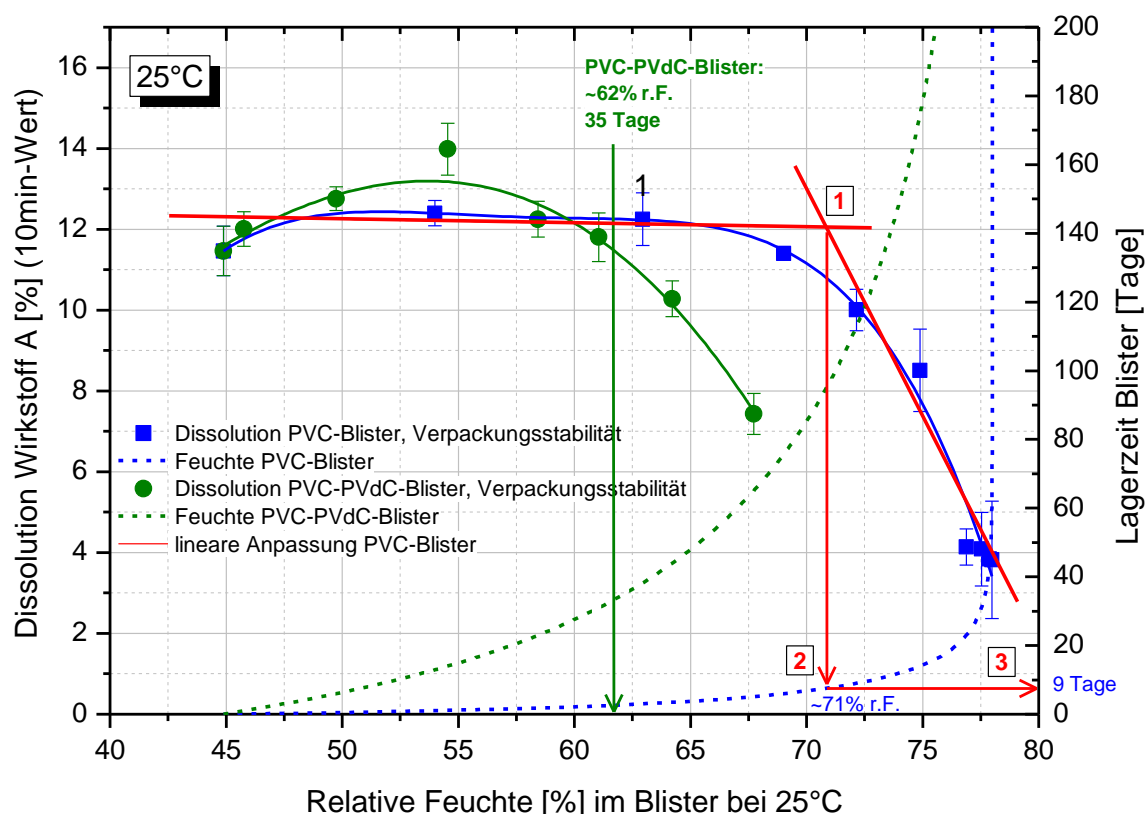


Abb. 4.66 Dissolutionraten des Wirkstoff A bei Trockenkompakttabletten im PVC bzw. PVC-PVdC-Blisters. Eintägige Alterung der Tabletten bei 45% r.F./ 25°C mit anschließender Verblisterung und Einlagerung bei 78,5% r.F./ 25°C. Nach einer Phase gleichbleibend hoher Freisetzungswerte verschlechtert sich die Dissolutionrate des Wirkstoffs A (Freisetzungszeit: 10 min) kontinuierlich, vergleichbar mit den Ergebnissen aus Abb. 4.65. Die Auswertung erfolgt wie dort erläutert.

Die Ergebnisse in Abb. 4.66 zeigen, dass sich die Dissolutionwerte zu Beginn der Einlagerung bei noch mäßig hohen Feuchten bis ca. 60% r.F./ 25°C in beiden Blistertypen kaum verändern, mit Ausnahme eines leicht überhöhten Wertes bei etwa 54% r.F./ 25°C im PVC-PVdC-Blisters. Ab einer bestimmten Feuchte beginnen die Dissolutionwerte kontinuierlich und stark abzusinken. Diese Feuchte kann, wie bereits im Zusammenhang mit Abb. 4.65 beschrieben, über den Schnittpunkt der linearen Regressionsgeraden ermittelt werden (in Abb. 4.66: rote Geraden, Markierung 1). Für den PVC-Blisters ergibt sich somit eine relative Feuchte von ~71% r.F./ 25°C (Markierung 2) nach einer Lagerzeit von etwa 9 Tagen (Markierung 3), für den PVC-PVdC-Blisters eine Feuchte von ~62% r.F./ 25°C nach ca. 35 Tagen (grüner Pfeil).

Die Feuchten bzw. Zeitpunkte, ab denen sich die Dissolutionraten der Tabletten in den jeweiligen Blistern messbar verlangsamen, stimmen demzufolge mit den Ergebnissen für die Zerfallsdaten völlig überein. Dieses Verhalten bestätigt somit erneut den linearen Zusammenhang zwischen den beiden genannten Parametern.

Grundsätzlich können für die Datenauswertung und Diskussion auch andere aussagekräftige Zeitpunkte der Probenentnahme des Wirkstoffs A verwendet werden, z.B. nach 5 oder 15 min. Ebenso könnte das Freisetzungsverhalten von Wirkstoff B bei einer Probenentnahme nach 5 min herangezogen werden. Die genannten Möglichkeiten werden hier nicht im Einzelnen diskutiert, da sie jeweils ein analoges Ergebnisschema aufweisen. Resultierend aus der Datenauswertung des PVC- und PVC-PVdC-Blisters stellt sich darüberhinaus die Frage, weshalb bei den beiden betrachteten Blistertypen die Änderung

im Zerfalls- und Dissolutionverhalten nicht bei derselben, sondern bei verschiedenen hohen relativen Feuchten in der Blisterkavität auftritt. Zur Erklärung kann hier einerseits der bereits weiter oben definierte „Memory-Effekt“ herangezogen werden, des Weiteren die unterschiedliche Kinetik der Feuchtegleichgewichtung $v_{Blister}$ (mit der dafür benötigten Zeit $\tau_{Blister}$) in den einzelnen Verpackungssystemen im Vergleich zur Produktalterung $v_{Produkt}$ (mit $\tau_{Produkt}$).

Beim Memory-Effekt spielt der Feuchteverlauf bis zum Erreichen der Endbedingung, hier der Equilibrierung der Blisterkavitäten auf die Lagerungsfeuchte von 78,5% r.F./ 25°C, eine entscheidende Rolle. Aufgrund der unterschiedlichen Permeationseigenschaften der Verpackungsmaterialien erfahren die Tabletten zum selben Zeitpunkt verschiedene Feuchtebelastungen, wodurch das weitere Reaktionsverhalten des Produktes hinsichtlich Zerfall und Dissolution mitbestimmt wird. Im PVC-Blister sind die Tabletten innerhalb der ersten 2 Wochen schnell einer hohen relativen Feuchte bis etwa 75% r.F./ 25°C ausgesetzt, während die Tabletten im PVC-PVdC-Blister im selben Zeitraum nur einem geringen Feuchteanstieg von 7-8% Prozentpunkten erfahren. Somit werden dem Produkt verschieden lange Zeitspannen zur Relaxation und für erste Alterungsprozesse im Bereich der Verblisterungsfeuchte von 45% r.F./ 25°C (s. Abb. 4.65) gewährt.

Des Weiteren wird die Vermutung zugrunde gelegt, dass im PVC-Blister die Feuchtegleichgewichtung $v_{Blister}$ aufgrund des sehr hohen Permeationskoeffizienten mit schnellerer Kinetik abläuft als die Produktalterung $v_{Produkt}$, sodass hier angenommen werden kann: $v_{PVC-Blister} \gg v_{Produkt}$. Daraus lässt sich weiter folgern, dass das Produkt im Blister mit deutlicher Verzögerung auf den Feuchteanstieg $\Delta r.F._{PVC}$ pro Zeiteinheit reagiert, und die Nachregulierung der Zerfallszeit bzw. der Dissolutionrate im Prinzip verspätet erfolgt, jeweils bei etwa 71% r.F./ 25°C. Im Gegensatz dazu nimmt die Feuchte in der Blisterkavität eines PVC-PVdC-Blisters aufgrund der mittleren Permeabilität des Verpackungsmaterials mit $v_{PVC-PVdC-Blister}$ langsamer zu, sodass $\Delta r.F._{PVC-PVdC}$ pro Zeiteinheit $< \Delta r.F._{PVC}$. Das Produkt wird im PVC-PVdC-Blister folglich mit einer geringeren Feuchtezunahme konfrontiert und hat verhältnismäßig mehr Zeit als im PVC-Blister, auf die veränderten Umgebungsbedingungen zu reagieren. Insgesamt wird der Unterschied zwischen der Kinetik des Feuchteanstiegs und der Kinetik der Produktalterung für den PVC-PVdC-Blister geringer ausfallen als beim PVC-Blister, sodass hier die Annahme gilt: $v_{PVC-PVdC-Blister} \geq v_{Produkt}$. Die Reaktion auf die erhöhte Feuchte in der Blisterkavität erfolgt im PVC-PVdC-Blister daher bereits bei etwa 61-62% r.F./ 25°C.

Zur Beantwortung der Frage, von welcher Alterungszeit im Blister ausgegangen werden kann, bzw. welche Alterungszeit bei Offenlagerungsbedingungen aus Abb. 4.64 für eine SynPD-Simulation der Produktparameter in den jeweiligen Blistertypen zu wählen ist, müssen noch folgende Überlegungen berücksichtigt werden. Die Phase mit dominierender Produktalterung direkt zu Beginn der Einlagerung wird, wie für physikalisch-chemische Prozesse üblich, nicht abrupt enden, sondern nahtlos in die Phase überwiegender bzw. ausschließlicher Feuchtereaktion übergehen. Die beiden Prozesse werden voraussichtlich nicht völlig unabhängig voneinander verlaufen, sondern sich mit hoher Wahrscheinlichkeit gegenseitig beeinflussen. Hierfür spricht wiederum der Memory-Effekt, nämlich dass bereits gealterte Tabletten resistenter gegenüber einem höheren Feuchteangebot reagieren, sodass eine Schädigung aufgrund der Feuchte durch die bereits stattgefundenene Produktalterung kompensiert werden kann. Dies bedeutet aber auch, dass aus dem vorliegenden Datenmaterial keine exakte zeitliche Abgrenzung zwischen diesen beiden Phasen getroffen werden kann. Eine genaue Bestimmung der „Alterungszeit“ im Blister ist folglich quantitativ nicht eindeutig möglich. Hierzu wären

andere Messmethoden erforderlich, mit denen die Struktur der Tablettenmatrix im Detail untersucht werden kann, wie z.B. XRPD-Messungen oder auch spektroskopische Methoden wie z.B. IR- oder Raman-Spektroskopie. Jedoch kann mit Hilfe einer „best-case- Betrachtung“ die Zeitspanne für die Produktalterung im jeweiligen Blistertyp auf Basis der gezeigten Datenauswertung eingegrenzt werden. Aus Abb. 4.65 kann entnommen werden, dass dem Produkt im PVC-Blister im bestmöglichen Fall ~9 Tage zur Verfügung stehen, in denen überwiegend eine Produktalterung stattfindet. Im sich anschließenden Zeitraum dominiert eindeutig die ansteigende relative Feuchte das weitere Produktverhalten, erkennbar an der zunehmenden Zerfalldauer und der absinkenden Dissolutionrate der Tabletten. Im PVC-PVdC-Blister kann für die überwiegende Alterungsphase maximal ein Zeitraum von etwa 35 Tagen veranschlagt werden, bevor sich auch hier das Verhalten des Qualitätsparameters deutlich ändert.

Die mit Hilfe der „best-case Betrachtung“ ermittelte Zeitspanne kann nun im Folgenden als Rationale für die Auswahl einer Offenlagerungsreihe mit bestimmter Alterungszeit bei 45% r.F./ 25°C (vgl. Abb. 4.64) herangezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Alterungszeiten möglichst vergleichbar sein sollten, um die Entwicklung der Qualitätsparameter im Blister auf Basis der Offenlagerungsdaten optimal vorausberechnen zu können. Für den PVC-Blister bedeutet dies konkret, dass aufgrund der maximal möglichen Alterungszeit von 9 Tagen in der Blisterkavität die Offenlagerungsreihe mit 10-tägiger Alterungsphase bei Tablettierfeuchte ausgewählt werden sollte. Dagegen würde sich für den PVC-PVdC-Blister mit bestmöglich 35-tägiger Alterung die Auswahl der Offenlagerungsreihe mit 1-monatiger Alterung empfehlen. Da für diese Messreihe aus technischen Gründen nur ein einziger Datenpunkt aufgezeichnet werden konnte, und die Zerfallsergebnisse aus der Reihe mit 2-monatiger Alterung zu Beginn graphisch betrachtet einen vergleichbaren Anstieg aufweisen (s. Abb. 4.64), wird ersatzweise auf die entsprechende Datenreihe ausgewichen.

Zur Überprüfung der oben diskutierten Überlegung werden in Abb. 4.67 die Zerfallsdaten aus der Verpackungsstabilität des PVC-Blisters (rot) mit den Werten der Offenlagerungsreihe mit 10-tägiger Lagerdauer bei 45% r.F./ 25°C (türkis, s. Abb. 4.64) verglichen. In schwarzer Farbe sind die ursprünglich gemessenen Zerfallswerte nach 1-tägiger Relaxation aufgetragen.

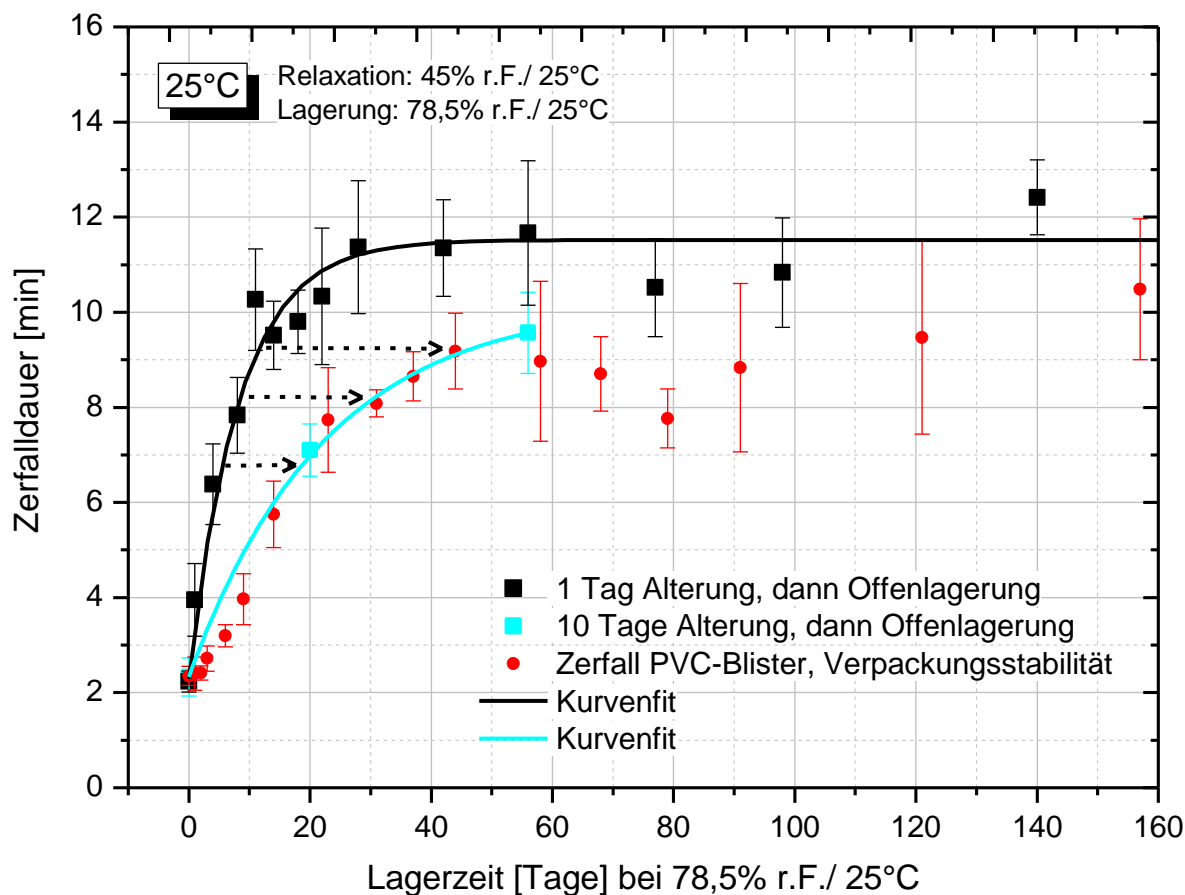


Abb. 4.67 Auswahl der Offenlagerungsreihe für die Modellierung der Zerfalldauer im PVC-Blister. Die Graphik zeigt, dass die Daten mit 10-tägiger Alterungszeit bei Tablettierfeuchte (türkis) sehr gut mit den tatsächlich gemessenen Werte aus der Verpackungsstabilitätsstudie im PVC-Blister (rot) übereinstimmen. Dagegen weichen die ursprünglich für die Modellierung verwendeten Offenlagerungsdaten mit eintägiger Alterung (schwarz) deutlich von den Stabilitätsdaten (rot) ab. Die schwarz gestrichelten Pfeile deuten die zeitliche Verzögerung bezüglich des Anstiegs der Zerfallszeiten an, die auf die Alterung zurückzuführen ist.

Wie Abb. 4.67 zeigt, fügt sich die türkisfarbige Kurve in den ersten 60 Tagen sehr gut in die Datenreihe der Verpackungsstudie (rot) ein und repräsentiert deren Verlauf mit hoher Übereinstimmung. Die ähnlichen Kurvenverläufe zu Beginn der Einlagerung lassen somit erwarten, dass die SynPD-Simulation auf Basis der Offenlagerungsdaten mit 10-tägiger Alterungszeit (türkis) die real gemessenen Werte der Verpackungsstudie deutlich besser vorhersagt als die in Abb. 4.59 und Abb. 4.60 durchgeführten Berechnungen auf Basis der Offenlagerungswerte mit 1-tägiger Alterung (schwarz). Die schwarz gestrichelten Pfeile deuten an, wie sich die Zerfallskurve der Trockenkompakttabletten aufgrund des Alterungseffektes zeitlich verschiebt. Diese zeitliche Verschiebung der oben gezeigten Kurvenverläufe (schwarz und türkis) kann im Folgenden als Alterungseffekt ins SynPD-Modell eingearbeitet werden.

Vorausberechnung der Qualitätsparameter anhand der optimierten Offenlagerungsdaten

Für die bisher durchgeführten SynPD-Simulationsrechnungen wurden die Offenlagerungsdaten der 43-, 60- und 75% r.F./ 25°C- Reihen mit 1-tägiger Relaxations- bzw. Alterungszeit verwendet, um die Entwicklung der Qualitätsparameter in der Verpackung unter Lagerbedingungen von 78,5% r.F./ 25°C, ausgehend von einer Startfeuchte von 45% r.F./ 25°C, im Voraus zu berechnen. Zur Berücksichtigung des Alterungseffektes im SynPD-Modell werden nun die bisher verwendeten Offenlagerungsreihen durch die Offenlagerungsdaten mit oben ermittelter Alterungszeit ersetzt. Die optimierte Berechnung soll beispielhaft für die Zerfallsdauer der Trockenkompakttabletten im PVC- und PVC-PVdC-Blister durchgeführt werden. Allerdings wurden die Versuche zum Alterungseffekt zeitlich bedingt nur bei 78,5% r.F./ 25°C (soll: 75% r.F./ 25°C) durchgeführt, jedoch nicht für die beiden anderen Feuchtebedingungen von 45 und 60% r.F./ 25°C, die ebenfalls für die Modellierung benötigt werden. Da somit keine experimentellen Daten für diese beiden Lagerfeuchte vorliegen, wurden die im Folgenden diskutierten Überlegungen zur Durchführung der SynPD-Berechnungen auf Basis dieser speziellen Datenlage herangezogen.

Die ursprünglich aufgezeichnete Datenreihe mit Einlagerung bei 43% r.F./ 25°C liegt sehr nahe und vor allem ohne Versatz durch einen Phasenübergang bei der Tablettierfeuchte von 45% r.F./ 25°C, sodass für die Simulation pragmatisch auf diese Daten zurückgegriffen wird. Da sich zudem keine Veränderung der Zerfallszeit über die Lagerdauer hinweg zeigte (s. Abb. 4.25), wird für diese Datenreihe folglich kein Alterungseffekt messbar. Sie wird deshalb unverändert für die optimierte SynPD-Berechnung übernommen wird.

Bei Einlagerung der Tabletten bei 60% r.F./ 25°C ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit mit dem Auftreten von Alterungseffekten zu rechnen, da die Tabletten analog zur 75%-Datenreihe auf das höhere Feuchteangebot reagieren und sich die Zerfallszeit entsprechend verlangsamt (s. Abb. 4.25). Es wird daher angenommen, dass die Tabletten nach unterschiedlich langer Alterung bei Tablettierfeuchte (45% r.F./ 25°C) und anschließender Umlagerung zu 60% r.F./ 25°C bezüglich ihrer Zerfalldauer Verzögerungszeiten im Parameterverlauf aufweisen, die mit den Ergebnissen bei der 78,5%-Reihe vergleichbar sind. Konkret bedeutet dies, dass die bisher vorliegende 60%-Datenreihe mit eintägiger Relaxation unter Anwendung der in Abb. 4.67 dargestellten schwarzen Vektoren in Zerfallswerte mit 10-tägiger Alterungszeit für den PVC-Blister umgerechnet wird. Mathematisch wird so vorgegangen, dass zunächst durch Quotientenbildung aus den Abszissenwerten der beiden in Abb. 4.67 gezeigten Kurven für jeden einzelnen Zerfallswert (y-Wert) ein Umrechnungsfaktor für den Alterungseffekt ermittelt wird, mit dem die schwarze Kurve in die türkisfarbige überführt werden kann. Der so ermittelte Umrechnungsfaktor wird in Folge auf die Zerfallsdaten der 60%-Offenlagerungswerte mit eintägiger Relaxation angewandt, und dadurch die Datenreihe mit 10-tägiger Alterungszeit errechnet. Diese neu berechnete Datenreihe fließt anschließend zusammen mit der experimentell ermittelten neuen 78,5%-Offenlagerungsreihe (s. Abb. 4.67, rot) in die SynPD-Modellierung für die Zerfallswerte im PVC-Blister ein.

Für den PVC-PVdC-Blister wird in völlig analoger Weise vorgegangen, um die Zerfallsdaten mit 2-monatiger Alterungszeit zu berechnen und den Parameter im genannten Blistertyp zu modellieren.

Das Simulationsergebnis für die Zerfalldauer im PVC-Blister unter Verwendung der neuen Datengrundlage ist in Abb. 4.68 dargestellt. Die blaue Modellkurve stimmt nun aufgrund der Berücksichtigung des Alterungseffektes im zeitlichen Verlauf der ersten 40 Tagen sehr gut mit den tatsächlich gemessenen Werten aus der Verpackungsstudie überein.

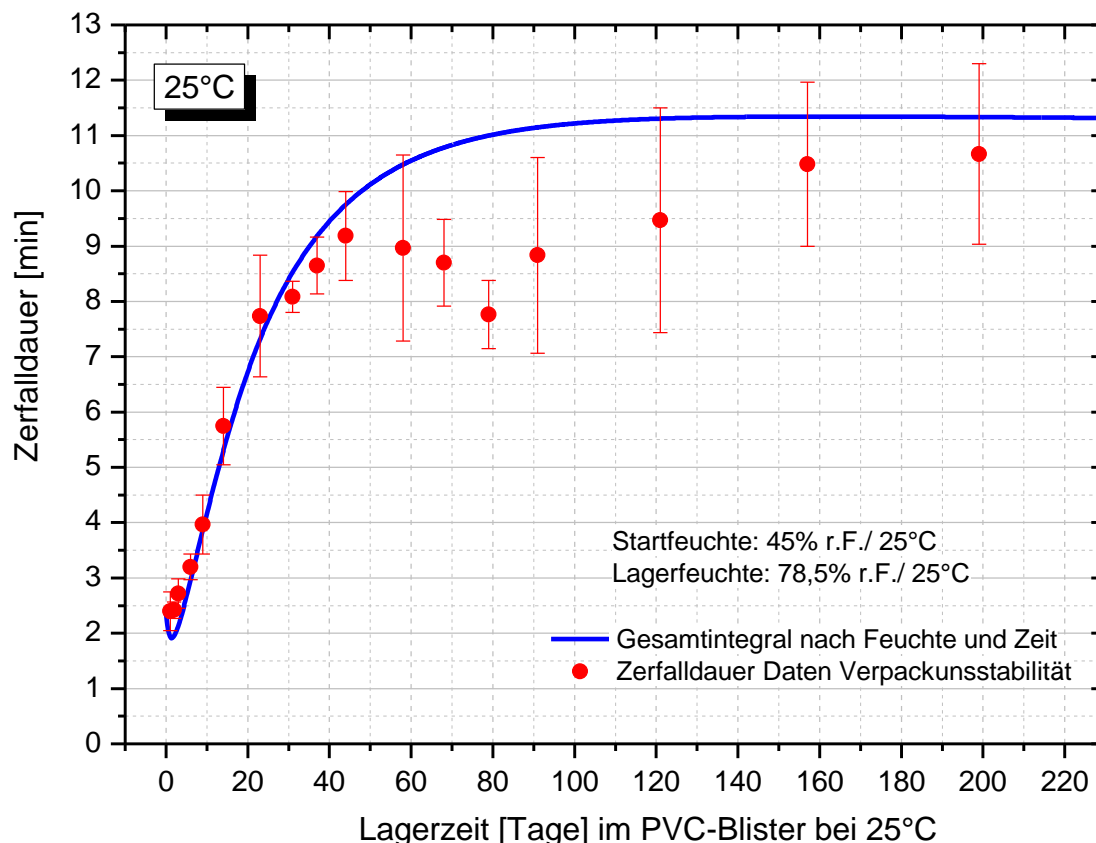


Abb. 4.68 SynPD-Modellierung für die Zerfalldauer von Trockenkompakttabletten im PVC-Blister unter Verwendung der 10-Tages Relaxtionswerte. Aufgrund der Berücksichtigung des Alterungseffektes liegt die simulierte Kurve weitgehend sehr nahe an den tatsächlich gemessenen Zerfallswerten der Verpackungsstudie. Die Gründe für die temporären Abweichungen bei ca. 80 Tagen werden im Text diskutiert.

Zwischen Tag 60 und 120 weicht die Simulation von den realen Zerfallswerten ab, nähert sich aber im Anschluss daran wieder den roten Datenpunkten an. Das bereits in Abb. 4.60 diskutierte Minimum bei Tag 80 wurde bewusst nicht modelliert, da es sich hierbei offensichtlich um einen temporären Effekt handelt, der das Langzeitverhalten des Produkts den Messergebnissen aus der Verpackungsstudie zufolge nicht weiter beeinträchtigt. Wie die Graphik zeigt, gelingt sogar, den verzögerten Anstieg der Zerfallsdaten weitestgehend im Kurvenverlauf zu simulieren. Die noch vorhandenen Abweichungen von den tatsächlichen Messwerten sind möglicherweise auf die Annahmen zurückzuführen, die bei den in das Modell eingehenden Daten getroffen wurden. Zum einen werden anstelle der nach Arbeitshypothese zu verwendenden 1-Monats-Alterungsdaten die 2-Monats-Werte eingesetzt, zum anderen wird die zeitliche Verschiebung zwischen der 1-tägigen und 2-monatigen Alterungskurven bei 78,5% r.F./ 25°C ohne weiteren experimentellen Nachweis direkt auf die niedrigere Offenlagerungsfeuchte von 60% r.F./ 25°C übertragen, um hier die Zerfallsdaten mit eintägiger Relaxation in Werte mit 2-monatiger Alterungszeit zu überführen.

Die Ergebnisse für den PVC-Blister werden zusätzlich untermauert, als auch beim PVC-PVdC-Blister mit völlig anderer Permeationsrate und damit Feuchteentwicklung in der Blisterkavität die Verwendung der Zerfallsdaten mit 2-monatiger Alterungsphase ebenfalls zu einem sehr guten Modellierungsergebnis führt (s. Abb. 4.69). Auch hier stimmt der simulierte Parameterverlauf mit den Daten aus der Verpackungsstabi zu großen Teilen sehr gut überein, mit Ausnahme einer kurzen Zeitspanne zwischen Tag 30 und 75, in der die Zerfallswerte der Modellierung etwas von den experimentell ermittelten Daten abweichen.

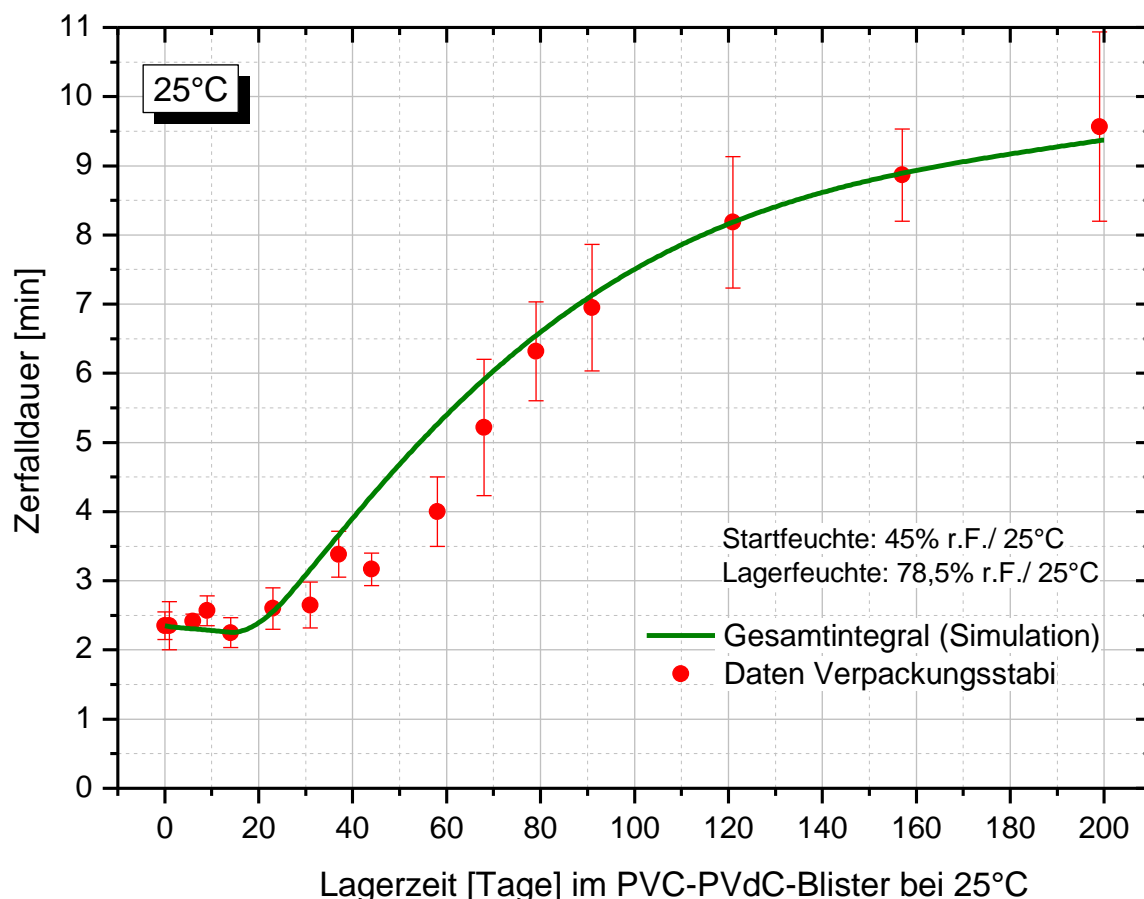


Abb. 4.69 Simulation der Zerfalldauer für den PVC-PVdC-Blister. Für die Modellierung wurden die Offenlagerungswerte mit 2-monatiger Alterung zugrunde gelegt. Die grüne Kurve (Simulation) stimmt sehr gut mit den Zerfallsdaten aus der Verpackungsstudie überein.

Die Ergebnisse in Abb. 4.68 und Abb. 4.69 zeigen, dass die getroffenen Schlussfolgerungen und die daraus entwickelte Methode zur Berücksichtigung des Alterungseffektes in der SynPD-Modellierung zu einer richtigen Vorausberechnung der Zerfallswerte führt. Die beobachteten Alterungsprozesse können folglich im SynPD-Konzept erfolgreich abgebildet werden.

Für die Modellierung der Freisetzungswerte der Wirkstoffe A und B wird ein Vorgehen in Analogie zu den Zerfallsdaten vorgeschlagen. Da die beiden Parameter Freisetzung und Zerfall in sehr gutem linearen Zusammenhang stehen (s. Abb. 4.35), ist bei Simulation der Freisetzungswerte unter Einbeziehung der Produktalterung in den verschiedenen

Blistertypen grundsätzlich ein vergleichbar gutes Simulationsergebnis zu erwarten wie bei den Zerfallsdaten.

Die Tatsache, dass der exemplarisch gewählte Produktparameter Zerfall trotz der getroffenen Annahmen so treffsicher im Voraus für zwei verschiedene Blistertypen berechnet werden konnte, weist auf das richtige Lösungskonzept für die Datenmodellierung bei Produktalterung hin. Prozesse, die schließlich zu einem veränderten Reaktionsverhalten der Tabletten auf äußere Einflüsse wie z.B. Feuchte während der Lagerung führen, können den Ergebnissen zufolge im SynPD-Konzept erfolgreich abgebildet werden. Die Berücksichtigung der Produktalterung führt zu einem optimierten Rechenmodell mit hoher Genauigkeit bei der Vorhersage von Stabilitätsparametern.

Zusammenfassung zum Ausbau des SynPD-Konzepts zur Modellierung von Alterungsvorgängen und Memory-Effekten im Produkt.

Bei Modellierung der Zerfalls- und Dissolutiondaten wurde für den PVC- und PVC-PVdC-Blister vor der Berücksichtigung von Alterungsprozessen im Rechenmodell eine Diskrepanz zu den gemessenen Werten aus der Verpackungsstudie festgestellt. Es konnte nachgewiesen werden, dass unterschiedlich lange Lagerzeiten bei Tablettierfeuchte die Reaktion der Tabletten auf Feuchteexposition verändern, wodurch die Abweichungen verursacht werden. Aufgrund einer kombinatorischen Datenauswertung war es möglich, für jeden der beiden Blistertypen eine bestimmte Alterungszeit zu identifizieren, die für die nachfolgende Auswahl der Offenlagerungsdaten entscheidend ist. Auf Basis der neuen Werte wurden SynPD-Simulationen für die Entwicklung des Zerfalls im PVC- und PVC-PVdC-Blister durchgeführt, die sehr gut mit den tatsächlichen Messwerten aus der Verpackungsstudie übereinstimmen. Wegen der linearen Korrelation der Zerfalls- und Dissolutiondaten bei den untersuchten Trockenkompakttabletten sprechen alle Argumente dafür, dass die am Beispiel des Zerfalls vorgestellte modifizierte SynPD-Simulationsmethode analog auf die Freisetzungsdaten übertragbar sein wird. Damit ist gezeigt, dass das SynPD-Konzept durch die Beschreibung von stabilitätsrelevanten Alterungseffekten sehr erfolgreich erweitert werden konnte.

Die hier diskutierten Daten sind noch unter weiteren Aspekten sehr wertvoll. In der zeitgetriebenen Produktentwicklung eröffnet dieses Konzept die Möglichkeit, nach einer Entscheidung über die finale Formulierung nach Herstellung von Mustern sofort mit Offenlagerungsstudien zu starten und parallel Proben auf Relaxations- bzw. Alterungseffekte zu testen. Erweisen sich die Alterungstests als positiv, so können die daraus gewonnenen Erkenntnisse dazu genutzt werden, um die bereits laufenden Offenlagerungsdaten rechnerisch optimal anzupassen. Dies erspart nicht nur Entwicklungszeit, sondern macht Entwicklung planbarer, da es verhindert, dass sich die Entwicklung um eine a priori nicht bekannte Alterungsspanne verzögert.

Darüber hinaus liefert die Kombination aus Offenlagerungs- und Alterungsdaten eine sehr belastbare Datenlage über die optimale Behandlung bzw. Lagerung von Bulkware vor der Verpackung.

5 Exkurs: Wassergehaltsbestimmung mittels IR-Spektroskopie

5.1 Theoretischer Hintergrund

5.1.1 Motivation zur Wassergehaltsbestimmung im mittleren Infrarot im Kontext der SynPD-Modellierung

Das SynPD-Konzept basiert auf Offenlagerungsdaten, bei welchen stabilitätsrelevante Parameter einer bestimmten relativen Feuchte und damit einem bestimmten Wassergehalt im Produkt zugeordnet werden. In vielen traditionell durchgeführten Studien werden direkte Wassergehaltsbestimmungen am Produkt durchgeführt, z.B. Karl Fischer Titrationsen oder schlichte AW-Wert-Messungen, jedoch keine Messungen in Abhängigkeit der relativen Feuchte, wie z.B. DVS-Messungen. Da die SynPD-Modellierung auf Produktparametern beruht, die in Abhängigkeit der relativen Feuchte erhoben werden, ist die Qualität der SynPD-Ergebnisse somit stark von der Qualität der Wassergehaltsmessung der Eingangsdaten abhängig. Messungen im mittleren Infrarotbereich im Messmodus der diffusen Reflexion könnten eine Option darstellen, bei Produkten wie z.B. Tabletten oder Gelatine kapseln zügig, zerstörungsfrei und möglichst genau den Wassergehalt in Abhängigkeit der relativen Feuchte zu bestimmen. Im Rahmen der Dissertation wurden daher erste grundlegende Versuche an einem speziell für BI konstruierten, nicht am Markt erhältlichen Infrarotspektrometer durchgeführt, anhand derer die Machbarkeit und Umsetzbarkeit eines derartigen Messverfahrens gezeigt werden sollte. In diesem Kapitel werden erste Ergebnisse hierzu vorgestellt.

5.1.2 Gründe für die Auswahl des mittleren Infrarotbereichs

Die Infrarot-Spektroskopie kann zur Bestimmung des Wassergehalts herangezogen werden, da das Wassermolekül aufgrund seines Dipolmomentes IR-aktiv ist. Im mittleren Infrarotbereich MIR ($400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$) werden die Grundswingungen der OH-Valenzbindungen des Wassermoleküls zwischen 3000 und 3700 Wellenzahlen angeregt. Die Peaks können beispielsweise direkt über ein Integrationsverfahren ausgewertet werden. Im Unterschied dazu werden im nahen Infrarot NIR ($12500\text{ - }4000\text{ cm}^{-1}$) die Oberton- und Kombinationsswingungen angeregt, deren Schwingungszustände sich gegenseitig überlagern und daher zu relativ breiten, komplex zu analysierenden Banden führen. Die für die Auswertung nutzbaren Peakmaxima des Wassers können im NIR häufig bei 1450 und 1940 nm (14) (entsprechend 6897 cm^{-1} und 5155 cm^{-1}) lokalisiert werden. NIR-Messsonden werden unter anderem in der Pharma- und Lebensmittelindustrie häufig zur Bestimmung des Wassergehaltes eingesetzt, z.B. um die Endpunkte bei Granulier- oder Trocknungsvorgängen zu verfolgen und Prozesse optimal zu steuern. Die Methode hat jedoch den Nachteil, dass die Messergebnisse nicht direkt, sondern nur mit Hilfe eines statistischen Rechenverfahrens ausgewertet werden können, da sich die breiten Obertonschwingungen von Molekülen gegenseitig überlappen und zu komplexen Spektren führt. Die Identifizierung und Zuordnung einzelner Valenzbindungen ist dadurch erschwert. Aus diesem Grund gestaltet sich auch die Kalibrierung und Etablierung einer Messmethode relativ aufwändig, wodurch das NIR-Messverfahren für zügige Versuche in der pharmazeutischen Entwicklung mit wiederholten Änderungen einer Formulierung bis zur endgültigen Zusammensetzung weniger geeignet scheint. Im

Vergleich dazu lassen sich aus nachfolgend genannten Gründen im MIR mit geringem Zeitaufwand Kalibrierungen und Messungen durchführen. Die Anregung der Grundschwingungen der Moleküle liefert in der Regel schmale Banden, die dezidiert einzelnen Valenzbindungen bzw. Molekülgruppen zugeordnet werden können. Zudem sind die Signale im MIR um ein Vielfaches stärker ausgeprägt als im NIR, sodass kleine Veränderungen, z.B. eine geringfügige Änderung des Wassergehaltes, mit höherer Empfindlichkeit detektiert werden können. Die quantitative Bestimmung erfolgt über einfache Integration der Peakflächen der einzelnen Signale, und bedarf keiner aufwändigen computergestützten Auswertung. Bei einer Änderung der qualitativen oder quantitativen Zusammensetzung einer Entwicklungsformulierung ließe sich daher ohne hohe Zeitverluste eine neue Mess- und Auswertemethode zur Bestimmung des Wassergehalts entwickeln.

5.1.3 Messprinzip der IR-Spektroskopie

Das Messprinzip dieses Verfahrens beruht darauf, dass Valenzbindungen in Molekülen durch eine Strahlungsquelle, hier durch einen Globar im mittleren Infrarotbereich (MIR), zu Streck- und Deformationsschwingungen angeregt werden können. Dies bedeutet, dass die Moleküle vom eingestrahlt Licht mit der Intensität I_0 genau diejenigen Frequenzen ν absorbieren, die den Schwingungsfrequenzen ν ihrer Valenzbindungen entsprechen. Dies entspricht einer Resonanz zwischen dem eingestrahlt Licht und der Eigenschwingung des Moleküls. Strahlung dieser Frequenzen kann deshalb beim Durchtritt durch die Probe absorbiert werden um die Moleküle in einen elektronisch angeregten Zustand zu versetzen. Aufgrund dieser Absorption trifft bei Betrachtung eines Transmissionsspektrums bei diesen Wellenlängen eine geringere Lichtintensität I am Detektor auf. Hierbei gilt folgende Beziehung für die Transmission TR :

$$TR(\tilde{\nu}) = \frac{I(\tilde{\nu})}{I_0(\tilde{\nu})} \quad \text{Formel 5.1}$$

wobei $I(\tilde{\nu})$: Lichtintensität, die nicht von der Probe absorbiert wird und am Detektor ankommt

und $I_0(\tilde{\nu})$: eingestrahlte Lichtintensität von der Strahlungsquelle

Wird die Transmission TR in die Absorption A umgerechnet, so ergibt sich ein logarithmischer Zusammenhang:

$$-\log_{10} TR(\tilde{\nu}) = A(\tilde{\nu}) \quad \text{Formel 5.2}$$

Aus Formel 5.1. ergibt sich die Bedeutung und der maximale Wertebereich der Transmission. $TR=1$ bedeutet, dass nach Durchtritt durch die Probe die volle Intensität I_0 am Detektor beobachtet wird, während $TR=0$ vollständige Absorption bedeutet.

Mit Hilfe des Lambert-Beer'schen Gesetzes lässt sich schließlich zwischen der Lichtabsorption A und der Konzentration c einer Substanz eine mathematische Beziehung

herstellen, die für Absorptionswerte zwischen 0,2 und 0,8 als linear betrachtet werden kann (29).

$$A(\tilde{\nu}) = \varepsilon(\tilde{\nu}) \cdot c \cdot b \quad \text{Formel 5.3}$$

wobei:

- $\varepsilon(\tilde{\nu})$ Absorptionskoeffizient der untersuchten Substanz
- c Konzentration der Substanz
- b Schichtdicke der Substanz

Es werden jedoch nur diejenigen Valenzschwingungen im Spektrum sichtbar, bei denen sich durch die Anregung das elektrische Dipolmoment eines Moleküls verändert. Sie werden auch als IR-aktiv bezeichnet.

Des Weiteren gilt, dass die Eigenfrequenz ν , mit der zwei Atome nach dem idealen Federmodell schwingen, von der reduzierten Masse m_r der beteiligten Atome und der Stärke der Valenzbindung abhängt. Die Bindungsstärke ist im Federmodell mit der Federkonstante k vergleichbar.

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m_r}} \left[\frac{1}{s} \right] \quad \text{Formel 5.4}$$

Werden nun Wassermoleküle in die zu untersuchende Probe eingelagert, so sind im Vergleich zum Spektrum der wasserfreien Probe prinzipiell zwei Veränderungen zu beobachten, die sich anhand der Formel 5.3 und der Formel 5.4 erklären lassen. Zum einen nimmt die Absorption im Bereich der OH-Schwingungen zwischen ~3000 und ~3700 Wellenzahlen zu, da die Konzentration c der Wassermoleküle ansteigt und folglich mehr OH-Valenzbindungen in der Probe zur Anregung vorhanden sind. Zum anderen ist es möglich, dass die Lage einzelner Banden des Probenmoleküls zu niedrigeren Wellenzahlen hin verschoben wird, d.h. für die Anregung dieser Schwingungen weniger Energie erforderlich wird. Bilden sich Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Wassermolekül und elektrophilen Molekülgruppen aus, so verlängern sich die beteiligten Valenzbindungen und die Federkonstante k wird kleiner (29). Anhand Formel 5.4 wird dann ersichtlich, dass mit abnehmendem k auch die Eigenfrequenz ν niedriger wird, folglich die Anregung bei kleineren Wellenzahlen stattfindet.

Die Reflexion ist etwas komplexer als die bisher betrachtete Transmission. Werden dort z.B. Pulverproben oder Proben mit rauen Oberflächen mit Hilfe der Reflexionseinheit untersucht, so wird am Detektor diejenige Lichtintensität I gemessen, die von der Probe nach Vorgängen wie Absorption, Transmission, Refraktion und Streuung überwiegend diffus und zu geringem Anteil auch spiegelnd reflektiert wird. Es gilt:

$$R_b = 1 - A_b - TR_b \quad \text{Formel 5.5}$$

wobei:

- R_b Reflexivität bei definierter Probendicke b
- A_b Absorption dto.
- TR Transmission dto.

Wenn die Probe sehr dick ist ($b \rightarrow \infty$), so findet praktisch keine Transmission mehr statt. Da in diesem Fall TR_b vernachlässigt werden kann, reduziert sich obige Gleichung (Formel 5.5) zu:

$$R_b = 1 - A_b \quad \text{Formel 5.6}$$

Wie Formel 5.6 zeigt, wird nur noch der nicht absorbierte Lichtanteil detektiert und es herrschen bis auf die Geometrie des Messaufbaus ähnliche Verhältnisse wie bei der Transmission. Aus diesem Grund zeigen die Spektren, die in diffuser Reflexion aufgenommen wurden (DR-Spektren), das Aussehen eines Transmissionsspektrums. Um eine quantitative Auswertung durch Integration von Banden durchführen zu können, müssen DR-Spektren zunächst mittels der Kubelka-Munk-Transformation (Formel 5.7) jeweils in absorptionsartige Spektren umgewandelt werden. Diese Formel darf korrekterweise nur dann angewandt werden, wenn die Streuung isotrop erfolgt und der Streulichtanteil der Probe deutlich höher ist als der absorbierte Lichtanteil (119).

$$f[R_\infty(\tilde{\nu})] = \frac{[1 - R_\infty(\tilde{\nu})]^2}{2R_\infty(\tilde{\nu})} = \frac{k_{KM}(\tilde{\nu})}{s_{KM}(\tilde{\nu})} \quad \text{Formel 5.7}$$

wobei:

$R_\infty(\tilde{\nu})$	gemessene Reflexivität einer Probe mit unendlicher Schichtdicke
k_{KM}	Absorptionskoeffizient
s_{KM}	Streukoeffizient

Inwiefern zwischen der Intensität des diffus reflektierten Lichts und der Konzentration einer Substanz eine direkte Proportionalität ähnlich dem Lambert-Beer'schen Gesetz (vgl. Formel 5.3) besteht, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. *Fuller und Griffiths* konnten in ihrer Veröffentlichung (120) eine lineare Abhängigkeit beschreiben, sofern Proben mit einer nicht absorbierenden Matrix wie z.B. KBr stark verdünnt wurden. *Dahm & Dahm* weisen jedoch darauf hin, dass der genaue Zusammenhang zwischen Reflexivität und Probenkonzentration für jede Probe stets neu ermittelt werden muss (121).

5.2 Bestimmung des Wassergehalts

5.2.1 Aufbau der Reflexionseinheit

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Tensor-27 MIR-Spektrometer der Firma Bruker Optik GmbH verwendet, in das speziell für das Labor Pharmazeutische Physik 2 (PP2) eine Klimazelle konzipiert und in das Gerät integriert wurde. Diese Prototyp-Version ist mit zwei verschiedenen Messanordnungen für Transmissions- und Reflexionsmessungen ausgestattet, und kann aufgrund der Klimazelle erstmals hinsichtlich Temperatur- und Feuchtebedingungen eingestellt werden. Ziel des Labors ist es, mit diesem Geräteaufbau möglichst genaue, zeitsparende und leicht durchzuführende Messmethoden zur Wasser-

gehaltsbestimmung an verschiedenen Proben zu etablieren. Da die hohe Genauigkeit feuchteabhängiger Messungen im Transmissionsmodus bereits in einer Diplomarbeit (4) anhand transparenter Folienmaterialien gezeigt werden konnte, war es naheliegend, das Gerät zur Feuchtebestimmung an Tabletten weiter einzusetzen und eine Messmethode für den diffusen Reflexionsmodus zu entwickeln.

Abb. 5.1 zeigt schematisch den Strahlengang in der Reflexionseinheit inklusive der Positionierung von Feuchtezelle und Probenkammer. Der IR-Strahl gelangt vom Globar über das Interferometer mit KBr-Strahlteiler zur Reflexionseinheit (rechter Bildteil), wo er über eine Anordnung von Hohl- und Planspiegeln in einem Winkel von ca. 11° auf die Probe in der Probenkammer auftrifft. Der dort diffus reflektierte Strahl wird anschließend zu einem mit Flüssigstickstoff gekühlten MCT-Detektor (mercury, cadmium, tellur-Detektor) geleitet und das Signal mit Hilfe der integrierten OPUS-Software über eine Fourier-Transformation als Spektrum ausgegeben. Die Probenkammer mit IR-durchlässigem ZnSe-Fenster steht mit der Klimazelle in Verbindung, sodass eine definierte relative Feuchte und Temperatur eingestellt, und Proben im konditionierten Zustand vermessen werden können. Die genaue Funktionsweise der Feuchtegeneration ist in Kapitel 3.1.4 ausführlich erläutert.

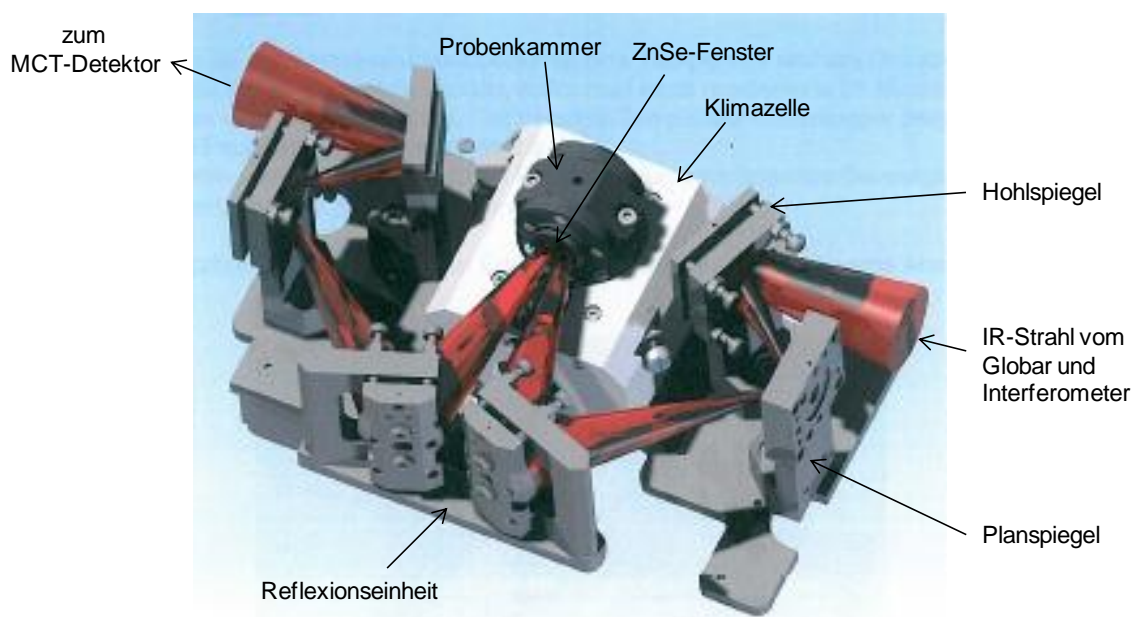


Abb. 5.1 Strahlengang in der Reflexionseinheit des modifizierten IR-Spektrometers mit integrierter Feuchtezelle (Quelle: Bruker Optik GmbH (35))

5.2.2 Messung und Auswertung

Zunächst muss angemerkt werden, dass die Probenkammer bisher ausschließlich dazu genutzt werden konnte, Proben auf bestimmte relative Feuchten vorzukonditionieren. Sämtliche Messungen an sich mussten dann ohne die Kammer durchgeführt werden, da das ZnSe-Fenster selbst den in einem Winkel von 11° auftreffenden IR-Strahl stark spiegelt und die wesentlich lichtschwächere Reflexion der Probe überstrahlt. Derzeit wird nach einer Alternative für das ZnSe-Fenster gesucht, wobei sowohl das Fenster, als auch eine eventuelle Beschichtung feuchteresistent sein müssen und sehr hohe optische Anforderungen erfüllen müssen. Die Auswirkungen der hier gewählten Kompromiss-

lösung, d.h. einer Messung bei offener Kammer, wird im Rahmen der Ergebnisdiskussion erneut aufgegriffen.

Vor oder nach der eigentlichen Probenmessung muss ein Hintergrundspektrum aufgenommen werden, mit dem der gerade vorherrschende Wasser- und CO_2 -Gehalt im Luftvolumen des Geräts aufgezeichnet wird. Dazu wird schwarzer Fotokarton, der sämtliches Licht absorbiert und daher praktisch kein IR-Signal liefert, mit der glatten Seite zum IR-Strahl im Probenhalter fixiert (s. Abb. 5.2) und anschließend an der vorgesehenen Stelle im Strahlengang positioniert. Sofern eine Pulverprobe gemessen werden soll, muss das Hintergrundspektrum zwingenderweise in der Pulverzelle (s. Abb. 5.3) aufgenommen werden, da diese zum Strahlengang hin mit einem Bariumfluorid (BaF_2)-Fenster verschlossen ist. Für die Aufnahme wird der Fotokarton mit seiner glatten Seite auf das Fenster gelegt und von hinten mit dem Stempel fixiert. Auf diese Weise werden die spektrale Information des BaF_2 -Fensters sowie die darauf zurückzuführenden Störsignale im Hintergrundspektrum berücksichtigt. Das Hintergrund- oder Referenzspektrum wird als sogenanntes reference single channel-Spektrum (RSC-Spektrum) automatisch in der Auswertesoftware (OPUS) hinterlegt.

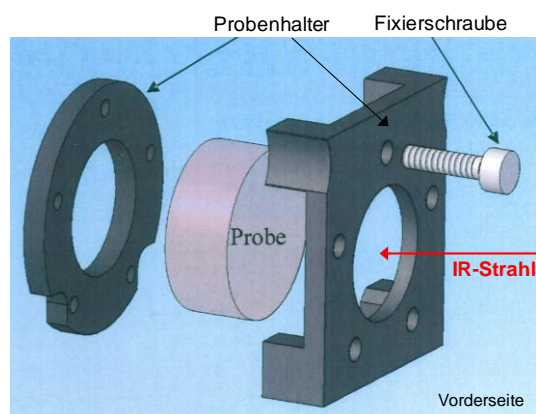


Abb. 5.2 Probenhalter für Tabletten (122)

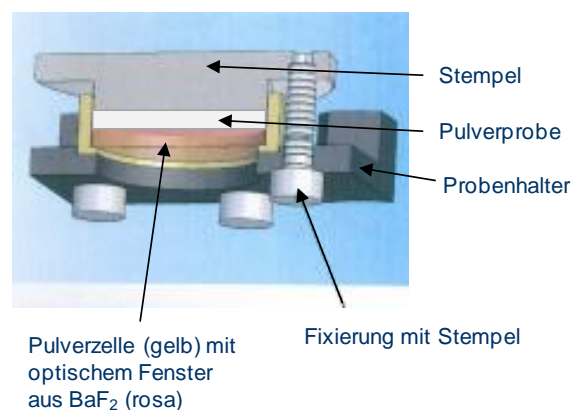


Abb. 5.3 Probenhalter für Pulver (122)

Die zu untersuchende Probe wird möglichst mit denselben Geräteeinstellungen gemessen wie der Hintergrund. Wird für die Messung eine Probe verwendet, die in der Feuchtezelle konditioniert wurde, muss das Gehäuse mit dem ZnSe -Fenster (s. Abb. 5.1) aus oben beschriebenen Gründen unmittelbar vor der Messung abgenommen werden. Daher ist das Untersuchungsmaterial während des Messzeitraums von ungefähr 7-8 min (Dreifachbestimmung) der vorherrschenden Laboratmosphäre ausgesetzt. Eine dadurch einsetzende Umkonditionierung der Probe ist derzeit noch nicht vermeidbar, und ist insbesondere bei sehr trockenen bzw. sehr feuchten Proben als Basislinienverschiebung im Spektrum beobachtbar, da aufgrund der geringen Eindringtiefe des IR-Strahls im mittleren Infrarot nur eine hauchdünne Substanzschicht an der Oberfläche der Probe erfasst wird. Das aufgezeichnete Probenspektrum wird als sample single channel-Spektrum (SSC-Spektrum) gespeichert. Das Ergebnisspektrum wird durch die Software automatisch als Division des Probenspektrums durch das Referenzspektrum (SSC : RSC) ausgegeben, wodurch die Information des Hintergrundes rechnerisch entfernt wird.

Bei der Durchführung von Messungen mit der Reflexionseinheit ist es naheliegend, das resultierende Ergebnis auch in Form eines Reflexionsspektrums anzeigen zu lassen. In diesem Fall kann für die weitere Auswertung mit Hilfe der Gerätesoftware leicht eine Umwandlung in ein absorptionsartiges Kubelka-Munk-Spektrum vorgenommen werden. Von Seiten des Herstellers (Fa. Bruker) wird jedoch empfohlen, von der Apparatur direkt ein Absorptionsspektrum ausgeben zu lassen, da auf diese Weise keine Information durch einen mathematischen Zwischenschritt verloren geht. Sämtliche Algorithmen zur Berechnung der Absorptionswerte aus dem diffusen Reflexionssignal bzw. zur Umrechnung des Reflexionsspektrums in ein Kubelka-Munk-Spektrum unterliegen jedoch der Geheimhaltung des Herstellers. Beim Vergleich der beiden Auswertungsmethoden wurde festgestellt, dass das direkt vom Gerät ausgegebene Absorptionsspektrum nicht mit dem transformierten Kubelka-Munk-Spektrum identisch ist. In diesem Fall muss auf die fachliche Empfehlung des Herstellers zurückgegriffen und vertraut werden, sodass für alle durchgeführten Messungen das Ergebnisspektrum direkt als Absorptionsspektrum ausgegeben wurde. Umrechnungsfehler, die auf den hinterlegten Rechenalgorithmus zurückzuführen sind, würden sich jedoch in den hier durchgeführten Auswertungen ohnehin nicht niederschlagen, da keine Absolutwerte interessieren, sondern jeweils die Veränderung der unterschiedlich feuchten Proben in Relation zum trockenen Produkt.

5.3 Ergebnisdiskussion

5.3.1 MIR-Messung an Crospovidon-Tabletten

Die ersten feuchteabhängigen Messungen mit der Reflexionseinheit im IR-Spektrometer wurden an verpresstem Crospovidon durchgeführt. Reines Crospovidon besitzt eine hohe Sorptionskapazität (vgl. Sorptionsisotherme in Abb. 4.14), sodass davon ausgegangen wurde, dass sich eine Veränderung des Wassergehalts eindeutig im Spektrum verfolgen lassen würde. Aus diesem Grund wurde die Substanz ausgewählt, erste Messmethoden zur Bestimmung des Wassergehalts im diffusen Reflexionsmodus zu entwickeln. Die Wahl fiel zudem auf tablettiertes Crospovidon, da so auf die Verwendung der Pulverzelle (s. Abb. 5.3) verzichtet werden kann, die mit ihrem optischen Fenster möglicherweise Störsignale liefern könnte. Des Weiteren muss nicht mehr darauf geachtet werden, wie stark das lose Pulver durch den Stempelndruck verdichtet wird, da dieser Aspekt ebenfalls das Messergebnis beeinflusst.

Die in Abb. 5.4 gezeigten Spektren stammen von einer Crospovidontablette, die in der Feuchtezelle schrittweise konditioniert, jedoch wegen des spiegelnden ZnSe-Fensters ohne Probenkammer gemessen wurde. Die Abdeckung wurde kurz vor Start der Messung abgenommen.

In der Graphik können mehrere Abschnitte identifiziert werden, in denen der Einfluss der ansteigenden relativen Feuchte deutlich sichtbar wird. Es handelt sich hierbei um den Bereich der OH-Schwingungen zwischen 3100 und 3700 cm^{-1} , um die Peakgruppe der CH-Schwingungen zwischen 2700 und 3100 cm^{-1} , um den Bereich der CC-Doppelbindungen und des CO_2 -Peaks zwischen 2100 und 2400 cm^{-1} , sowie um den Carbonylpeak bei ca. 1700 Wellenzahlen. Die genannten Abschnitte des Spektrums sollen im Folgenden näher betrachtet und dabei die feuchteabhängigen Veränderungen diskutiert werden.

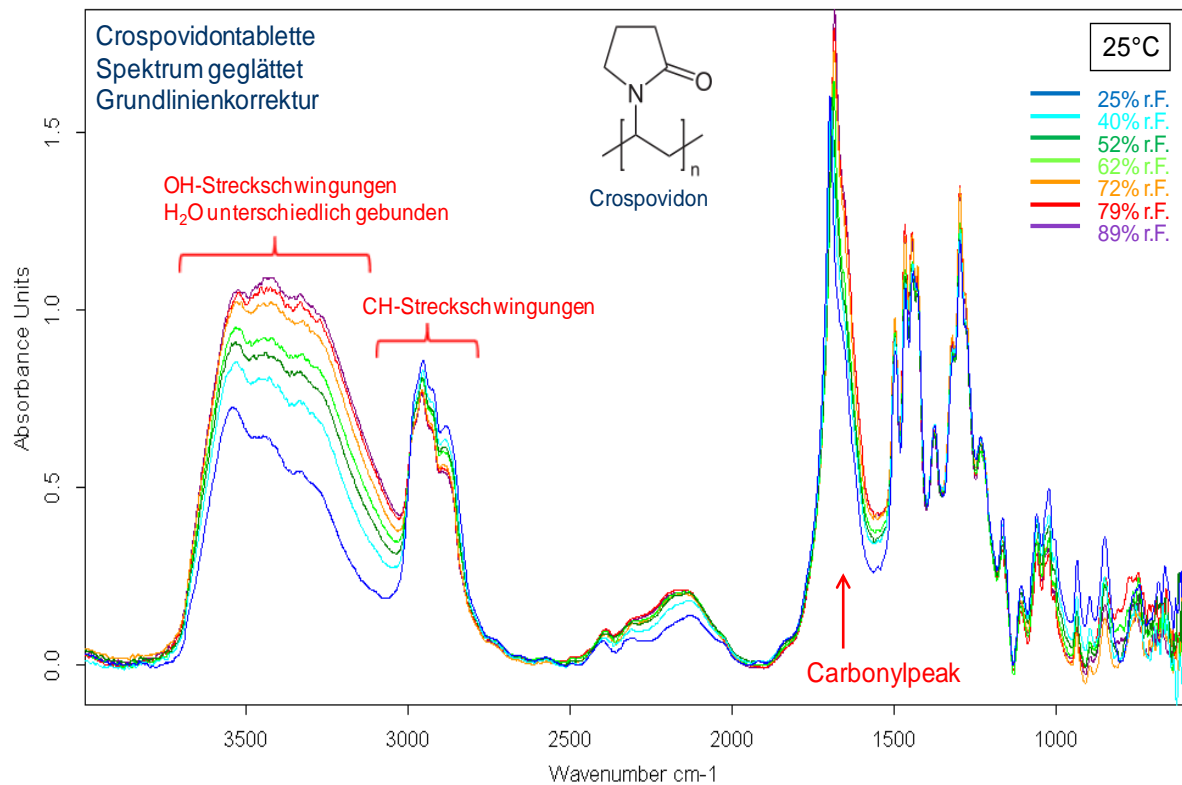


Abb. 5.4 Veränderung des Spektrums einer Crospovidon-Tablette durch Feuchteeinwirkung. Insbesondere bei den OH- und CH-Schwingungen, sowie im Bereich des Carbonylpeaks wird eine deutliche Feuchteabhängigkeit erkennbar.

Die Bandengruppe der OH- Schwingungen ist in einem relativ breiten Bereich zwischen 3100 und 3700 cm⁻¹ zu finden und untergliedert sich in mehrere einzelne Peakstrukturen (Banden). Die unterschiedlichen Anregungsenergien kommen dadurch zustande, dass die OH-Bindungen der Wassermoleküle erstens symmetrisch oder asymmetrisch schwingen können, und zweitens unterschiedliche Wechselwirkungen mit Crospovidon bzw. anderen Wassermolekülen eingehen können. Mit zunehmender relativer Feuchte wird das Signal der übereinandergelagerten OH-Peaks rein qualitativ betrachtet größer, was aufgrund des steigenden Wasseranteils im Material auch zu erwarten ist. Des Weiteren ist erkennbar, dass der hochenergetische Teilpeak bei ca. 3300 cm⁻¹ im Vergleich zum niederenergetischen Teilpeak bei ca. 3600 cm⁻¹ mit zunehmender Feuchte stärker zunimmt. Während bei 25% r.F./ 25°C ein deutlicher Intensitätsunterschied zwischen den beiden genannten Peaks festzustellen ist, nivellieren sie sich allmählich bis zum Erreichen sehr hoher Feuchten von 89% r.F./ 25°C. Dies lässt sich so interpretieren, dass mit zunehmendem Wassergehalt in der Crospovidon-Tabletten vermehrt Wassermoleküle vorliegen, die sich leichter anregen lassen. Möglicherweise spielt hier die zunehmende Zahl an Wasserstoffbrücken je Wassermolekül eine Rolle, wodurch die Bindungsenergien abgeschwächt werden und somit eine tendenziell geringere Anregungsenergie ausreichend wird.

Ein weiterer feuchteabhängiger Bereich wird zwischen ~2700 und 3100 Wellenzahlen erkennbar, welcher prinzipiell der Gruppe der symmetrischen und asymmetrischen CH-Streckschwingungen zuzuordnen ist. Allerdings überlappen die OH-Streckschwingungen sehr stark mit der CH-Peakgruppe, erkennbar an der fehlenden Grundlinientrennung und der geringeren Steigung auf der linken Seite des lokalen Minimums bei etwa 3100 cm⁻¹.

Dies bedeutet jedoch, dass ein gewisser (unstrukturierter) Anteil des Signals zwischen 2700 und 3100 cm^{-1} auch auf die Anregung von OH-Schwingungen zurückzuführen ist. Der Anteil der bei diesen Wellenzahlen angeregten OH-Bindungen nimmt offensichtlich mit steigender relativer Feuchte zu, da auch im lokalen Minimum bei ca. 3100 cm^{-1} die Absorption mit der Feuchte kontinuierlich ansteigt. Bei Auswertung der Fläche der CH-Peakgruppe muss dieser Aspekt berücksichtigt werden.

Eine weitere Bande, die auf die variierende relative Feuchte reagiert, ist im Bereich zwischen 2100 und 2400 cm^{-1} zu finden. Allerdings wächst deren Fläche nur im unteren Feuchtebereich bis ca. 50-60% r.F./ 25°C an, bei einem Wechsel zu noch höheren Feuchten sind jedoch keine Veränderungen mehr erkennbar. Bei diesen Wellenzahlen werden u.a. Doppelbindungen zwischen zwei C-Atomen angeregt, die in diesem Fall z.B. auf die Vinylgruppe nicht polymerisierter Monomere zurückgeführt werden könnte. In diesem Bereich liegt jedoch auch der CO_2 - Peak und damit ein möglicher äußerer Einfluss, der bei der Division durch das Hintergrundspektrum nicht völlig kompensiert wurde. Da bei der momentanen Messanordnung die Apparatur noch geöffnet werden muss, um den Fotokarton (Hintergrundmessung) gegen die Probe auszutauschen, kann sich der CO_2 - Gehalt im Messraum des IR-Spektrometers verändern. Aus diesem Grund und wegen ihrer schwachen Struktur wurde die Bande zwischen 2100 und 2400 cm^{-1} in den Auswertungen nicht weiter verfolgt.

Darüberhinaus wird auch eine Verschiebung des ausgeprägten Carbonylpeaks bei ca. 1700 Wellenzahlen erkennbar. Er verschiebt sich bei ansteigender relativer Feuchte zu niedrigeren Wellenzahlen, kann also leichter angeregt werden. Dies deutet darauf hin, dass Wasserstoffbrückenbindungen direkt mit der Carbonylgruppe selbst oder auch mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoffatom ausgebildet werden. Dadurch verändern sich die Bindungslängen und die Ladungsverteilung im delokalisierten π -Elektronensystem zwischen Stickstoff und Carbonylgruppe, was in einer geringeren Anregungsenergie resultiert. Eine genauere Auswertung und Diskussion hierzu erfolgt anhand der Graphiken Abb. 5.8 bis Abb. 5.12.

Allgemein ist anzumerken, dass in der weiteren Auswertung die oben erwähnten breiten Bandengruppen der jeweiligen Valenzbindungen bzw. Molekülgruppen in ihrer Gesamtheit betrachtet werden. Eine Aufschlüsselung der darunterliegenden komplexen Peakstruktur in Einzelpeaks, die mit Hilfe der integrierten Auswertesoftware durchgeführt werden könnte, erfolgt in diesem Fall nicht. Von Interesse ist hier der Gesamtgehalt an sorbiertem Wasser, unabhängig davon, in welcher Weise die Wassermoleküle in der Probe gebunden sind, d.h. welche Anregungsenergie erforderlich ist. Dementsprechend wird zur Bestimmung des Wassergehaltes die gesamte Fläche unter der Hüllkurve der OH-Peakgruppe ausgewertet. Bei Angabe des Bandenanfangs und -endes berechnet die integrierte Software hierzu automatisch das Flächenintegral mit Angabe der Flächeneinheiten als Endergebnis. Bei anderen Signalgruppen im Spektrum, deren Intensität durch den ansteigenden Wasseranteil in der Probe ebenfalls einer Beeinflussung unterliegt, kann dieselbe Auswertemethode angewandt werden.

In Abb. 5.5 werden die Peaks der OH- und CH-Schwingungen aus Abb. 5.4 in Abhängigkeit von der relativen Feuchte bei einer Messtemperatur von 25°C nach detaillierterer Auswertung dargestellt. Bei der Gruppe der OH-Schwingungen (schwarz) wurde dazu zwischen dem Peakansatz bei ca. 3700 cm^{-1} und dem lokalen Minimum bei etwa 3100 cm^{-1} mit Hilfe des Auswerteprogramms eine neue Grundlinie gezogen und dadurch der darüberliegende Flächeninhalt berechnet. Bei der CH-Peakgruppe (blau)

wurde analog verfahren und der Flächeninhalt zwischen dem eben genannten lokalen Minimum und $\sim 2700 \text{ cm}^{-1}$ ermittelt.

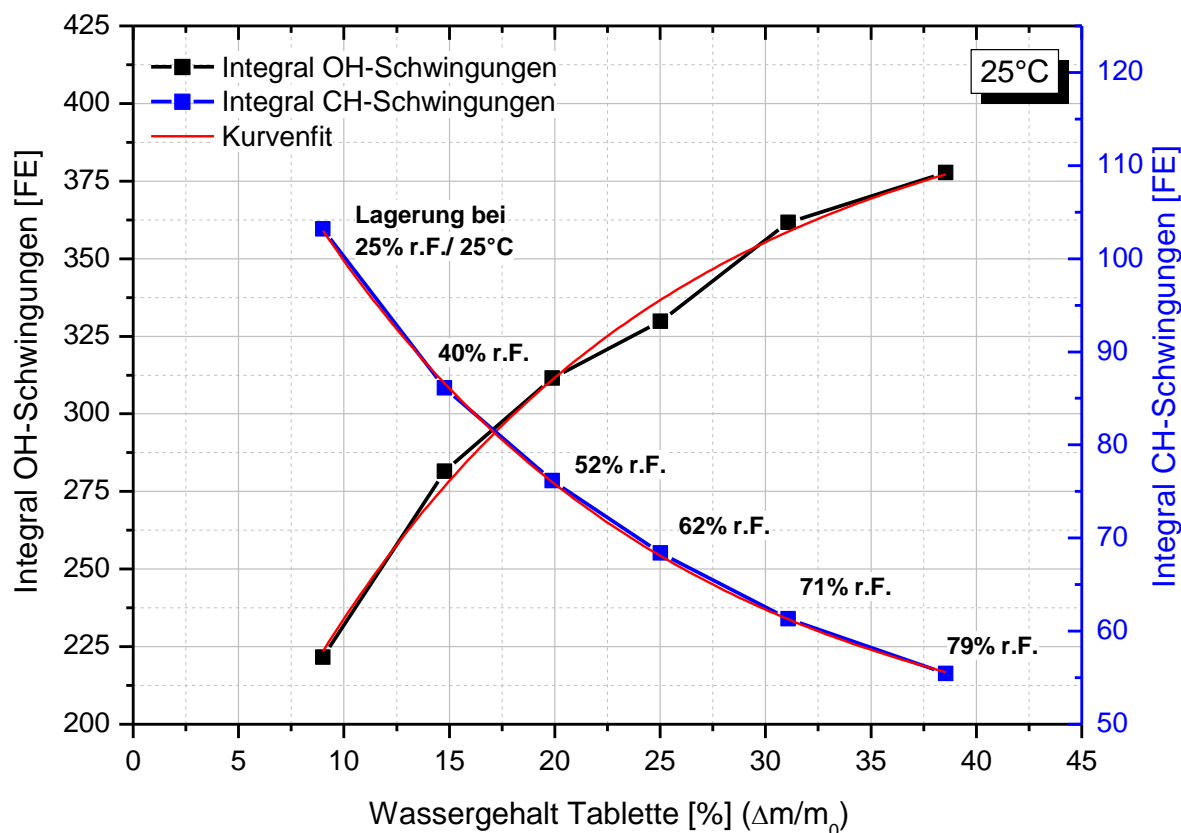


Abb. 5.5 Integrale über die Peaks der OH- und CH-Schwingungen in Abhängigkeit des Wassergehalts in der Crospovidon-Tablette. Zu Vergleichszwecken mit Abb. 5.4 ist bei den einzelnen Datenpunkten zusätzlich die entsprechende Lagerfeuchte bei 25°C mit angegeben. Während die Signalstärke des OH-Peaks (schwarze Kurve) mit steigendem Wassergehalt bzw. steigender rel. Feuchte sublinear um etwa 150 Flächeneinheiten zunimmt, sinkt die IR-Aktivität der CH-Bindungen (blaue Kurve) mit steigender Feuchte um etwa 50 Flächeneinheiten ab.

Wie bereits vermutet, nimmt die Peakfläche der OH-Schwingungen (linke y-Achse) mit ansteigender Feuchtesorption der Crospovidon-Tablette um ca. 150 Flächeneinheiten zu, da sich die Anzahl der vorliegenden OH-Bindungen durch das eingelagerte Wasser erhöht. Die Graphik zeigt jedoch, dass sich im vorgestellten Beispiel keine lineare Abhängigkeit zwischen dem Flächenintegral und dem Wassergehalt in der Tablette ergibt, sondern mit zunehmender Feuchte nur noch eine sublineare Zunahme erfolgt. Dies ist umso bemerkenswerter, da oberhalb einer Feuchte von ca. 60% r.F./ 25°C die Feuchtesorption bei Crospovidon in einen exponentiell ansteigenden Verlauf übergeht (vgl. Abb. 4.14). Damit einhergehend wäre eher ein verstärkter Anstieg des Flächenintegrals unter der Bande zu erwarten. Die Intensität der IR-Bande ist jedoch nicht nur proportional zur Anzahl der beteiligten Molekülschwingungen, sondern zugleich auch zum Quadrat der Dipolmomentsänderung (102), sodass *beide* Effekte ihren Beitrag zur Intensität des Signals leisten. Der beobachtete sublineare Anstieg des Signals bei hohen Feuchten kann folglich nur auf eine verringerte Dipolmomentsänderung bei hoher Feuchte zurückzuführen sein. Diese Situation ist dann möglich, wenn sich mit zunehmender

Wassereinlagerung in Crospovidon auch die Bindungs- und Wechselwirkungskräfte bei den OH-Gruppen des Wassers verändern. Bei niedrigen relativen Feuchten ist zunächst davon auszugehen, dass vereinzelte Wassermoleküle in der Polymermatrix vorliegen und Wasserstoffbrückenbindungen zu Crospovidonmolekülen ausbilden. Effekte wie z.B. Dipolmomentsveränderungen, die aus der Wechselwirkung zwischen direkt benachbarten Molekülen resultieren, werden in der Physik auch als sogenannte „Nahfeld“-Effekte bezeichnet. Gleichzeitig üben jedoch weiter entfernte Crospovidon-Moleküle ohne direkten Kontakt zu einem einzelnen Wassermolekül ebenfalls Einfluss aus, und bestimmen die räumlich betrachtete Ladungsverteilung im gesamten Untersuchungsobjekt mit. Derartige Auswirkungen werden unter dem Begriff „Fernfeld“-Effekte zusammengefasst. Wird nun vermehrt Wasser in die Crospovidonstruktur eingelagert, so ist im Vergleich zu trockenen Lagerbedingungen ein verändertes Nah- und Fernfeld für ein bestimmtes Wassermolekül wahrscheinlich, resultierend in einer veränderten Dipolmomentsänderung bei Anregung der Probe durch IR-Strahlung. Dies wiederum spiegelt sich in der Intensität des IR-Signals wieder, und kann unter entsprechenden Umständen beispielsweise zu einer Abschwächung der Intensität bei hohen relativen Feuchten führen.

Beim zweiten betrachteten Schwingungsbereich in Abb. 5.5, den symmetrischen und asymmetrischen CH-Streckschwingungen, nimmt das Flächenintegral auf der rechten y-Achse (blau) zwischen 2700 und 3100 cm^{-1} mit steigender Feuchte um ca. 50 Flächeneinheiten ab. Dies war ebenfalls nicht zu erwarten, da die Zahl der CH-Bindungen gleich bleibt. Insgesamt sind zwei Effekte denkbar, die hier für eine Erklärung herangezogen werden können. Zum einen kann sich das Dipolmoment der CH-Bindungen ändern, wenn sich die Ladungen aufgrund der ansteigenden Zahl von Wasserstoffbrückenbindungen anders verteilen. Zum anderen werden die Streckschwingungen der OH-Bindungen mit steigender Feuchte zunehmend im Wellenlängenbereich der CH-Schwingungen angeregt, erkennbar an der sich zu niedrigeren Wellenzahlen verschiebenden Flanke zwischen 3000 und 3100 cm^{-1} .

Die auffällige IR-Aktivität der OH- und CH-Banden bei hohen Feuchten wirft die Frage auf, ob diese beiden beobachteten Effekte möglicherweise in Zusammenhang stehen. Dazu werden die exponentiellen Kurvenanpassungen aus Abb. 5.5 (rot) jeweils bis 0% und 100% Wassergehalt extrapoliert, und die resultierenden Kurven durch den jeweils erhaltenen Maximalwert bei 100% r.F. dividiert. Die damit auf den Wert „eins“ normierten Graphen für das OH-Flächenintegral (schwarz) und das CH-Flächenintegral (blau) sind in Abb. 5.6 dargestellt. Das Krümmungsverhalten der beiden Graphen lässt bereits vermuten, dass zwischen den auf „eins“ normierten Flächen der OH-Schwingungen und der CH-Schwingungen eine umgekehrte Proportionalität besteht. Durch Aufsummierung der blauen und schwarzen Kurve resultiert in etwa eine Gerade (rot), die diese Überlegung bestätigt. Das Ergebnis ist ein wichtiger Hinweis darauf, dass die beiden Peakgruppen in gegenseitiger Abhängigkeit voneinander auf das ansteigende Feuchteangebot reagieren. Gleichzeitig untermauert es die Vermutung, dass eine mit ansteigender Feuchte geringer werdende Dipolmomentsänderung als Ursache für die sich abflachende Kurve der OH-Schwingungen (trotz effektiv ansteigender Zahl an Wassermolekülen) und der abfallenden Kurve der CH-Schwingungen (trotz gleichbleibender Zahl an CH-Valenzbindungen) herangezogen werden kann. Auf diese Weise ist es möglich, die zunächst unerwartete IR-Aktivität der beiden genannten Schwingungsgruppen nachzuvollziehen.

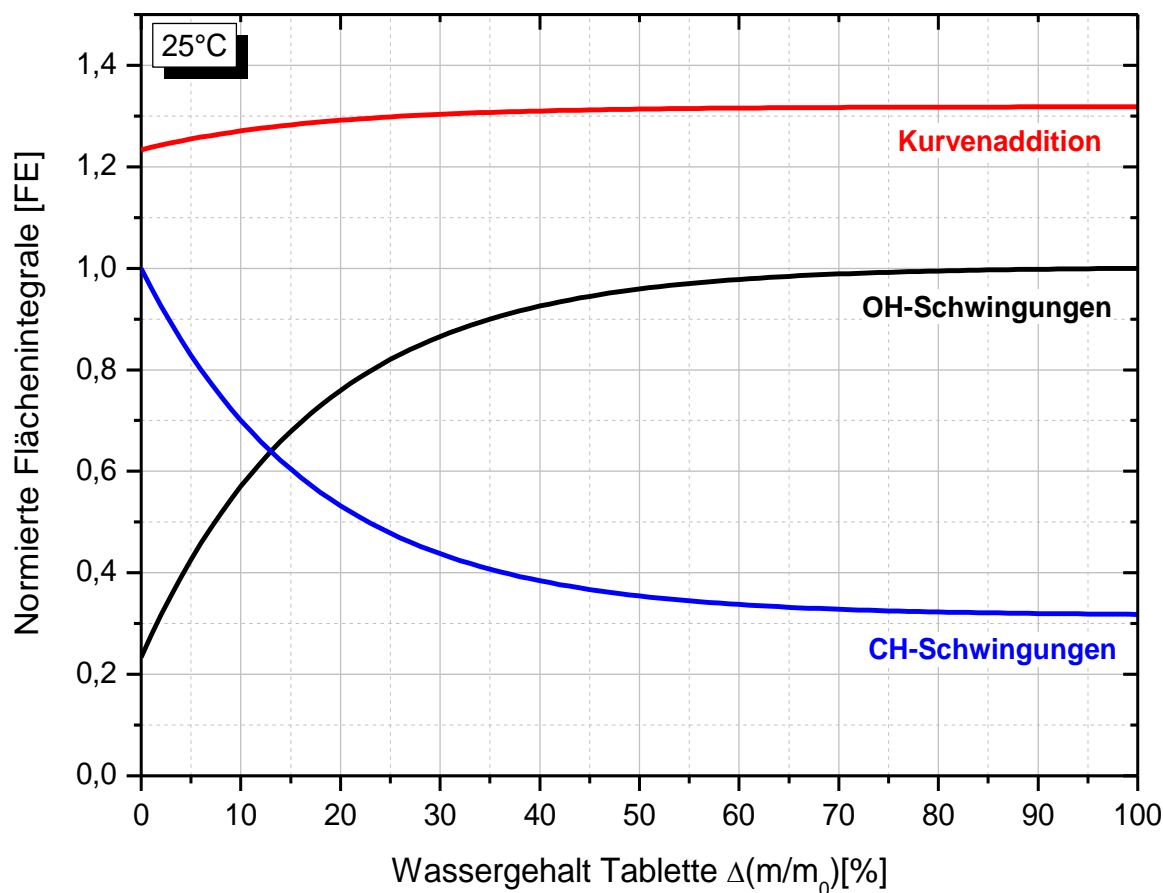


Abb. 5.6 Normierung der Flächenintegrale der OH- und CH-Schwingungen mit anschließender Addition der Kurven (rot). Da bei deren Aufsummierung (mit Ausnahme der Anfangswerte) im Prinzip stets dasselbe Ergebnis resultiert, stehen die Schwingungen in proportionaler Abhängigkeit zueinander. In dem Maße, in dem die normierte Fläche des OH-Peaks zunimmt, verringert sich umgekehrt die Fläche des CH-Peaks.

Als eine weitere Möglichkeit zur Auswertung des zunehmenden Wassergehalts in den Crospovidontabletten wurde die Option überprüft, das Peakmaximum-Minimum-Verhältnis bei rund 3000 cm^{-1} in Abb. 5.4 zu bestimmen. Dazu wird eine Differenz zwischen Absorptionswerten gebildet, nämlich zwischen dem Absorptionsmaximum der CH-Schwingungsgruppe bei $\sim 2960\text{ cm}^{-1}$ und dem lokalen Minimum bei $\sim 3080\text{ cm}^{-1}$. Das Ergebnis der Differenzbildung ist auf der y-Achse in Abb. 5.7 in Abhängigkeit des Wassergehalts der Tablette aufgetragen. Mit steigender Feuchte verringert sich der Unterschied zwischen dem gewählten Peakmaximum und -minimum, da die OH-Peakgruppe mit zunehmender Feuchte an Absorptionsintensität gewinnt, während gleichzeitig die Signalstärke der CH-Gruppe abnimmt. Die Tatsache, dass die aus der Auswertung resultierende Kurve stetig ist und einen ein-eindeutigen Zusammenhang zwischen Peakdifferenz und Wassergehalt aufweist, zeigt, dass eine solche Option der schnellen semiquantitativen Wasserbestimmung prinzipiell möglich und sogar ausbaubar zur produktionsbegleitenden Qualitätssicherung wäre. Allerdings ist sie sehr produktspezifisch, und angesichts des Entwicklungsaufwandes (Genauigkeit, Geräteinflüsse) wäre eine einfachere und generellere Methode wünschenswert.

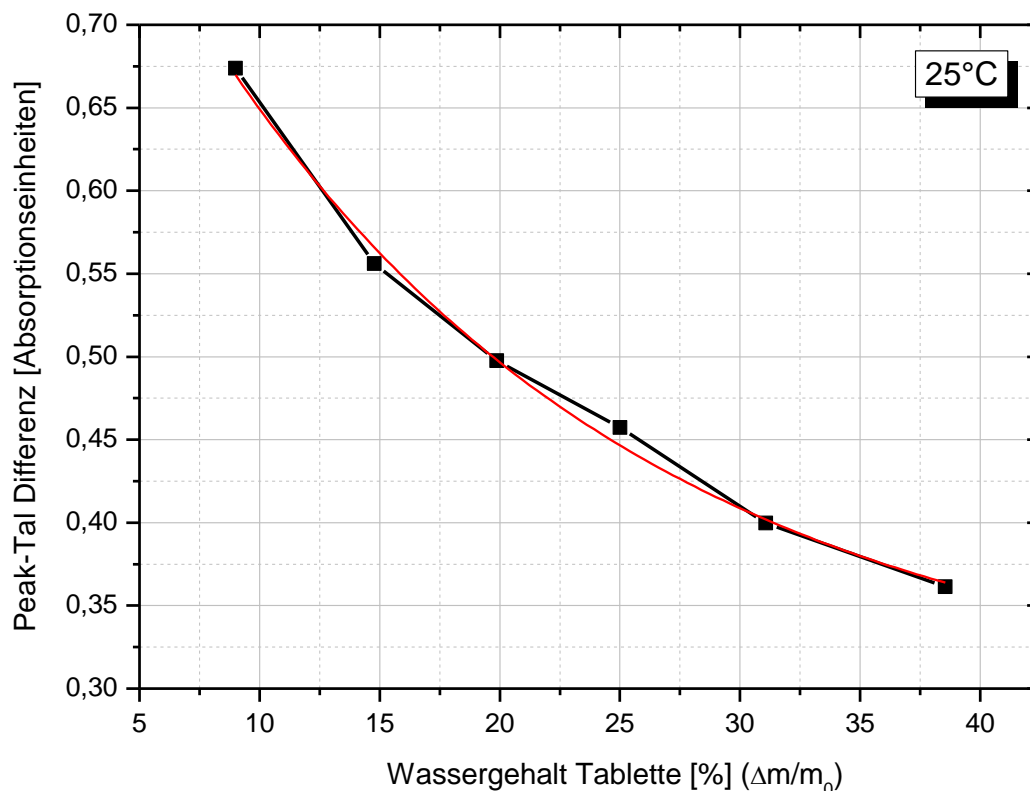


Abb. 5.7 Auftragung der Peak-Tal-Differenz zwischen 2960 und 3080 Wellenzahlen (vgl. Abb. 5.4), die mit steigendem Wassergehalt in der Crospovidon-Tablette abnimmt.

Im Folgenden wird eine weitere Option zur Feuchtebestimmung aufgegriffen, die nicht wie bisher auf Intensitätsänderungen, sondern auf Peakverschiebungen beruht. Bei der Crospovidon-Tablette wird beobachtet, dass der Carbonylpeak bei ca. 1700 cm^{-1} in Abhängigkeit der relativen Feuchte wandert (s. Abb. 5.4). Da die Verschiebung unabhängig von der Absorptionsintensität und den Einflüssen des Gerätes bzw. des Messaufbaus selbst erfolgt, kann davon ausgegangen werden, dass hier robustere und zuverlässigere Messergebnisse erzeugt werden als bei der Bildung von Flächenintegralen. In Abb. 5.8 ist speziell der Bereich der Carbonylbande vergrößert dargestellt. Die einzelnen Spektren sind auf eine willkürliche Absorptionsintensität normiert, um die relative Verschiebung in Abhängigkeit der Konditionierungsfeuchte besser vergleichen zu können. Wie aus der Graphik zu entnehmen ist, verlagert sich das Peakmaximum mit ansteigendem Wassergehalt zu kleineren Wellenzahlen und damit zu geringeren Anregungsenergien. Wie bereits weiter oben diskutiert, könnte hierfür eine Dipolmomentsänderung des Nah- und Fernfeldes eine entscheidende Rolle spielen, die auf dem ansteigenden Wassergehalt in der Probe zurückzuführen ist. Leider kann in den bisherigen Messungen selbst bei starker Vergrößerung der Spektren die exakte Lage des Maximums wegen Schwankungen im Kurvenverlauf nicht ganz eindeutig bestimmt werden. Aus diesem Grund wird die erste Ableitung des Kurvenverlaufs zur weiteren Auswertung herangezogen.

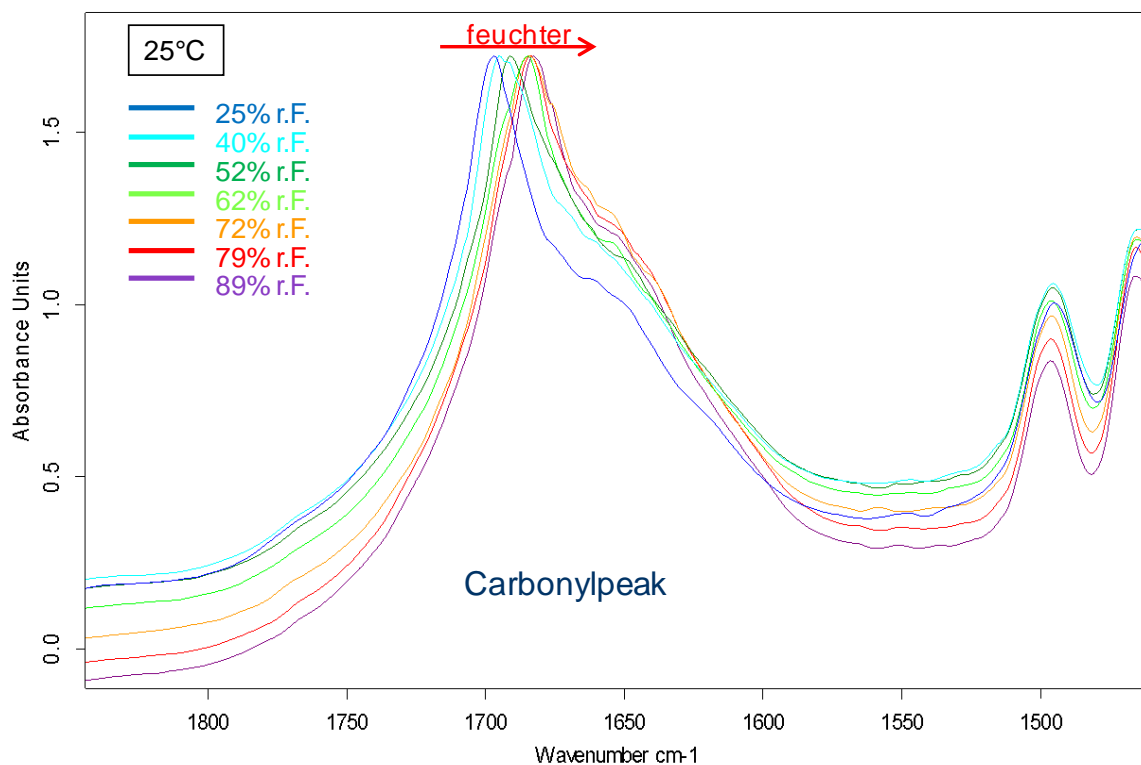


Abb. 5.8 Verschiebung des Carbonylpeaks der Crospovidon-Tablette zu kleineren Wellenzahlen bei ansteigender relativer Feuchte.

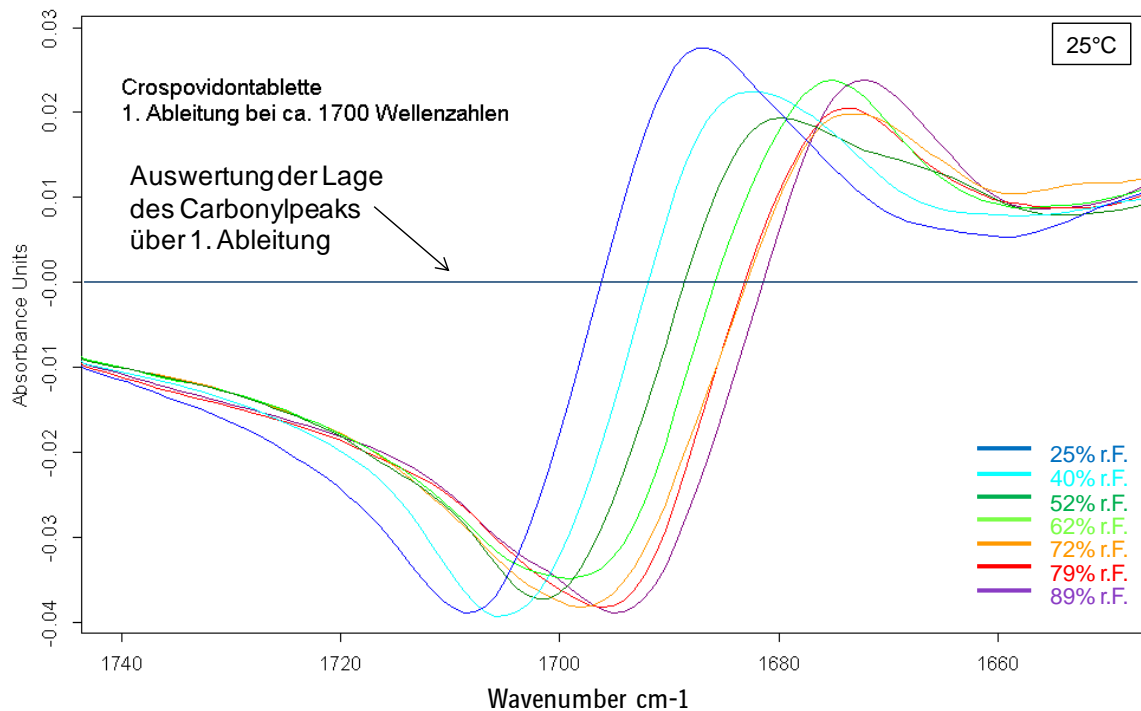


Abb. 5.9 Erste Ableitung des Carbonylpeaks der Crospovidon-Tablette bei ca. 1700 cm-1. Die Verschiebung zu niedrigeren Anregungsenergien bei ansteigender relativer Feuchte wird bei dieser Auswertemethode eindeutig erkennbar und eignet sich daher sehr gut zur Bestimmung der Lage des Carbonylpeaks.

Abb. 5.9 zeigt die differenzierten Spektren aus Abb. 5.8 im Bereich des Carbonylpeaks bei $\sim 1700 \text{ cm}^{-1}$. Da ein Extremum genau bei der Wellenzahl liegt, bei der die erste Ableitungsfunktion den Wert null annimmt, kann die Wanderung der Peakposition eindeutig anhand des Schnittpunkts mit der Nulllinie (schwarz) beobachtet werden. Im Vergleich zur Darstellung in Abb. 5.8 wird die exakte Lage des Peakmaximums klar erkennbar.

Wird nun die Wellenzahl, bei der die erste Ableitungsfunktion aus Abb. 5.9 jeweils den Wert null annimmt, gegen die gemessene relative Feuchte aufgetragen, so kann die gegenseitige Abhängigkeit der beiden Parameter voneinander als funktioneller Zusammenhang beschrieben werden. Dieser ist in Abb. 5.10 graphisch dargestellt.

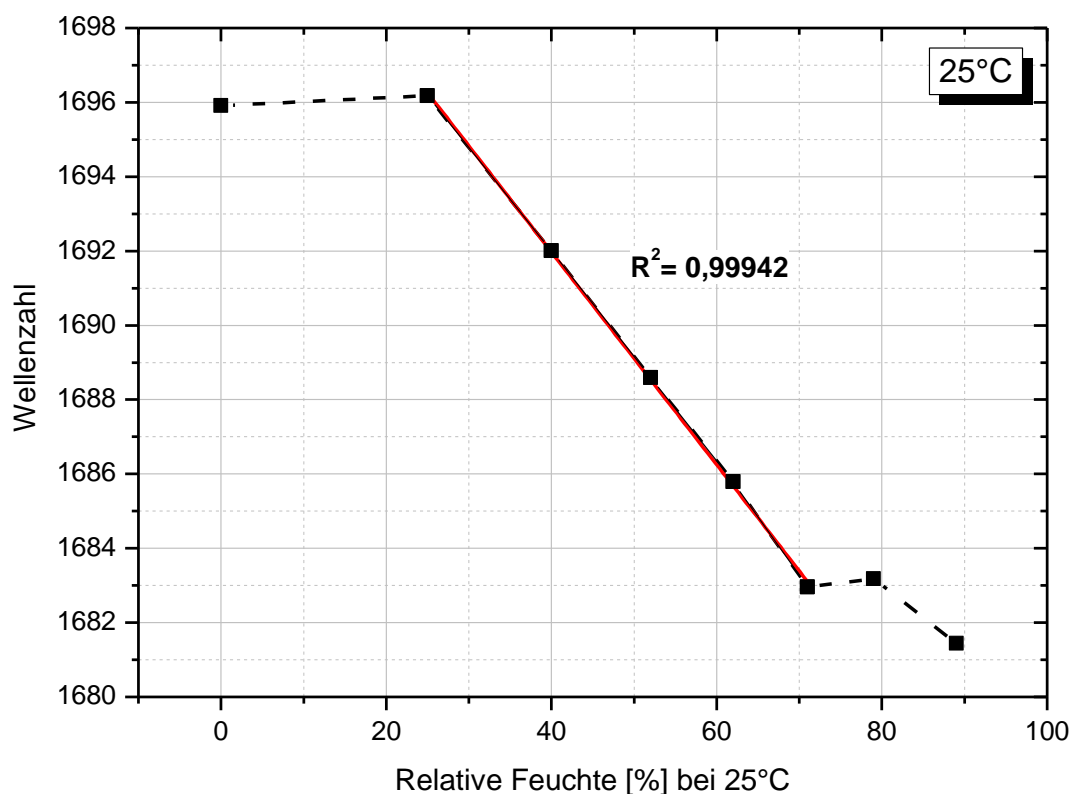


Abb. 5.10 Wird die Lage des Carbonylpeaks gegen die relative Feuchte aufgetragen, so ergibt sich für den Bereich zwischen 20 und 71% r.F./ 25°C eine sehr gute lineare Abhängigkeit. Die Punkte, die über gestrichelte Linien verbunden sind, können aufgrund der Messmethode im IR-Spektrometer nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Wie aus Abb. 5.10 zu entnehmen ist, verschiebt sich die Lage des Carbonylpeaks im Bereich zwischen $\sim 25\%$ r.F. und $\sim 71\%$ r.F./ 25°C linear mit der ansteigenden relativen Feuchte um 13 cm^{-1} zu geringeren Wellenlängen. Bei 25% r.F./ 25°C wird die Carbonylbande bei etwa 1696 cm^{-1} zum Schwingen angeregt, während dies bei höheren relativen Feuchten um 70% r.F./ 25°C bereits bei 1683 cm^{-1} der Fall ist. Die Messergebnisse sehr trockener und sehr feuchter Proben, die entweder in der Glovebox auf $\sim 0,5\%$ r.F./ 25°C getrocknet wurden, oder aber sehr hohen Konditionierungsfeuchten von $> 70\%$ r.F./ 25°C ausgesetzt waren, sind in der Graphik mit gestrichelten Linien verbunden. Es wird vermutet, dass diese Messwerte mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht korrekt sind, da aus weiter oben erläuterten Gründen die Feuchtezelle während der Messung abgenommen werden muss, und daher eine einsetzende Umkonditionierung der

Proben mit grenzlagiger Feuchte im derzeitigen provisorischen Messaufbau unvermeidlich ist. Die Proben sind demzufolge für einige Minuten dem Laborklima ausgesetzt, das sich bei einer konstanten Temperatur von 23°C zwischen relativen Feuchten von $40 \pm 10\%$ r.F. bewegt. Aus der Sorptionskinetik des Crospovidonpresslings in einer DVS-Messung ist zu entnehmen, dass der Zerfallsbeschleuniger innerhalb kürzester Zeit auf eine Änderung der Umgebungsfeuchte reagiert. Da Sorptions- oder Desorptionsvorgänge zunächst an den Oberflächen eines Materials beginnen, wo auch die IR-Messung stattfindet, ist insbesondere bei hohen anliegenden Feuchtegradienten eine Verfälschung von Messergebnissen derzeit nicht zu vermeiden. Beispielsweise war bei verschiedenen IR-Messungen an trockenen Proben aus der Glovebox wiederholt zu beobachten, dass sie dieselben Werte liefern wie diejenigen Proben, welche in der Feuchtezelle in etwa auf Raumfeuchte konditioniert wurden. Aus diesem Grund werden diese Ergebnisse aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Gleiches gilt für die sehr feucht konditionierten Proben ($> 70\%$ r.F./ 25°C), die an der Oberfläche rasch Wasser desorbieren, so dass diesen Messwerten keine korrekte relative Feuchte zugeordnet werden kann. Wird die Auswertung der Ergebnisse auf den Feuchtebereich zwischen ~ 25 und $\sim 70\%$ r.F./ 25°C beschränkt, so ergibt sich in Abb. 5.10 eine lineare Korrelation mit $R^2 = 0,99942$. Dies bedeutet folglich, dass sich der Carbonylpeak im eben erwähnten Feuchtebereich für die Erstellung einer Kalibriergerade und damit für schnelle und hinreichend genaue Feuchtemessungen sehr gut eignet.

Ziel der Messungen ist es letztendlich, den Wassergehalt in den untersuchten Crospovidontabletten zu bestimmen. Dazu muss zwischen der in Abb. 5.10 erstellten Kalibriergeraden in Abhängigkeit der relativen Feuchte und der Sorptionskapazität der Probe eine Korrelation hergestellt werden. Dies erfolgt mit Hilfe einer der direkten Methoden zur Bestimmung des Wassergehalts, die in Kapitel 2.1.4 ausführlich erläutert wurden. Von den dort genannten Möglichkeiten empfiehlt sich insbesondere die DVS-Messung, da hier die Feuchtesorption mit hoher Genauigkeit von bis zu $1 \mu\text{g}$ über die Zeit hinweg beobachtet werden kann. Anhand der Sorptionsisotherme kann schließlich die Wassermenge im Produkt genau bestimmt werden.

Als weitere graphische Auswertungsvariante bietet sich auch die Möglichkeit an, die Lage des Carbonylpeaks (s. Abb. 5.9) direkt gegen den Wassergehalt in der Probe aufzutragen, welcher z.B. mit Hilfe einer DVS-Messung bestimmt wurde. Diese Darstellungsmethode ist in Abb. 5.11 gewählt. In diesem Fall wurde zu jeder eingestellten Messfeuchte am IR-Spektrometer die dazugehörige Sorptionskapazität des Crospovidonpresslings aus der DVS-Sorptionsisotherme entnommen. Der höchste Wert von 89% r.F./ 25°C konnte jedoch nicht umgerechnet werden, da die DVS-Messung nicht bis zu dieser hohen Feuchte durchgeführt worden war. Aus diesem Grund ist dieser Datenpunkt in Abb. 5.11 nicht dargestellt. Ansonsten wurden die gestrichelt Werte aus Abb. 5.10 unverändert übernommen.

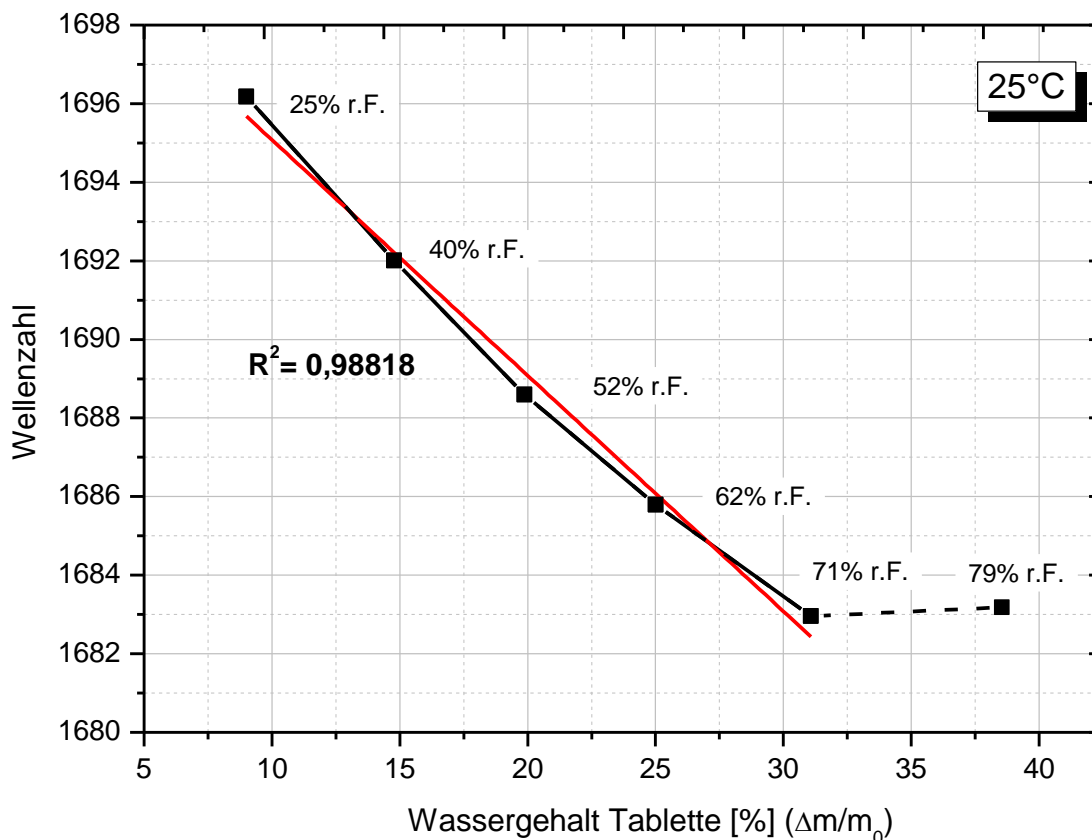


Abb. 5.11 Auftragung der Lage des Carbonylpeaks gegen den Wassergehalt in der Crespovidon-tablette. Im Vergleich zu Abb. 5.10 zeigt sich bei dieser Art der Auftragung ein leicht gekrümmter Verlauf.

Wie die Graphik zeigt, liegt bei der Auftragung gegen den Wassergehalt keine exakte lineare Abhängigkeit mehr vor. Sie ist höchstens für einen Feuchteanteil von ~8,5 bis ~20% gültig, entsprechend einer relativen Feuchte von ~25 bis 52% r.F./ 25°C. Zu höheren Wassergehalten nimmt die Gerade einen sublinearen Verlauf an. Dies bedeutet, dass das Signal der Carbonylgruppe im Crespovidon nicht proportional zur Feuchte in der Probe korreliert, sondern der ansteigende Wassergehalt einen immer geringeren Effekt bezüglich der Verschiebung des Peaks zu niedrigeren Wellenzahlen hin bewirkt.

Dennoch ist Abb. 5.11 im Vergleich zu Abb. 5.10 als die aussagekräftigere Variante zu bewerten, da das IR-Signal entscheidend durch die tatsächlich aufgenommene Wassermenge und den daraus resultierenden Interaktionen mit den Produktmolekülen beeinflusst wird. Aufgrund der direkten Korrelation zwischen dem IR-Signal und dem Feuchtegehalt in der Probe kann aus der Graphik leicht die Information entnommen werden, wie stark sich der sorbierte Wasseranteil auf entsprechende Gruppenschwingungen auswirkt. Der in Abb. 5.11 gezeigte Kurvenverlauf ist für Wassergehalte zwischen ~8 und 31% (m/m_0) in der Tablette stetig und weist eine eindeutige Abhängigkeit von der Feuchte auf. Daher ist es möglich, die Lage der Carbonylgruppe als schnelle und hinreichend genaue Methode zur Wassergehaltsbestimmung heranzuziehen.

5.3.2 Messung von Mehrkomponentensystemen

Neben den Crespovidonpresslingen wurden zusätzlich die selbst hergestellten Trockenkompakttabletten im IR-Spektrometer untersucht. Dabei sollte überprüft

werden, ob auch bei Mehrkomponentengemischen mit geringerer Sorptionskapazität eine eindeutige feuchteabhängige Veränderung in den Spektren mitverfolgt werden kann. Während Crospovidon bei 70% r.F./ 25°C rund 27% (m/m₀) Feuchtigkeit sorbiert (vgl. Abb. 4.14), so nimmt die Trockenkompakttablette lediglich 1/6 dieser Wassermenge auf, nämlich 4,5% ($\Delta m/m_0$), vgl. auch Abb. 4.2.

Die zur Messung verwendeten Trockenkompakttablets wurden jeweils zunächst in der Glovebox getrocknet und in der Feuchtechamber des IR-Spektrometers zu höheren relativen Feuchten umkonditioniert. Als Anhaltspunkt für die benötigte Konditionierungszeit dienten DVS-Messungen. In diesem Fall wurde jedoch nicht vollständig bis zur Massenkonstanz konditioniert, da hierfür mehrere Tage erforderlich gewesen wären. Da sich die Oberfläche des Produktes recht schnell an die Umgebungsfeuchte in der Konditionierungszelle anpasst und der IR-Strahl lediglich die obersten Schichten der Probe erfasst, wurde eine Mindestkonditionierungszeit von 9-10 Stunden festgelegt. Eine Messfeuchte zwischen ~36 und ~42% r.F./ 25°C wurde bewusst vermieden, da im Bereich um den Phasenübergang besonders lange Equilibrierungszeiten aus den DVS-Messungen bekannt waren.

Das Ergebnis der feuchteabhängigen IR-Messungen an Trockenkompakttablets ist in Abb. 5.12 gezeigt.

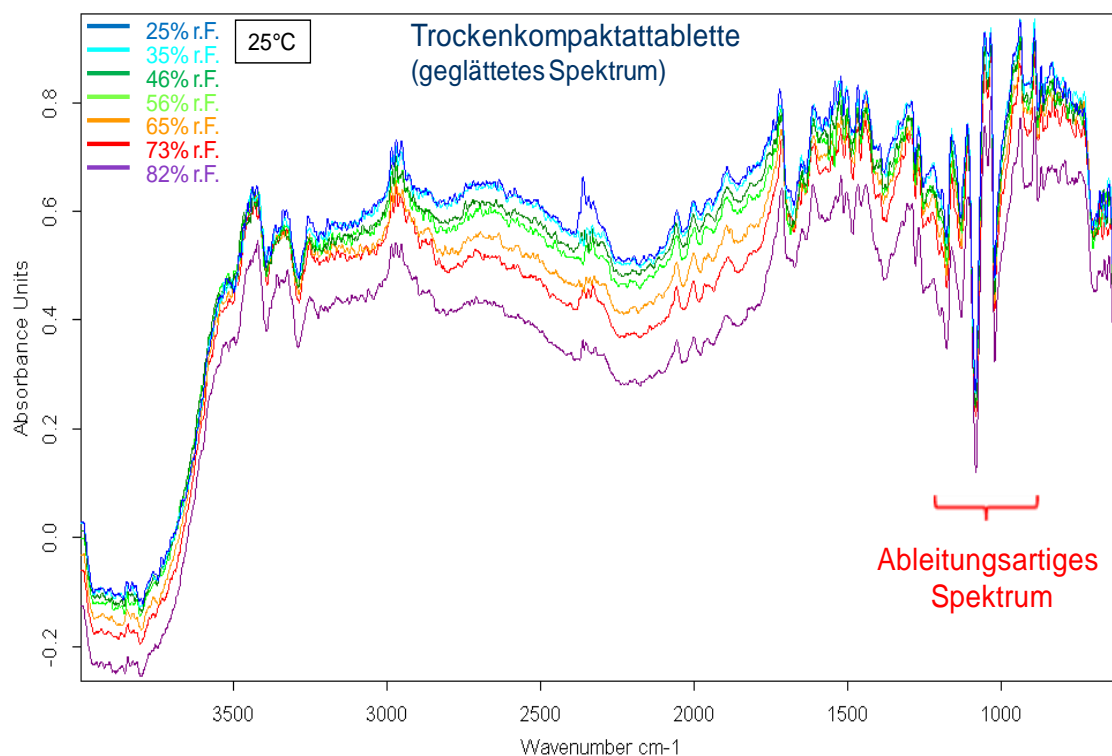


Abb. 5.12 Verschiebung der Spektren einer Trockenkompakttablette in Abhängigkeit der relativen Feuchte bei 25°C.

In der abgebildeten Graphik ist bei ansteigender relativer Feuchte eine deutliche Verschiebung der Basislinie der einzelnen Spektren hin zu niedrigeren Absorptionen festzustellen. Dies trifft auf den gesamten Bereich des Spektrums zwischen 4000 und 600 cm⁻¹ zu. Demzufolge ist bei den Tabletten eine Untergrundabsorption vorhanden, die dazu beiträgt, dass die Grundlinie des jeweiligen Spektrums nicht zum Nullwert zurückkehrt, sondern bei höheren Absorptionen verbleibt. Die Subtraktion eines definierten Untergrundes bzw. eine Basislinienkorrektur ist jedoch aufgrund ableitungsähnlicher

Spektrenanteile im Bereich zwischen 1200 und 900 cm^{-1} (s. Kennzeichnung in Abb. 5.12) nicht möglich. Derartige Signaleigenschaften sind darauf zurückzuführen, dass eine zu hohe Konzentration an IR-aktiven Substanzen vorliegt (123). Werden IR-Signale konzentrierter Proben, die im Messmodus der diffusen Reflexion aufgenommen wurden, mit Hilfe der geräteinternen Software umgewandelt und als Absorptionsspektrum dargestellt, so resultieren die in Abb. 5.12 dargestellten differenzialartigen Peaks. Dies könnte durch Verdünnung der Probe umgangen werden, wozu die Tabletten gemörsert und das Tablettenpulver in einem gewissen Verhältnis mit Magnesiumoxid oder Calciumfluorid gemischt werden müsste (123). Eine Zerstörung der Probe soll jedoch bei der Entwicklung einer Messmethode nicht in Betracht gezogen werden, da die Tablette in ihrer Gesamtheit auf ihren Feuchtegehalt hin untersucht werden soll.

Da bei der Trockenkompakttablette im gesamten Spektrum zwischen 4000 und 600 cm^{-1} keine eindeutige feuchteabhängige Peakverschiebung zu identifizieren ist, deren Auswertung unabhängig von einem Flächenintegral mit Grundlinienkorrektur durchgeführt werden kann, muss auf andere spektreninternen Bezugspunkte zurückgegriffen werden. Das Spektrum aus Abb. 5.12 wurde beispielsweise auf den Carbonylpeak bei ca. 1700 cm^{-1} normiert, und die direkt angrenzenden Spektrenabschnitte zwischen ca. 2100 und 1600 cm^{-1} in Abb. 5.13 dargestellt.

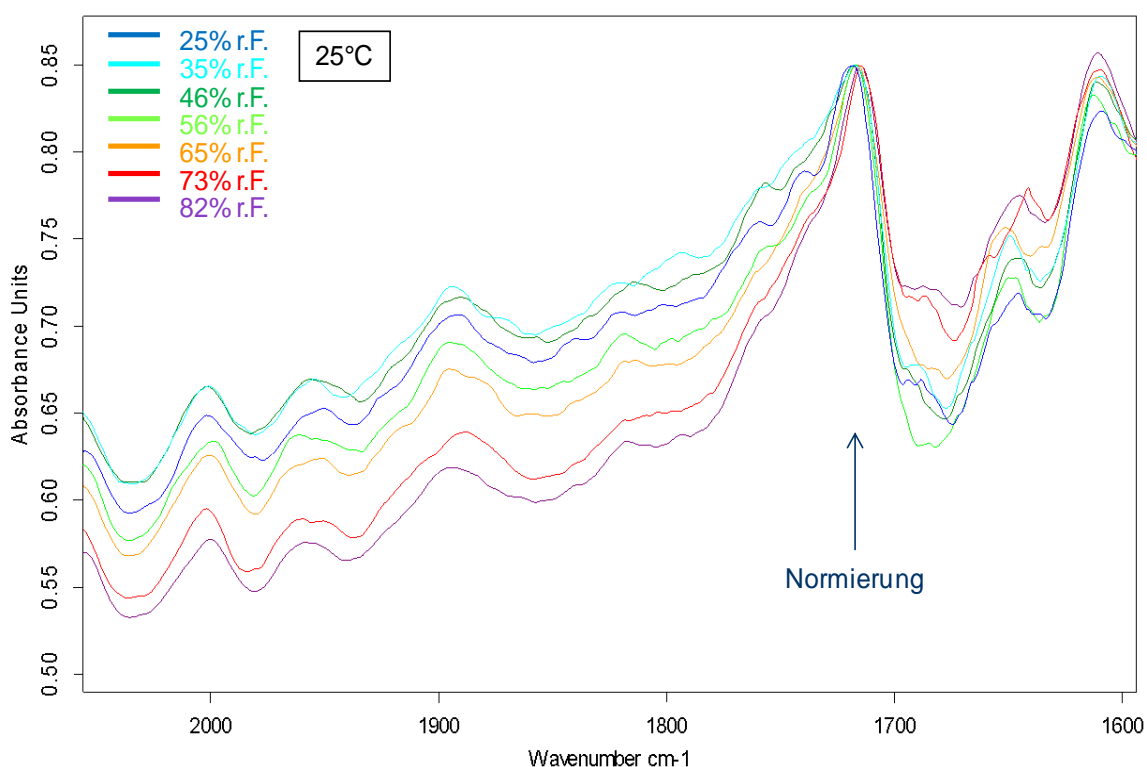


Abb. 5.13 Normierung der Spektren einer Trockenkompakttablette auf den Carbonylpeak bei ca. 1720 cm^{-1} . Die Graphik zeigt eine deutliche Veränderung in Abhängigkeit von der relativen Feuchte.

Wie aus der Graphik zu entnehmen ist, nehmen die Spektren der verschieden feucht konditionierten Tabletten ausgehend von der Peaknormierung unterschiedliche Absorptionswerte an. Das Signal des Produktes für eine relative Feuchte von 82% r.F./ 25°C zeigt einen sehr viel steileren Anstieg ab 1800 cm^{-1} als das Signal für eine niedrige Feuchte von 25% r.F./ 25°C . Zur Auswertung bietet sich daher die Differenzbildung von

Absorptionswerten zwischen dem normierten Peak bei 1700 Wellenzahlen und einem Referenzpeak an. In diesem Fall kann beispielsweise das lokale Maximum bei ca. 1900 cm^{-1} oder auch bei 2000 cm^{-1} in Abb. 5.13 herangezogen werden. Die Absorptionsdifferenz zwischen den genannten Peaks nimmt mit steigender relativer Feuchte zu, da die Spektren der verschieden feucht konditionierten Tabletten eine stetige Abfolge bilden, mit Ausnahme des Spektrums bei 25% r.F./ 25°C . Dieses Ergebnis könnte, wie bereits weiter oben diskutiert wurde, auf die vorherrschende Raumfeuchte im Labor zurückzuführen sein, sodass die Tablette zum Zeitpunkt der Messung an ihrer Oberfläche nicht mehr die ursprüngliche Konditionierungsfeuchte aufwies, sondern sich bereits auf die Umgebungsfeuchte von hier ca. 50% r.F./ 25°C equilibriert hatte. Grundsätzlich wäre jedoch mit dieser Auswertemethode eine feuchteabhängige Kalibrierung für diese Substanz und damit nach Optimierung von Geräteinflüssen eine quantitative Feuchtebestimmung möglich.

Im Trockenkompaktatsspektrum (s. Abb. 5.12) können im Bereich der Gerüstschwingungen bei ca. 1200 cm^{-1} ebenfalls Abschnitte identifiziert werden, die sich in Abhängigkeit der relativen Feuchte verändern. In Abb. 5.14 ist der Bereich zwischen 1250 und 1000 cm^{-1} vergrößert dargestellt. Durch die Normierung auf das lokale Maximum bei ca. 1100 cm^{-1} wird erkennbar, dass die Spektren aufgrund der Wasseraufnahme nicht deckungsgleich verlaufen. Sie unterscheiden sich mit steigendem Abstand zum Normierungspeak und liegen bei ca. 1000 , 1150 und 1200 cm^{-1} relativ gut in der Abfolge ihrer Konditionierungsfeuchten vor. Der in Abb. 5.14 gezeigte Spektrenabschnitt ist zwar für eine Feuchtekalibrierung eher ungeeignet, da sich die einzelnen Spektren zu geringfügig voneinander unterscheiden, jedoch weisen die Ergebnisse nach, dass auch im Bereich der Gerüstschwingungen eine feuchteabhängige IR-Aktivität prinzipiell messbar ist.



Abb. 5.14 Spektren der Trockenkompatatstablette im Bereich von 1100 Wellenzahlen.

5.4 Optimierungsansätze bei der feuchteabhängigen Infrarot-Messung

Das Ziel dieser ersten Versuche war, bei Messungen in diffuser Reflexion in Kombination mit der Feuchtezelle auswertbare Spektren zu erhalten, sowie feuchteabhängige Veränderungen im Material detektieren und auswerten zu können.

Die oben diskutierten Ergebnisse zeigen, dass eine Wassergehaltsbestimmung im mittleren Infrarot mit Hilfe der speziell angefertigten Messapparatur prinzipiell umsetzbar ist und entsprechendes Potential in sich birgt. Trotz des sich noch im der Entwicklung befindlichen Messverfahrens konnten insbesondere bei den Einkomponentensystemen bereits Ergebnisse mit teils sehr hoher Linearität erhalten werden. Sie wären daher auch für eine Kalibrierung des Wassergehalts in der Probe gut geeignet. Am Beispiel von Crospovidon konnte bereits gezeigt werden, dass eine Bestimmung des Wassergehalts über sehr unterschiedliche Methoden möglich ist, etwa über eine Auswertung der Peakflächen per Integrationsverfahren, über eine Peakverschiebung in Abhängigkeit der Wellenzahl, oder auch über eine Differenzbildung von Absorptionswerten. Welche Auswertoption zu favorisieren ist und das bestmögliche Ergebnis liefert, wird bei jeder untersuchten Probe individuell zu identifizierten sein.

Im Laufe der Messungen ergaben sich vielfältige Ideen, die Messverfahren zur Wassergehaltsbestimmung im diffusen Reflexionsmodus am IR-Spektrometer mit speziell konstruierter Klimazelle weiter zu verbessern. Nach Optimierung der Apparatur und der Auswertemethoden werden Ergebnisse mit höherer Reproduzierbarkeit, Genauigkeit, sowie verbesserter Linearität über einen größeren Feuchtebereich erwartet. Im nachfolgenden Textabschnitt werden die identifizierten Optimierungsmöglichkeiten näher erläutert.

Die Probenkammer mit dem ZnSe-Fenster muss dahingehend verbessert werden, dass sie auch während der Messung eingesetzt, und dadurch die gewählte Konditionierungsfeuchte der Probe aufrechterhalten werden kann. Dazu müssen optische Fenster mit weniger spiegelnden Eigenschaften realisiert werden, wofür IR-durchlässige Materialien wie Calciumfluorid oder Bariumfluorid in Frage kämen. Alternativ könnten auch Folienmaterialien eingesetzt werden, die in dem für die Probenmessung relevanten Wellenlängenbereich selbst keine Absorption aufweisen (123). Kann die Probe aufgrund des verbesserten Fenstermaterials auch während der Messung in der Feuchtezelle verbleiben, so sind genauere Feuchtespektren insbesondere bei extremen Feuchtebedingungen zu erwarten. Im Hinblick auf die Datenauswertung kann das Spektrum bei ~0%-Feuchte dann als zuverlässiges Bezugsspektrum herangezogen werden. Bei einer Division der Feuchtspektren durch das dazugehörige Trockenspektrum sollten besonders diejenigen Veränderungen in der Probe deutlich hervortreten, die durch die Einwirkung von Wasserdampf verursacht wurden. Eine derartige Datenauswertung war bisher nicht möglich, da trockene Proben bei typischer Laboratmosphäre in der Regel sehr rasch Wassermoleküle an ihrer Oberfläche adsorbieren, wodurch die Messung verfälscht wird.

Bezüglich der Auswertung von Spektren muss zunächst darauf geachtet und sichergestellt werden, dass typische Tablettenvariationen, die ebenfalls zu Schwankungen in den Spektren führen, nicht fälschlicherweise einem veränderten Wassergehalt zugeordnet werden. Dies gilt insbesondere für Mehrkomponentensysteme wie z.B. für die Trockenkompaktattabletten, da hier vermutlich aufgrund einer leicht unterschiedlichen

Komponentenverteilung an der Tablettenoberfläche die Spektren einzelner Tablette variieren werden. Dieser Einfluss könnte beispielsweise durch Mittelung mehrerer Tablettenpektren derselben Konditionierungsfeuchte minimiert werden.

Generell muss für die Kalibrierung und die Bestimmung des Feuchtegehalts in den Proben noch eine optimierte Spektrenvorbereitung gefunden werden. Möglich wären hierfür verschiedene Vorgehensweisen, wie z.B. eine Division durch das 0%-Feuchtepektrum der Probe, mit der insbesondere Veränderungen aufgrund eines veränderten Feuchteangebotes deutlich herausgearbeitet werden können. Darüberhinaus wären verschiedene Glättungsmethoden und Möglichkeiten zur Grundlinienkorrektur denkbar, oder auch die Anwendung von Ableitungen erster oder zweiter Ordnung, um die Lage von Peakmaxima oder Wendepunkten eindeutig bestimmen zu können. Sofern geeignete, feuchtesensible Peaks identifiziert sind, könnte auch die Hüllkurve/Bande in Einzelpeaks aufgelöst werden, um die Feuchteabhängigkeit ganz bestimmter Schwingung präziser nachverfolgen zu können. Zu prüfen wäre außerdem, welche Kombination an Spektrenbearbeitungsmethoden die geeignetste Vorbereitung für die anschließende Auswertung des Wassergehalts darstellt, ohne jedoch dabei relevante Informationen zu eliminieren.

Eine Herausforderung bei der Spektrenauswertung stellt der Umgang mit ableitungsartigen Bereiche dar, da in diesen Abschnitten praktisch keine Grundlinienkorrektur durchgeführt werden kann, welche jedoch für eine Flächenberechnung mittels Gerätesoftware unbedingt erforderlich ist. Denkbar wäre, in solchen Fällen alternative Auswertemethoden anzuwenden, die bereits im vorhergehenden Kapitel diskutiert wurden, beispielsweise die Bildung von Absorptionsdifferenzen oder die Verschiebung einzelner Feuchtesignale in Abhängigkeit der Wellenzahl.

Die Entwicklung von Messmethoden bei Pulverproben wurde im Rahmen der Arbeit nicht weiter verfolgt, da hier insbesondere durch die beiden optischen Fenster störende Effekte auftraten. Hier ist es erforderlich, entweder durch ein verbessertes Messverfahren, optimierte IR-durchlässige Fenstermaterialien oder die Entwicklung spezieller Auswertemethoden derartige Effekte aus den Messungen zu eliminieren. Darüberhinaus wird speziell bei Pulvern das Aussehen der Spektren entscheidend durch die Korngrößenverteilung und durch die Packungsdichte des losen Materials beeinflusst. Dies könnte durch eine Kalibrierung kompensiert werden, welche variierende Partikelgrößen und den Anpressdruck des Stempels der Pulvermesszelle (s. Abb. 5.3) mit berücksichtigt.

6 Zusammenfassung

Ziel der Dissertation war es, chemische und vor allem auch physikalische Produktparameter und Stabilitätseigenschaften einer primärverpackten festen Darreichungsform erstmals ausschließlich mit Hilfe des SynPD-Rechenmodells vorherzusagen. Der Fokus des Pilotprojektes lag hierbei insbesondere auf der Erweiterung des SynPD-Konzepts auf die Vorausberechnung von Bruchkraft, Zerfall und Dissolution, auf der direkten Identifizierung der geeignetsten maßgeschneiderten Verpackungskonfiguration für das Produkt vor Start einer Stabilitätsstudie, und damit auch auf der Identifizierung von wirtschaftlichen Vorteilen im Vergleich zu bisherigen Herangehensweisen bei der Stabilitätseinlagerung. Darüberhinaus sollte eine Gegenüberstellung des SynPD-Konzeptes und des DOE-Ansatzes durchgeführt werden, mit dem Ziel, die jeweilige Eignung der beiden Methoden bei komplexen Fragestellungen mit vielfältigen Einflussvariablen zu bewerten und die langfristigen Vorteile des SynPD-Ansatzes herauszuarbeiten.

Die Disstertation wurde parallel zu einem BI-internen Entwicklungsprojekt einer Tablettenformulierung durchgeführt, welche zwei Wirkstoffe, üblich verwendete Hilfsstoffe sowie den Stabilisator L-Arginin enthält. Die Bestandteile werden zunächst per Trockenkompaktierung granuliert und anschließend zu Filmpillen verpresst. Diese Tabletten bildeten jedoch aus bis dahin unbekanntem Gründen innerhalb eines Tages bei Offenlagerung unter typischem Laborklima Risse aus, und waren somit für die geplanten Offenlagerungsversuche nach dem SynPD-Konzept ungeeignet.

Im pharmazeutisch-technologischen Teil der Dissertation (Teil I) sollten daher die Ursachen für die Rissbildung untersucht, und eine Lösung zur Behebung der beschriebenen Tabletteneigenschaften gefunden werden. Mit Tablettier- und Einlagerungsversuchen anhand von Tablettiergut unterschiedlicher Zusammensetzung konnte sehr schnell L-Arginin als auslösender Bestandteil für die mechanische Instabilität identifiziert, und die Grenzfeuchte für auftretende Instabilität auf 38 - 40 r.F. bei 23-25°C eingegrenzt werden. Durch kombinatorische Auswertung von DVS- und XRPD-Messungen gelang es zusätzlich, einen durch Hydratbildung ausgelösten strukturellen Phasenübergang mit Vergrößerung der Kristalleinheitszelle bei L-Arginin als chemisch-physikalische Ursache für die Rissbildung in den Tabletten unter den genannten Klimabedingungen nachzuweisen. Eine analoge Strukturänderung mit Abgabe von Hydratwasser und Rückbildung der Kristallstruktur in den Ausgangszustand wurde zudem für den Desorptionsverlauf der Aminosäure festgestellt.

Die Lösungsidee zur Behebung der meachnischen Instabilität bestand im Folgenden darin, diesen Phasenübergang nicht unkontrolliert in der Tablette stattfinden zu lassen, sondern durch gezielte Feuchtevorkonditionierung in der L-Arginin-haltigen Trockenkompaktatendmischung auszulösen. Tabletten aus derart vorkonditioniertem Tablettiergut (40% r.F./ 25°C) blieben bis hin zur hohen relativen Feuchten von 83% r.F./ 23-25°C mechanisch stabil und bildeten während des visuellen Beobachtungszeitraums von 24 Monaten keine Risse aus. Die Konditionierung unmittelbar oberhalb des Phasenübergangs bewies gleichzeitig, dass für eine erfolgreiche mechanische Stabilisierung der Tablette lediglich die Hydratation bei L-Arginin vollzogen sein muss, die Formulierung jedoch insgesamt feuchteschonender verarbeitet werden kann als bei einer Feuchtegranulierung. Des Weiteren war im Vorfeld nicht abzusehen, dass diese Tabletten auch während der Desorption bis hin zu ganz trockenen Umgebungsbedingungen von nahe 0%

r.F./ 23-25°C intakt bleiben würden, obwohl hier ebenfalls ein Phasenübergang stattfindet, bei dem sich die Kristallstruktur der wasserfreien Form zurückbildet. Äußerst überraschend war darüberhinaus die Feststellung, dass die mittels Feuchtevorkonditionierung hergestellten Tabletten die Eigenschaft besitzen, bei Cyclingexperimenten ihre mechanische Stabilität zu bewahren: Die Tabletten zeigten trotz vollständiger Trocknung und erneuter Einlagerung bei rel. Feuchten oberhalb ihres Phasenübergangs im Sorptionszyklus keine Risse, und wiesen vergleichbar hohe Bruchkräfte auf wie vor dem Cyclingprozess.

Für ein operatives Umfeld im Unternehmen bietet ein derart mechanisch stabiles Produkt Vorteile in vielerlei Hinsicht. Die Handhabung der Ausgangskomponenten sowie der Herstell- und Verpackungsprozess werden nicht durch limitierte Offenlagerungszeiten beschränkt und erfordern keine besonderen Klimabedingungen wie z.B. eine kostenintensive Trockenluftbeschleierung. Hinsichtlich der Verpackung kann auf teure Hochbarrierefolien oder Konzepte mit Pouch und ggf. Trockenmittel verzichtet, sowie ein zeit- und personalaufwändiger Pouchverpackungsprozess vermieden werden.

Das Herstellverfahren mittels gezielter Feuchtevorkonditionierung von L-Arginin auf relative Feuchten oberhalb des Phasenübergangs wurde auf Basis einer internen Dienstleistungsmeldung als Prioritätsanmeldung beim Europäischen Patentamt eingereicht.

Die Trockenkompakttablettentabletten mit optimierter mechanischer Stabilität bildeten die Ausgangsbasis für die Vorausberechnung der Stabilitätseigenschaften des Produktes mittels SynPD-Rechnensimulation. Dieser physikalisch-mathematische Teil der Dissertation (Teil II) untergliedert sich in drei Abschnitte, die Erhebung der Offenlagerungsdaten, das Permeationsmodell und das SynPD-Modell.

Zur Erhebung der Offenlagerungsdaten wurden die optimierten Tabletten bei 6 verschiedenen Feuchten und 2 Temperaturbedingungen (25 und 40°C) gemäß einem auf die speziellen Produkteigenschaften angepassten SynPD-Offenlagerungskonzept eingelagert, und in bestimmten Zeitabständen Bruchkraft-, Zerfalls- und Dissolutionwerte erfasst. In einem weiteren Schritt, dem Permeationsmodell, wurde der Feuchteanstieg in produktbefüllten Verpackungseinheiten mit hoher, mittlerer und niedriger Permeation (PVC-, PVC-PVdC-, Aluminiumblister, Kombination aus PVC-Blister, Pouch und Trockenmittelbeutel) berechnet. Abschließend wurden die Offenlagerungsdaten mit den Ergebnissen des Permeationsmodells über ein iteratives Ableitungs- und Integrationsverfahren, dem SynPD-Modell, verrechnet, und so die Entwicklung der Produktparameter (Bruchkraft, Zerfall und Dissolution) in den unterschiedlichen Verpackungsvarianten vorhergesagt.

Die dem SynPD-Konzept zugrunde liegende Idee beruht darauf, dass zur Ermittlung der maßgeschneiderten Verpackung für ein Produkt keine zeitaufwändigen und kostenintensiven Stabilitätsstudien erforderlich sind, sondern die Produkteigenschaften für eine gewünschte Laufzeit per Rechnensimulation vorausberechnet werden können. Dazu werden Offenlagerungsdaten und Sorptionseigenschaften des Produktes einerseits, sowie Permeations- und Sorptionsdaten der verschiedenen Verpackungsmaterialien andererseits benötigt. Die jeweiligen Datensätze für Produkt und Verpackung werden im Vorfeld völlig unabhängig voneinander erhoben, sodass dies im Anschluss eine freie Verrechnung beliebiger Kombinationsmöglichkeiten zulässt. Konkret wird ein Produkt rechnerisch in unterschiedlichste Verpackungskonfigurationen gegeben, und durch Vergleich der hierbei resultierenden Parameterwerte für das Produkt über die Laufzeit hinweg (hier: Bruchkraft, Zerfall und Dissolution) die bestmögliche Verpackung

identifiziert. Die genaue mathematische Vorgehensweise wird in Kapitel 2.4.3 und 2.4.4 erläutert. Die SynPD-Berechnungen bieten beispielsweise den Vorteil, dass ungeeignete Verpackungskonfigurationen bereits a priori eindeutig identifiziert werden können, oder bei verschiedenen möglichen Folienmaterialien die kostengünstigste gewählt werden kann. In Bezug auf Sorbentien ist es möglich, vor Start der Stabilitätsstudie bereits die Art und Menge des Trockenmittels festzulegen und notwendige Sicherheitsmargen zu bestimmen. Das Verhalten des Produktes während Transport und Lagerung in unterschiedlichen Klimazonen kann ebenso vorausberechnet werden wie die Entwicklung der Produkteigenschaften unter teils ungünstigsten In-use Bedingungen beim Patienten. Auf Basis dieser Berechnungen wird idealerweise nur die optimale Verpackung ggf. inklusive einer Ersatzlösung in der Verpackungsstabilitätsstudie untersucht, wodurch sich neben dem Vorteil der a-priori-Identifikation der idealen Verpackung Einsparungen bei Material- und Personalkosten ergeben. Insbesondere kann durch dieses Vorgehen eine Zeitersparnis bis zur Einreichung bei den Behörden bzw. bis zur Markteinführung realisiert, oder die Optimierung von Verpackungs- und Prozessparametern bei Marktprodukten unter Sicherstellung der Produktqualität im Rahmen des Life-Cycle-Managements umgesetzt werden.

Im Vergleich zum Vorgehen nach dem SynPD-Konzept muss bei einem Design of Experiments (DOE) eine hohe Zahl an Einzelversuchen durchgeführt werden, um die Auswirkung der vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten aus Verpackungsmaterialien, Blisterdesign, Trockenmitteln und Klimabedingungen auf die Produkteigenschaften in einem Experiment erfassen und abprüfen zu können. Bei Änderung eines Parameters im Projektverlauf, z.B. des Folienmaterials, wird stets ein neuer Versuch notwendig, da die Qualitätseigenschaften eines Produktes ausschließlich in Abhängigkeit der gesamthaften Parameterkombination bewertet werden. Das reine Verhalten des Produktes, unverfälscht durch die Einflüsse einer Verpackung, wird im DOE nicht erfasst, wohl aber im SynPD-Konzept. Hieraus ergibt sich der große Vorteil des Vorgehens nach SynPD. Aufgrund der getrennten Datenerfassung von Produkt- und Verpackungseigenschaften können die Verpackungsdaten in einer Datenbank archiviert und für alle nachfolgenden Berechnungen wiederverwendet werden. Lediglich die Produktdaten ändern sich und müssen in Offenlagerungsstudien und DVS-Sorptionsmessungen je nach Umfang der Modifikation ggf. neu erhoben werden. Sobald beide Datensätze vorliegen, können die Qualitätseigenschaften des Produktes zeitnah in unterschiedlichsten Verpackungskonfigurationen vorausberechnet werden.

Im Anschluss an die Datenmodellierung wurden die simulierten Produkt-Verpackungskombinationen in Stabilitätsstudien eingelagert, um anhand eines Abgleichs zwischen realen und vorausberechneten Werten die Richtigkeit des Rechenmodells überprüfen zu können. Für die Bruchkraftdaten wurde direkt eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen den simulierten und gemessenen Daten erhalten. Dieses Ergebnis bestätigte mit Nachdruck die Anwendbarkeit des SynPD-Konzeptes auch für physikalische Parameter. Für die Zerfalls- und Dissolutiondaten ergab sich zunächst eine suboptimale Übereinstimmung, bedingt durch die Alterung des Produkts, welche in den Offenlagerungsstudien nicht abgebildet war und damit in den SynPD-Modellrechnungen nicht berücksichtigt werden konnte. Damit stand erstmals ein geeigneter Datensatz zur Verfügung, um auch diesen Effekt mit SynPD zu modellieren. Durch gezielte Offenlagerungsversuche konnte nachgewiesen werden, dass die Trockenkompaktattabletten in Abhängigkeit von ihrer Lagerzeit bei Tablettierfeuchte zunehmend resistenter auf einwirkende höhere Feuchten reagieren. Sie unterliegen demzufolge einem messbaren

Alterungsprozess. Es ist gelungen, derartige Alterungs- und Memoryeffekte mathematisch in das SynPD-Rechenmodell zu integrieren, und so dessen Anwendbarkeit auf ein noch größeres Produktspektrum zu ermöglichen. Mit Hilfe des erweiterten SynPD-Modells konnte am Beispiel der Zerfallswerte eine hohe Übereinstimmung zwischen den gemessenen Verpackungsstabilitätsdaten und den modellierten Daten nachgewiesen werden. Die Richtigkeit und Genauigkeit des optimierten SynPD- Modells wurde mit diesen Ergebnissen voll bestätigt.

Für die SynPD-Modellierung ist eine exakte Bestimmung des Wassergehalts im Produkt essentiell, da auf Basis dieser Daten die Simulationsrechnungen durchgeführt werden. Die Richtigkeit der vorausberechneten Parameterwerte kann daher maximal so gut sein wie die Qualität der Wassergehaltsbestimmung. Mit Hilfe eines MIR-Spektrometers, das aufgrund einer bei BI entwickelten speziellen Klimazelle Messungen an feuchte-konditionierten Materialien ermöglicht, konnte der Feuchtegehalt bei lichtdurchlässigen Folienmaterialien bereits sehr genau bestimmt werden (4). Daher war es naheliegend, im Rahmen der Dissertation eine vergleichbare Messmethode für Tabletten im diffusen Reflexionsmodus zu entwickeln. Die zunächst eingesetzten Crospovidonpresslinge waren aufgrund ihrer hohen Sorptionskapazität hervorragend für die Versuche geeignet, und zeigten in ihren Spektren eine eindeutige Abhängigkeit von ihrer Konditionierungsfeuchte. Die Auswertung der OH-Streckschwingungen mittels Integrationsverfahren erbrachte eine sehr gute, stetig verlaufende Korrelation zwischen Flächeninhalt und Feuchte. Des Weiteren konnte in Abhängigkeit der Konditionierungsfeuchte der Probe eine Verschiebung der Carbonylbande zu niedrigeren Wellenzahlen mit sehr guter linearer Abhängigkeit von $R^2 = 0,9994$ identifiziert werden.

In den Spektren der Trockenkompakttabletten waren ebenfalls Veränderungen aufgrund der ansteigenden Konditionierungsfeuchte zu erkennen, deren Auswertung aufgrund der ableitungsartigen Signalstruktur eine Herausforderung darstellte. Insgesamt zeigten die ersten Messergebnisse, dass die Feuchtegehaltsbestimmung im mittleren Infrarotbereich mit Hilfe der speziell konstruierten Klimazelle noch viel Potential zur Anwendung vor allem in Forschung und Entwicklung in sich birgt. Bei weiterer Optimierung des Messaufbaus und der derzeitigen Messmethode ist zu erwarten, dass der Wassergehalt in einem Produkt mit sehr hoher Genauigkeit bestimmt werden kann.

7 Literaturverzeichnis

1. **Balthes, E.** persönliche Mitteilung. 2009.
2. —. Quantitative model for calculation of initial relative humidity and moisture permeation in a pharmaceutical packaging loaded with a moisture-sensitive product. [Forschungsbericht]. 2009. BI internes Dokument.
3. —. White Paper: Approach for supporting and applying SynPD in Analytical Development Germany. 2011. BI internes Dokument.
4. **Wanka, S.** Optische Messverfahren für Einlagerung und Transport volatiler Stoffe in Polymeren. [Diplomarbeit]. 2010.
5. **Martin, A.** *Martin Physikalische Pharmazie, pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen.* [Hrsg.] H. Leuenberger. 4. Auflage. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2002.
6. **Ritschel, W. und Bauer-Brandl, A.** *Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung.* 2. Auflage. Aulendorf : Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, 2002.
7. **Nokhodchi, A. und Javadzadeh, Y.** The effect of storage conditions on the physical stability of tablets. *Pharmaceutical Technology Europe.* 2007, Bd. 19, 1, S. 1-7.
8. **Hersen-Delesalle, C., et al.** The effect of relative humidity and super-disintegrant concentrations on the mechanical properties of pharmaceutical compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 2007, Bd. 33, S. 1297-1307.
9. **Zhao, X., et al.** Exploring the formation of multiple layer hydrates for a complex pharmaceutical compound. *Journal of Physical Chemistry B.* 2009, Bd. 113, S. 5929-5937.
10. **Bauer, K., Frömming, K.-H. und Führer, C.** *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. Mit einer Einführung in die Biopharmazie.* 7. Auflage. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2002.
11. **List, P. und Muazzam, U.** Quellung - die treibende Kraft beim Tablettenzerfall. *Pharmazeutische Industrie.* 1979, Bd. 41, 5, S. 459-464.
12. **Isengard, H.-D.** Determination of the water content in food. *Food Science and Technology.* 2009, Bd. 23, 4, S. 17-19.
13. **Kappes, R., Grimm, C. und Scholz, J.** Feuchtemesstechnik vom Labor bis in den Prozess. *Pharmazeutische Industrie.* 2010, Bd. 72, 7, S. 1231-1238.
14. **Fa. Mettler Toledo.** Methods of moisture content determination. Halogen Moisture Analyzer from METTLER TOLEDO. [Hrsg.] Mettler Toledo GmbH. [Application brochure]. Greifensee, Schweiz : s.n., 2002.
15. *Europäisches Arzneibuch.* Ausgabe 7.2. Kapitel 2.2.34.

16. **Poisez, K., Grundner, C. und Redman-Furey, N.** Monitoring hydration state conversion by TG-DTA. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2006, Bd. 85, 1, S. 79-86.
17. *Europäisches Arzneibuch*. Ausgabe 7.2. Kapitel 2.2.32.
18. **Fa. SMS, Surface Measurement Systems.** DVS-Advantage - Operation Manual. 2008. Revision 1.3.
19. **Dominik, A. und Steinhilber, D.** *Instrumentelle Analytik. Kurzlehrbuch und kommentierte Originalfragen für Pharmazeuten*. 2. Auflage. Stuttgart : Deutscher Apotheker Verlag, 2002.
20. *Europäisches Arzneibuch*. Ausgabe 7.2. Kapitel 2.5.12 und 2.5.32.
21. **Wernecke, R.** Messverfahren zur Erfassung der Feuchte in gasförmigen, festen und flüssigen Medien. *Industrielle Feuchtemessung*. Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003, Kapitel 4.
22. **Nagel, H.** Selektiver Nachweis von Wasser in pharmazeutischen Produkten. *Pharmazeutische Industrie*. 2006, Bd. 68, 3, S. 369-373.
23. **Scaffidi, L.** *Validierung der analytischen Methode zur Bestimmung der Luftfeuchte in Verpackungen mittels Mikro-GC*. 2007. S. 1-41, Validierungsbericht. BI internes Dokument.
24. **Kwon, S., et al.** A highly stable quartz crystal microbalance sensor and its application to water vapor measurements. *Journal of the Korean Physical Society*. 2006, Bd. 48, 1, S. 161-165.
25. **Sauerbrey, G.** Verwendung von Schwingquarzen zur Wägung dünner Schichten und zur Mikrowägung. *Zeitschrift für Physik*. 1959, Bd. 155, 2, S. 206-222.
26. **Zaussinger, A.** Die Bestimmung des Wassergehaltes von Feststoffen. *Österreichische Chemische Zeitung*. 1988, S. 238-241.
27. **Fa. TEWS-Elektronik.** Feuchtemessung mit der Mikrowellen Resonanztechnik. [Firmenbroschüre]. www.tews-elektronik.com.
28. **Reich, G.** Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. *Advances DRug Delivery Reviews*. 2005, Bd. 57, S. 1109-1143.
29. **Ehlers, E.** *Analytik II - Kurzlehrbuch. Quantitative und instrumentelle pharmazeutische Analytik*. 10. Auflage. Stuttgart : Deutscher Apotheker Verlag, 2002.
30. **Jorgensen, A., et al.** An insight into water of crystallization during processing using vibrational spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009, Bd. 98, 11, S. 3903-3932.
31. **Khankari, R., Law, D. und Grant, D.** Determination of water content in pharmaceutical hydrates by differential scanning calorimetry. *International Journal of Pharmaceutics*. 1992, Bd. 82, S. 117-127.

32. **Fa. PerkinElmer Life and Analytical Sciences.** Pyris 1 TGA Thermogravimetric Analyzer. [Firmenbroschüre]. Shelton, CT, USA : PerkinElmer Life and Analytical Sciences, 2004. www.perkinelmer.com.
33. **Ziegler, J., et al.** Tightness of Packaging Systems for Inhalation Drug Products. 2008. S. 1-6. BI Dokument.
34. **Xu, H., et al.** Rapid, simultaneous determination of headspace oxygen and moisture in pharmaceutical packages using μ GC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2005, Bd. 38, S. 225-231.
35. **Fa. Bruker.** Messzelle mit einstellbarer Feuchte. [Bedienungsanleitung]. 2009. S. 1-6. Zubehör IR-Spektrometer Tensor 27.
36. **Kawabe, H., Watanabe, T.** *Sugar coated tablet containing water absorptive amino acid.* JP 2005298373 A Japan, 27.10.2005. Patentschrift.
37. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* [Onlinebuch] 2006. Einlizensiert durch BI; www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/.
38. **Brandrup, J., Immergut, E. und Grulke, E., [Hrsg.]**. *Polymer Handbook*. 4. Auflage. Hoboken, New Jersey, USA : John Wiley & Sons, 2005.
39. **Braun, Mathias.** Persönliche Kommunikation. 2011.
40. **Schmitt, K.** DVS-Messungen. PP2.
41. **Vippagunta, S., Brittain, H. und Grant, D.** Crystalline Solids. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001, Bd. 48, S. 3-26.
42. **Cui, Y. und Yao, E.** Evaluation of hydrate-screening methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008, Bd. 97, 7, S. 2730-2744.
43. **Swaminathan, V. und Kildsig, D.** An Examination of the Moisture Sorption Characteristics of Commercial Magnesium Stearate. *AAPS PharmSciTech*. 2001, Bd. 2, 4, S. 7. Artikel 28.
44. **Khankari, R. und Grant, D.** Pharmaceutical hydrates. *Thermochimica Acta*. 1995, Bd. 248, S. 61-79.
45. **Morris, K.** *Structural aspects of hydrates and solvates.* [Hrsg.] H. Brittain. 1. Auflage. New York : Marcel Dekker Verlag, 1999. Bd. "Polymorphisms in pharmaceutical solids" aus der Reihe "Drugs and the pharmaceutical science".
46. **Salmeh, A. und Tylor, L.** Physical stability of crystal hydrates and their anhydrides in the presence of excipients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006, Bd. 95, 2, S. 446-461.
47. **Galwey, A.** Structure and order in thermal dehydrations of crystalline solids. *Thermochimica Acta*. 2000, Bd. 355, S. 181-238.

48. **Thielmann, F. und Burnett, D.** Isotherm types and adsorption mechanisms of solvents on pharmaceutical excipients. 2007. S. 1-7. Dynamic Vapor Sorption application note No. 26.
49. **Fa. Porotec.** 2007. Schulungsunterlagen der Firma Porotec zu DVS-Messungen.
50. **Thielmann, F. und Burnett, D.** Determination of mesopore size distribution by organic vapor sorption. 2008. S. 1-7. Dynamic Vapor Sorption application note No. 38.
51. **Fa. Mocon.** Permatran-W Model 3/33, Operators Manual. Revision E
52. **Balthes, E.** persönliche Mitteilung .
53. Annex 2: Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. 2009. WHO technical report series, 953.
54. ICH harmonised tripartite guideline: Stability testing of new drug substances and products Q1A (R2). Current step 4 version dated 06.02.2003
55. **Balthes, E.** Grundlagen des SynPD-Konzeptes. 2006. BI interne Vorträge und Dokumentation.
56. **Braun, M.** Programmierung der Permeationsmodelle. 2010.
57. **Zografi, G., et al.** Prediction of moisture transfer in mixtures of solids: transfer via the vapor phase. *International Journal of Pharmaceutics*. 1988, Bd. 42, S. 77-88.
58. **Kontny, M., Koppenol, S. und Graham, E.** Use of the sorption-desorption moisture transfer model to assess the utility of a desiccant in a solid product. *International Journal of Pharmaceutics*. 1992, Bd. 84, S. 261-271.
59. **Chen, Y. und Li, Y.** A new model for predicting moisture uptake by packaged solid pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003, Bd. 255, S. 217-225.
60. **Farag Badawy, S., Gawronski, A. und Alvarez, F.** Application of sorption-desorption moisture transfer modeling to the study of chemical stability of a moisture sensitive drug product in different packaging configuration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2001, Bd. 223, S. 1-13.
61. **Allinson, J., Danserau, R. und Sakr, A.** The effects of packaging on the stability of a moisture sensitive compound. *International Journal of Pharmaceutics*. 2001, Bd. 221, S. 49-56.
62. **Waterman, K. und MacDonald, B.** Package selection for moisture protection for solid, oral drug products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, Bd. 99, 1, S. 4437-4452.
63. **Naversnik, K. und Bohanec, S.** Prediction drug hydrolysis based on moisture uptake in various packaging designs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008, Bd. 35, S. 447-456.

64. **Nakabayashi, K., Shimamoto, T. und Mima, H.** Stability of packaged solid dosage forms I. Shelf-life prediction for packaged tablets liable to moisture damage. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 1980, Bd. 28, 4, S. 1090-1098.
65. **Eriksson, L., et al.** *Design of experiments. Principles and applications*. Umea : Umetrics AB, 2000.
66. **Orth, A.** Modellgestützte Versuchsplanung und Optimierung, Einsteigerkurs. [Schulungsunterlagen].
67. **Balthes, E., Meissner, C. und Rob, B.** SynPD - A Concept which enables Precalculation of Product Stability in any Packaging System. [Poster]. Cape Cod, Florida, USA : s.n., 10. - 12.. Oktober 2011. BI internes Dokument.
68. **Delzeit, H.-J.** (Biostatistics Ingelheim), persönliche Kommunikation. 2012.
69. **Ziegler, A.** Kindersicher und seniorenfreundlich. *Pharmazeutische Zeitung*. 2006, 21.
70. **Kurtze, S. und Scaffidi, B.** Papierfreie Deckfolien. Versuche zur Verwendbarkeit als peel/push Blisterdeckfolie. [Laborbericht]. 11.01.2011. S. 1-28. PDC, IVE 6, BI internes Dokument.
71. Guidance In-use stability for Japanese market. Version 1, 01/ 2008. S. 1-4. Nippon Boehringer Ingelheim, BI internes Dokument.
72. ASEAN guideline on stability study of drug product. Update Revision: 22.02.2005. 9th ACCSQ-PPWG Meeting, Philippines.
73. **Binder, Fa.** Produktbeschreibung Klimaschränke. www.binder-world.com/de/produkte.
74. **Greenspan, L.** Humidity fixed points of binary saturated aqueous solutions. *Journal of Research of the National Bureau of Standards - A, Physics and Chemistry*. 1977, Bd. 81A, 1, S. 89-96.
75. **Arlabosse, P., et al.** Comparison between static and dynamic methods for sorption isotherm measurements. *Drying Technology*. 2003, Bd. 21, 3, S. 479-497.
76. **Fa. SMS, Surface Measurement Systems.** DVS Advantage - User Manual. Revision 5.1 2008.
77. **Fa. Porotec.** Bedienungsanleitung Dynamic Vapor Sorption. 2007.
78. **Garcia, A.** Preventing and eliminating static electricity during DVS experiments. 2005. S. 1-7. Dynamic Vapor Sorption technical note No. 702.
79. **Brittain, H. und Fiese, E.** Effects of pharmaceutical processing on drug polymorphs and solvates. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. 1999, Bd. 95, S. 331-361.
80. **Price, R. und Young, P.** Visualisation of the crystallisation of lactose from the amorphous state. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004, Bd. 93, 1, S. 155-164.
81. **Burnett, G. und Garcia, A.** DVS-Advantage experimental set-up and data interpretation training guide. 2005. Interpretationshilfe zu DVS-Messungen.

82. **Pachnicke, Tanja.** Persönliche Kommunikation. 2011.
83. **Scaffidi, L. und Ziegler, J.** MikroGC 3000A mit Software EZChrom Elite, Fa. Agilent: Betriebskonzept. Einsatz: Bestimmung der Luftfeuchte in Verpackungen. [technische Arbeitsanweisung]. 2007. S. 1-19. BI internes Dokument.
84. **Bernd, A., Thiel, S. und Metzger, B.** Mikro-GC, Prüfaufgaben, Prozesseignung. [Laborbericht]. 2009. S. 1-33. BI internes Dokument.
85. **Fa. Mocon.** Permatran-W Model 3/33. [Firmenbroschüre Nr. 0310B]. 2010. <http://www.mocon.com/pdfperm/PermatranW333PlusWeb.pdf>.
86. **Schmitt, K. und Braun, M.** Datenaufzeichnung und -auswertung von Mocon-Messungen durch Klaudia Schmitt; tiefergehende Datenbewertung durch Mathias Braun.
87. **Schmitt, K.** Mocon-Messungen. PP2.
88. **Braun, M.** Auswertung einer Mocon-Messung anhand der AD-Werte. [Memo]. BI internes Dokument.
89. **Schneider, P.** Herstellung des Trockenkompaktats im Labor FE2, Abteilung Pharmaceutical Development am Standort Biberach.
90. *Europäisches Arzneibuch, Ausgabe 7.2.*
91. **Pitt, K., Newton, J. und Stanley, P.** Tensile fracture of doubly convex cylindrical discs under diametral loading. *Journal of Material Sciences*. 1988, Bd. 28, S. 2723-2728.
92. **Funk, H.** Prüfvorschrift Dissolution. [Laborvorschrift]. BI internes Dokument und persönliche Kommunikation mit Heiko Funk aus A ANA am Standort Biberach.
93. —. Prüfvorschrift Gesamtgehaltsbestimmung. BI internes Dokument und persönliche Kommunikation mit Heiko Funk aus A ANA am Standort Biberach.
94. **Bühler, V.** *Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry*. 9. Auflage. 2008.
95. **Krzyzaniak, J., Williams, G. und Ni, N.** Identification of phase boundaries in anhydrate/hydrate systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007, Bd. 96, 5, S. 1270-1281.
96. **Giron, D., et al.** Solid state characterisation of pharmaceutical hydrates. *Journal of Thermal Analytical Calorimetry*. 2002, Bd. 68, S. 453-564.
97. **Wikström, H., et al.** Toward an understanding of the factors influencing anhydrate-to-hydrate transformation kinetics in aqueous environments. *Crystal Growth and Design*. 2008, Bd. 8, 8, S. 2684-2693.
98. **Karle, I. und Karle, J.** An application of the symbolic addition method to the structure of L-Arginine dihydrate. *Acta Crystallographica*. 1964, Bd. 17, 7, S. 835-841.

99. **Mallik, T., et al.** Structural and thermal characterization of L-arginine dihydrate - a nonlinear optical material. *Crystal Research and Technology*. 2006, Bd. 41, 3, S. 280-284.
100. **Kingsford-Adaboh, R., et al.** DL-Arginine monohydrate at 100K. *Acta Crystallographica Section C*. 2000, Bd. C 56, S. 1274-1276.
101. **Werthmann, U. und Dukeck, R.** XRPD-Messungen an konditioniertem L-Arginin, sowie persönliche Kommunikation zur Dateninterpretation. 2010.
102. **Demtröder, W.** *Experimentalphysik 3 - Atome, Moleküle und Festkörper*. Berlin, Heidelberg : Springer Verlag , 1996.
103. ICDD PDF-2 Release 2010 Datenbank. [Datenbank]. International Centre for Diffraction Data; <http://www.icdd.com/products/pdf2.htm>.
104. **Lehmann, M., et al.** Precision neutron diffraction structure determination of protein and nucleic acid components. Part V. Crystal and molecular structure of the amino-acid L-Arginine dihydrate. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical organic chemistry 1972-1999*. 1973, Bd. 2, S. 133-137.
105. **Bettini, R., et al.** Swelling force development as a result of hydrate formation in diclofenac sodium or nitrofurantoin tablets. *S.T.P. Pharma Sciences*. 2000, Bd. 10, 4, S. 335-339.
106. **Sujja-areevath, J., et al.** Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1998, Bd. 6, S. 207-217.
107. **Eyjolfsson, R.** Particle size and dissolution. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1999, Bd. 25, 1, S. 105-106.
108. **Breunig, K.** Firma BASF, Pharma Ingredients & Services: persönliche Kommunikation bezüglich Sorptionsmessungen an Crospovidon unterschiedlicher Partikelgrößen. Oktober 2008.
109. **Fitzpatrick, S., McCabe, J., Petts, C. und Booth, S.** Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone in accelerated stability testing. *International Journal of Pharmaceuticas*. 2002, Bd. 246, S. 142-151.
110. **Ohta, M., Morimoto, K.** *Tablet containing water-absorbing amino acid*. WO 2004078171 (A1) bzw. EP 1604659 (A1) 16.09.2004. Patentschrift.
111. **Okudaira, G., Tsukuda, Y.** *Arginine containing tablet*. JP 2010270111 (A) Japan, 02.12.2010. Patentschrift.
112. —. *Method for producing arginine-containing tablet*. JP 2010-254580 A Japan, 11.11.2010. Patentschrift.
113. **Li, Y., Sanzgiri, Y. und Chen, Y.** A study on moisture isotherms of formulations: the use of polynomial equations to predict the moisture isotherm of tablet products. *AAPS PharmSciTech*. 2003, Bd. 4, 4. Article 59.

114. **Khare, A., et al.** Measurement of the swelling force in ionic polymeric networks: I. Effect of pH and ionic content. *Journal of controlled release*. 1992, Bd. 22, S. 239-244.
115. **Carstensen, J., Kothari, R. und Z., Chowhan.** Correlation between tablet disintegration and in vitro dissolution. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1980, Bd. 6, 6, S. 561-571.
116. **Chowhan, Z.** Moisture, hardness, disintegration and dissolution interrelationships in compressed tablets prepared by the wet granulation process. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1979, Bd. 5, 1, S. 41-62.
117. **Schaube, J.** Zusammenhang von Gaspermeabilität und Morphologie in zweiphasigen Elastomeren. [Dissertation]. Universität Hannover : s.n., 2003.
118. Vaisala Feuchterechnier. <http://www.vaisala.de/feuchterechner.html>.
119. **Griffiths, P. und de Haseth, J.** *Fourier Transform Infrared Spectrometry*. 2. Auflage. Hoboken : Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., 2007.
120. **Fuller, M. und Griffiths, P.** Diffuse reflectance measurements by infrared fourier transform spectrometry. *Analytical Chemistry*. 1978, Bd. 50, 3, S. 1906-1910.
121. **Dahm, D. und Dahm, K.** *Interpreting diffuse reflectance and transmittance. A theoretical introduction to absorption spectroscopy of scattering materials*. Chichester : IM Publications, 2007.
122. **Fa. Bruker.** Feuchtemesszelle für Reflexion. 2010. S. 1-8.
123. **Rager, A.** Fa. Bruker Optik GmbH, persönliche Kommunikation. 2011.

Veröffentlichungen

Busl, M., Balthes, E., Langguth, P. Wasser-Feststoff-Interaktionen: Bestimmung der Sorptions- und Desorptionsisothermen sowie der Wasseraktivität. [Hrsg.] Franz Bracher, et al. *Arzneibuchkommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch*. 45. Auflage. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2013, Kapitel 2.9.39.

Geplante Veröffentlichung (Patentanmeldung):

Busl, M., Balthes, E. *Use of selectively moisture-adjusted tableting material in the production of mechanically stable tablets which contain at least one hydrate-forming active substance and/or adjuvant relevant to the mechanical stability of the tablets, particularly arginine-containing tablets.* Anmeldenummer PCT/EP2013070979.

Lebenslauf

Name:	Maria Theresia Busl
Geburtsort:	Roding
09/1988 – 07/1992	Grundschule Weiherhammer
09/1992 – 06/2002	Elly-Heuss-Gymnasium Weiden i.d. Oberpfalz
10/2000 – 06/2001	Sacred Heart High School in Denzil, Saskatchewan, Kanada
09/2002 – 04/2007	Pharmaziestudium an der Universität Regensburg
05/2007 – 10/2007	Pharmaziepraktikum bei Boehringer Ingelheim, Abteilung RDD
11/2007 – 04/2008	Pharmaziepraktikum in der „Apotheke am Apothekereck“, Hirschau
06/2008	3. Staatsexamen und Beantragung der Approbation
09/2008 – 03/2012	Anfertigung der Dissertation bei Boehringer Ingelheim in der Abteilung RDD unter der Betreuung von Herrn PD Dr. E. Balthes (Labor PP2), und in Zusammenarbeit mit Herrn Professor P. Langguth, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie an der Universität Mainz
03/2012 – 03/2014	Compliance Officer bei Boehringer Ingelheim in GDL/ PD Pharma/Technikum Onkologie
08/2013 – 03/2014	stellvertretender Leiter der Herstellung in GDL/PD Pharma/Technikum Onkologie
Seit 04/2014	QS-Experte für Qualifizierung/ Validierung in Div. LPS G/Pharma Biberach/ QA

