

mathematischen Modells (1.334) zu bestimmen, muß die Zielfunktion (1.335) minimiert werden.

$$\hat{y} = a e^{-bx} - c e^{-dx}, \quad (1.334)$$

$$F(a, b, c, d) = \sum_{i=1}^n (y_i - a e^{-bx_i} + c e^{-dx_i})^2. \quad (1.335)$$

Zu diesem Zweck sind spezielle numerische Rechenmethoden entwickelt worden (vgl. S. 79).

5. Versuchsplanung und Optimierstrategien

5.1. Die „Ein Faktor zur Zeit“-Methode

Um den Einfluß eines Faktors nach der klassischen „ein Faktor zur Zeit“-Methode zu bestimmen, wird nur dieser Faktor variiert und alle übrigen Faktoren, d.h. Einflußgrößen, werden konstant gehalten. Diese Methode bewährt sich bestens, falls nur der Einfluß eines Faktors untersucht wird, bzw. interessiert. Auf Grund der Komplexität pharmazeutischer Formulierungen sind die Fragestellungen jedoch meist wesentlich vielschichtiger. Selbstverständlich kann auch hier jeder interessierende Faktor einzeln untersucht werden, wobei die übrigen Faktoren konstant gehalten werden. Um mit dieser Methode möglichst aussagekräftige Resultate zu erhalten, ist jedoch Voraussetzung, daß die einzelnen Faktoren sich nicht gegenseitig beeinflussen. Mit anderen Worten heißt dies, daß bei gleichzeitiger Änderung der Versuchsparameter (Faktoren) sich deren Einflüsse nur rein additiv überlagern und zu keinen synergistischen, d.h. potenzierten Wirkungen führen dürfen. Ist dies nicht gewährleistet, so existieren zwischen den einzelnen Faktoren Wechselwirkungen. Leider können gerade in der Pharmazie – wie die Erfahrung lehrt – eine Menge möglicher Wechselwirkungen auftreten. Neben den chemischen und physikalischen Wechselwirkungen (z. B. Inkompatibilitäten zwischen Wirk- und Hilfsstoffen, ordered mixing, Bildung von Eutektika usw.), sollten auch die pharmakologischen Wechselwirkungen gleichzeitig verabreichter Wirkstoffe nicht vergessen werden. Das folgende Beispiel aus der chemischen Verfahrenstechnik soll den z.T. dramatischen Einfluß einer Wechselwirkung zweier Faktoren (Druck p und Temperatur T) auf das Ergebnis (chemische Ausbeute y in %) erläutern. Werden bei konstantem Druck bzw. konstanter Temperatur je 2 Experimente durchgeführt, kann nach folgendem Versuchsplan gearbeitet werden („ein Faktor zur Zeit“-Methode).

Experiment Nr. 1:	$T = T_0$	$p = p_0$	konstant,
Experiment Nr. 2:	$T = T_1$	$p = p_0$	
Experiment Nr. 1:	$p = p_0$	$T = T_0$	konstant.
Experiment Nr. 3:	$p = p_1$	$T = T_0$	

Werden die Resultate der Experimente mit $y_i(T, p)$ bezeichnet (i = Nummer des Experimentes), so gilt für den Temperatureffekt E_T

$$E_T = y_2(T_1, p_0) - y_1(T_0, p_0) \quad (1.336)$$

$$T_1 > T_0, \quad p = p_0 = \text{const.}$$

Analog erhält man für den Druckeffekt

$$E_p = y_3(T_0, p_1) - y_1(T_0, p_0) \quad (1.337)$$

$$p_1 > p_0, \quad T = T_0 = \text{const.}$$

Setzt man die numerischen Resultate y_i ($y_1 = 82\%$, $y_2 = 82\%$, $y_3 = 78\%$) ein, so ergeben sich folgende Effekte:

$$E_T = 0\%, \text{ d.h. die Temperatur hat keinen Einflu\ss,} \quad (1.338)$$

$$E_p = -4\%, \text{ d.h. die Druckerh\u00f6hung wirkt sich negativ auf das Ergebnis der Ausbeute aus.} \quad (1.339)$$

Auf Grund dieser Experimente w\u00fcrde wahrscheinlich das n\u00e4chste Experiment bei der gleichen Temperatur und bei kleinerem Druck erfolgen. Mittels Abb. 1.42 l\u00e4\ss t sich dabei das zu erwartende Ergebnis absch\u00e4tzen bzw. ablesen.

Die Resultate der Experimente Nr. 1 bis Nr. 3 sind dabei ebenfalls eingezeichnet. Es ist deutlich erkennbar, da\ss der Einflu\ss der Temperatur auf die Ausbeute von der Druckeinstellung abh\u00e4ngt. Das folgende Kapitel zeigt, wie durch geschickte Versuchsplanung solche Wechselwirkungen fr\u00fchzeitig aufgedeckt werden k\u00f6nnen. Es ist zu vermuten, da\ss viele pharmazeutisch-technologische Ungereimtheiten und Schwierigkeiten — welche die Galenik zur Kunst machen — auf nicht explizit bekannte und erkannte Wechselwirkungen zur\u00fcckzuf\u00fchren sind.

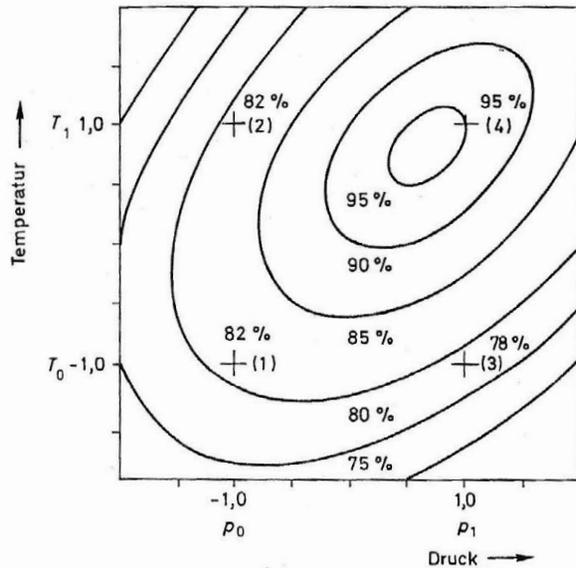


Abb. 1.42. Abh\u00e4ngigkeit der Ausbeute vom Druck p und der Temperatur T

5.2. 2ⁿ Faktorenversuchspl\u00e4ne

Wird beim Beispiel auf S. 64 neben den Versuchen Nr. 1, 2 und 3 noch der Versuch Nr. 4 bei der Temperatur $T = T_1$ und dem Druck $p = p_1$ durchgef\u00fchrt, so erh\u00e4lt man als Ausbeute $y(T_1, p_1) = 95\%$. Die Versuchsordnung entspricht dann einem sogenannten 2²-Faktorenversuchsplan. Die Gr\u00f6\ss e 2 im Exponenten beschreibt die Anzahl der untersuchten Faktoren. Die Basis 2 bedeutet, da\ss die Experimente bei zwei verschiedenen Einstellungen oder Niveaus der Faktoren durchgef\u00fchrt wurden. Symbolisch werden die beiden Einstellungen wie folgt dargestellt:

Faktor	Niveau (Einstellung)	
Temperatur	—	T_0 (niedrige Temperatur)
	+	T_1 (hohe Temperatur)
Druck	—	p_0 (niedriger Druck)
	+	p_1 (hoher Druck).

Beim 2²-Faktorenversuchsplan ergeben sich total 2² = 4 Versuche. Sie beinhalten alle möglichen Kombinationen der Niveaus. Die Versuche sind nach der Nomenklatur und in der Reihenfolge von Yates in der Tab. 1.13 zusammengestellt (s. auch S. 68).

Tabelle 1.13

Versuchskombination (Treatment)	Faktoren A (= T)	B (= p)	Wechselwirkung AB	Resultat (Ausbeute in %)
(1)	—	—	+	82%
a	+	—	—	82%
b	—	+	—	78%
ab	+	+	+	95%
2 A = 17%		2 B = 9%		2 AB = 17%

Bei Versuch (1) sind alle Faktoren auf dem unteren Niveau (—). Die übrigen Experimente werden mit einem kleinen Buchstaben nach dem Faktor, welcher sich auf dem höheren (+) Niveau befindet, bezeichnet. Diese Standardreihenfolge wird auch als Auswertungsschema benutzt. Es ist deshalb wichtig, um zeitbedingte Effekte auszuschließen, die Versuche nicht in dieser, sondern in zufälliger Reihenfolge durchzuführen. Um den Temperatureffekt zu bestimmen, wird nun anstelle von (1.336) folgende Größe berechnet:

$$E_T^* = \frac{y_4(T_1, p_1) + y_2(T_1, p_0)}{2} - \frac{y_1(T_0, p_0) + y_3(T_0, p_1)}{2} \quad (1.340)$$

Durch Mitteilung der Ergebnisse, welche bei der höheren (T₁) bzw. niedrigeren (T₀) Temperatur erhalten wurden, liefert (1.340) eine bessere Abschätzung des Temperatureffektes. Mit den Werten gemäß Tab. 1.13 erhält man folgendes Resultat:

$$E_T^* = + 8,5\% \quad (1.341)$$

Analog gilt für den Druckeffekt:

$$E_p^* = \frac{y_4(T_1, p_1) + y_3(T_0, p_1)}{2} - \frac{y_1(T_0, p_0) + y_2(T_1, p_0)}{2} \quad \text{bzw.} \quad (1.342)$$

$$E_p^* = + 4,5\% \quad (1.343)$$

Der Vergleich der Resultate (1.338), (1.339) mit (1.341) bzw. (1.343) zeigt den bedeutenden Unterschied der beiden Methoden. Dieser Sachverhalt ist natürlich auf die bei der „ein Faktor zur Zeit“-Methode unberücksichtigte Wechselwirkung zwischen den Faktoren zurückzuführen. Beim 2² Faktorenversuchsplan kann diese Wechselwirkung wie folgt quantifiziert werden.

$$I_{p,T}^* = \frac{y_4(T_1, p_1) + y_1(T_0, p_0)}{2} - \frac{y_3(T_0, p_0) + y_2(T_1, p_0)}{2} \quad \text{bzw.} \quad (1.344)$$

$$I_{p,T}^* = + 8,5\% \quad (1.345)$$

Wie der Vergleich der Gleichungen (1.340), (1.342) und (1.344) mit dem Schema nach Yates in der Tab. 1.13 zeigt, kann die Berechnung der Effekte und der Wechselwirkung sehr einfach durch Addition bzw. Subtraktion gemäß der Niveaueinstellung erfolgen. Die Niveaus der Wechselwirkung wurden dabei in Tab. 1.14 multiplikativ aus den Niveaus der entsprechenden Faktoren gewonnen (z. B. (1): (—) · (—) = (+)).

Für die Mittelwertbildung werden die nach der Summation erhaltenen Ergebnisse noch durch 2 (allgemein: 2ⁿ⁻¹) dividiert (vgl. Tab. 1.13).

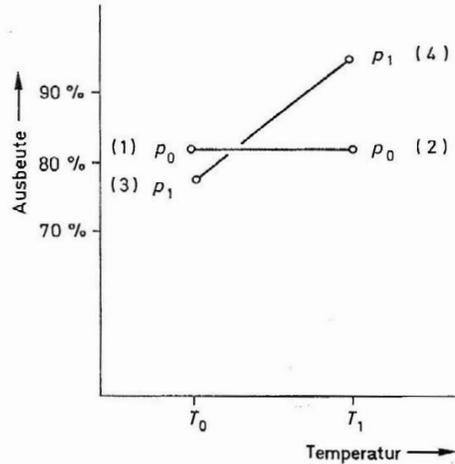


Abb. 1.43. 2² Versuch; Einfluß der Temperatur T in Abhängigkeit des Druckes p auf die Ausbeute (Wechselwirkung)

Eine anschauliche Interpretation der Wechselwirkung (1.344) liefert Abb. 1.43. Der Temperatureffekt ist hier in der Form zweier Geraden dargestellt, wobei die einzelne Gerade dem Druck p_0 bzw. p_1 zugeordnet ist. Die Abhängigkeit des Temperatureffektes von der Wahl des Druckes ist deutlich erkennbar. Die Wechselwirkung (1.344) entspricht exakt der Differenz der Steigung der beiden Geraden. Bei fehlender Wechselwirkung sind die Geraden parallel.

Bei der praktischen Aufstellung eines Faktorenvorschulplanes geht man wie folgt vor:

1. Wahl der Faktoren,
2. Wahl der Niveaus der Faktoren,
3. Erstellung des Versuchsplanes gemäß Tabelle (Yates Schema).

Die Wahl der Faktoren sowie deren Niveaus sind naturgemäß problemspezifisch. Für die Wahl der Niveaus gilt, daß deren Unterschied am besten weder zu groß noch zu klein sein sollte. Im ersteren Fall besteht die Gefahr, daß die Versuche zu nahe am Rande des technologisch möglichen Bereiches zu liegen kommen. Im zweiten Fall kann unter Umständen bei einem relativ unempfindlichen Faktor kein Effekt mehr gemessen werden, d.h. man hätte diesen Faktor genausogut konstant halten können. Man erkennt leicht, daß die Faktorenversuchspläne und deren Technik das technologische Finger-spitzengefühl nicht überflüssig machen. Dieselbe Feststellung gilt in noch vermehrtem Maße für die Interpretation der Effekte und Wechselwirkungen höherer Versuchspläne. Im allgemeinen sollte deshalb die Anzahl der gleichzeitig untersuchten Faktoren bei maximal 4–5 liegen.

Nach der Erstellung und Auswertung des Versuchsplanes nach Yates (vgl. Tab. 1.13) lassen sich die Ergebnisse zusammenfassend mathematisch wie folgt darstellen:

– bei $n = 2$ Faktoren:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_{12} x_1 \cdot x_2 \tag{1.346}$$

y = Ausbeute [%]

x_1 = Temperatur (mit den codierten Einheiten, +1, –1 für die Niveaus + und –)

x_2 = Druck (codierte Einheiten analog x_1)

b_1 = Temperatureffekt (entsprechend $A/2$ in Tab. 1.13)

b_2 = Druckeffekt (entsprechend $B/2$ in Tab. 1.13)

b_{12} = Wechselwirkung (entsprechend $AB/2$ in Tab. 1.13)

b_0 = Mittelwert aller Versuche

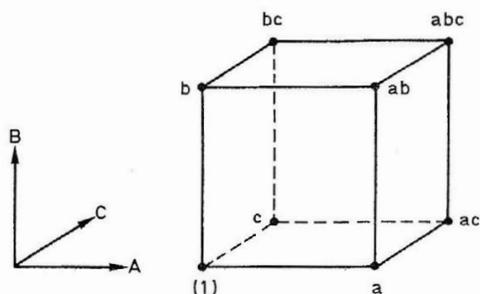
— bei $n = 3$ Faktoren:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + b_{12} x_1 x_2 + b_{13} x_1 x_3 + b_{23} x_2 x_3 + b_{123} x_1 x_2 x_3, \quad (1.347)$$

— bei $n = 4$ Faktoren:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_4 x_4 + b_{12} x_1 x_2 + \dots + b_{14} x_1 x_4 + b_{23} x_2 x_3 + b_{24} x_2 x_4 + b_{34} x_3 x_4 + b_{123} x_1 x_2 x_3 + b_{124} x_1 x_2 x_4 + b_{1234} x_1 x_2 x_3 x_4. \quad (1.348)$$

Die Gl. (1.346)–(1.348) lassen deutlich die enge Beziehung zwischen Versuchsplanung und mathematischer Modellierung erkennen.



2^3 -Design

Abb. 1.44. Räumliche Darstellung des 2^3 Designs

Abb. 1.44 zeigt in graphischer Darstellung und Tab. 1.14 nach dem Yateschen Schema den 2^3 -Faktorenversuchsplan. Der Kubus sowie das Quadrat in Abb. 1.42 symbolisieren die hohe Symmetrie dieser Versuchspläne. Bei den mathematischen Modellen (1.347) und (1.348) treten nun auch dreifache und vierfache Wechselwirkungen auf. Da diese oft auf Grund theoretischer Überlegungen verschwindend klein sein müssen, kann z. B. anstelle der vierfachen Wechselwirkung der Effekt eines 5. Faktors bestimmt werden. Diese Vermengung (confounding) führt zu verkürzten Versuchsplänen. Praktisch geht man dabei so vor, daß der zusätzliche Faktor entsprechend den Niveaus der Wechselwirkung in den Versuchsplan eingeht. Das folgende Beispiel zeigt einen verkürzten 2^5 -Faktorenversuchsplan, wobei der 5. Faktor x_5 mit der Wechselwirkung $x_1 x_2 x_3 x_4$ vermengt wurde. Es handelt sich um einen Versuchsplan zur Prüfung der chemischen Kompatibilität eines Wirkstoffes mit Hilfsstoffen.

Tabelle 1.14. Niveaus der Faktoren und der Wechselwirkungen

Versuchskombination	A	B	C	AB	AC	BC	ABC
(1)	—	—	—	+	+	+	—
a	+	—	—	—	—	+	+
b	—	+	—	—	+	—	+
ab	+	+	—	+	—	—	—
c	—	—	+	+	—	—	+
ac	+	—	+	—	+	—	—
bc	—	+	+	—	—	+	—
abc	+	+	+	+	+	+	+

Als Faktoren wurden eingesetzt:

Faktor	Niveau	Menge (% G/G)
<i>A</i> (Füllmittel)	(-) Laktose	70
	(+) Mannit	70
<i>B</i> (Gleitmittel)	(-) Stearinsäure	5
	(+) Magnesiumstearat	5
<i>C</i> (Sprengmittel)	(-) Maisstärke	20
	(+) Mikrokristalline Cellulose	20
<i>D</i> (Bindemittel)	(-) Polyvinylpyrrolidon	5
	(+) Gelatine	5
<i>E</i> (Feuchte)	(-) ohne Zusatz an H ₂ O	+ 0
	(+) mit Zusatz an H ₂ O	+ 3

Mit Ausnahme von Faktor *E* handelt es sich um qualitative Niveauunterschiede, welche untersucht werden.

Durch die Vermengung reduziert sich der Versuchsaufwand des 2⁵-Faktorenversuchsplanes auf die Hälfte (1/2 2⁵-Versuchsplan). Insgesamt wurden dabei 16 Wirkstoff-Hilfsstoffmischungen folgender Kompositionen einem Streißversuch (8 Wochen 50 °C) unterworfen, die Referenzmuster wurden bei 4 °C gelagert:

Tabelle 1.15. Wirkstoff- Hilfsstoff- Kompatibilitätsprüfung

Kompositionsnummer	Faktoren	Resultat (% intakter Wirkstoff)	
		50 °C	4 °C
1	<i>e</i>	59,6	100,0
2	<i>a</i>	86,4	98,3
3	<i>b</i>	95,0	98,7
4	<i>abe</i>	97,0	96,5
5	<i>c</i>	83,4	96,6
6	<i>ace</i>	53,8	96,7
7	<i>bce</i>	93,7	98,5
8	<i>abc</i>	99,7	96,9
9	<i>d</i>	54,1	97,9
10	<i>ade</i>	45,8	99,0
11	<i>bde</i>	92,8	95,3
12	<i>abd</i>	96,1	98,0
13	<i>cde</i>	53,6	98,7
14	<i>acd</i>	64,7	99,6
15	<i>bcd</i>	94,0	96,4
16	<i>abcde</i>	96,3	97,2

Die Tabelle auf S. 72 zeigt die Resultate der Yates Analyse.

Zur Bestimmung der Versuchsstreuung können die *a priori* als theoretisch Null angenommenen, höheren Wechselwirkungen der Resultate der bei 4 °C gelagerten Muster herangezogen werden. Mit Hilfe der *F*-Verteilung kann man zeigen, daß nur die folgenden Resultate $|R_i|$ signifikant sind¹³:

$$|R_i| \geq 2 \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (\text{höhere Wechselwirkung})^2 \cdot F_{\alpha, i, m}} = \pm 32,7, \quad (1.349)$$

Tabelle 1.16. Yates Analyse

Effekte und Wechselwirkungen	Resultate ($\times 8$) R_i 50 °C	Interpretation (Wirkstoffstabilisierung durch)	Resultate ($\times 8$) R_i 4 °C
Total	1266,0		1564,3
A	13,6		0,1
B	263,2	(B ⁺) Magnesiumstearat	- 9,3
AB	13,6		- 0,7
C	12,4		- 3,1
AC	- 34,0		0,3
BC	- 6,8		4,1
ABC, DE *	40,0	(D ⁻) (E ⁻): PVP-trocken	- 2,9
D	- 71,2	(D ⁻): PVP	- 0,1
AD	3,2		10,9
BD	58,8	(B ⁺) (D ⁺): Gelatine-Mg.stearat	- 7,3
ABD, CE *	- 8,0		3,7
CD	27,2		6,5
ACD, BE *	70,8	(B ⁺) (E ⁺): Mg.stearat-Feuchte	- 4,5
BCD, AE *	- 27,2		- 6,3
ABCD, E *	- 80,8	(E ⁻): ohne Zusatz an H ₂ O	- 0,5

* Aliases

wobei $F_{\alpha, l, m}$ dem Wert der Fisher-Verteilung für eine Irrtumswahrscheinlichkeit α entspricht. Der Faktor 2 wurde eingeführt, um der Vermengung Rechnung zu tragen.

In der Tab. 1.16 wurden nur die gemäß (1.349) hochsignifikanten Resultate R_i interpretiert. Ein positiver bzw. negativer Wert von R_i bedeutet, daß das obere (+) bzw. untere (-) Niveau für den hohen Prozentsatz des intakten Wirkstoffes verantwortlich ist. Als Faustregel gilt zudem, daß keine Wechselwirkungen ohne entsprechende signifikante Effekte existieren. Dies ist der Grund, warum die knapp signifikante Wechselwirkung AC nicht interpretiert wurde. Auf Grund der Vermengung $x_5 = x_1 x_2 x_3 x_4$ ergeben sich für einzelne Wechselwirkungen (vgl. Tab. 1.14) die gleiche Vorzeichensequenz der Niveaus. Die dabei einander zugeordneten Wechselwirkungen bzw. Effekte werden als Aliases bezeichnet.

Durch die Vermengung erhält man folglich einen Informationsverlust. Dieser ist jedoch nicht kritisch, so lange die wesentlichen Effekte oder Wechselwirkungen mit den unwahrscheinlicheren vermengt werden.

Sind die Niveaus der Faktoren quantitativ einstellbar, so wird der Versuchsplan als quantitativ bezeichnet. Unabhängig davon, ob die Zielgröße quantitativ oder qualitativ bestimmt wird, handelt es sich beim obigen Beispiel um einen qualitativen Versuchsplan. Qualitative Versuchspläne werden oft herangezogen, um chargen-spezifische Unterschiede zwischen gleichartigen Hilfs- oder Wirkstoffen aufzudecken.

5.3. EVOP (Evolutionary Operation)

Im Rahmen des sogenannten EVOP finden kleine Versuchspläne (2² evtl. 2³) eine interessante Anwendung zur laufenden Optimierung eines Produktes. Die Methode ist speziell zum Auffinden der optimalen Maschineneinstellung geeignet und kann im Prinzip mit der In-Process-Kontrolle kombiniert werden. Wesentlich bei der EVOP-Methode ist, daß die Faktoren nur um kleine Schritte (d.h. geringer Niveaubestand!) verändert werden, so daß die Effekte erst durch viele Versuche als Trends erkennbar werden.

Aus diesem Grunde ist der Einsatz in der Produktion möglich, da dabei trotz laufenden Optimierungsversuchen keine der Chargen außerhalb der geforderten Normen zu liegen kommen. Hat man bei diesem Vorgehen einen Trend und bei der neuen Einstellung ein

Optimum gefunden, so können zur eventuellen weiteren Optimierung zwei neue Faktoren untersucht werden.

In diesem Sinne kann die EVOP-Methode auch als eine Steigerung und Verfeinerung der In-Process-Kontrolle aufgefaßt werden.

5.4. Mathematische Modellierung und Optimierung quadratischer Formen

Schon eine einfache lineare Gleichung (1.1) stellt ein mathematisches Modell dar. Dieses Modell kann physikalisch begründet sein und wäre dann ein Naturgesetz oder es kann auch einen empirisch gefundenen Zusammenhang zwischen zwei Größen beschreiben. Viele bekannte physikalische Gesetze wurden nicht axiomatisch hergeleitet bzw. entdeckt, sondern erst auf Grund der gefundenen empirischen Zusammenhänge. Bei den meisten pharmazeutisch-technologischen Problemen sind wegen der Komplexität der Formulierungen weder die exakten Gesetze noch quantitative empirische Zusammenhänge bekannt. Selbst über die mögliche Modellart ist im Gegensatz zur Pharmokodynamik (Kinetik 1. Ordnung evtl. Michaelis-Menten-Gleichung vgl. S. 249 f.) wenig oder nichts bekannt. Da jedoch die meisten exakten Gesetzmäßigkeiten durch eine Polynomapproximation genügend genau beschrieben werden, geht man bei der rein empirischen Modellierung von einem Polynomansatz, z. B. der Form (1.329) aus. Ist der zu beschreibende Bereich genügend klein gewählt, so genügt schon ein lineares Modell (1.1) (Tangente).

Die Koeffizienten b_i , welche das Modell beschreiben, können bei einem genügend großen und konsistenten Datensatz mittels einfacher linearer, multilinearer oder auch mittels Polynomregression erhalten werden (vgl. (1.299), (1.300), (1.309)).

Diese Korrelations- und Regressionsrechnungen werden speziell zur Erstellung mathematischer Modelle eingesetzt, wo die interessierenden Größen entweder nicht direkt steuerbar sind (z. B. in der Wirtschaftswissenschaft) oder quantitativ in einem Dossier (retrospektive Analysen) vorliegen. Zur Erstellung empirischer mathematischer Modelle im Rahmen einer Vorwärtsstrategie wurden spezielle Versuchspläne entwickelt. Ein maximal verkürzter 2^n Faktorenversuchsplan (Latin Square Design), wobei keine Wechselwirkungen, sondern nur Effekte bestimmt werden, führt zu folgendem Modell

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + \dots + b_n x_n \quad (1.350)$$

Dieses Modell entspricht einer durch multilineare Regression gewonnenen Gleichung (1.313). Beim unverkürzten 2^4 Faktorenversuchsplan erhält man das mathematische Modell (1.348), wobei auch Terme für die dreifachen b_{ijk} und die vierfache Wechselwirkung b_{ijkl} enthalten sind. Da diese höheren Wechselwirkungen von der Theorie her meist vernachlässigbar und in der Praxis schwer interpretierbar sind, jedoch quadratische Abhängigkeiten häufiger auftreten, wurde von Box⁵ ein spezieller Versuchsplan (Central Composite Design) entwickelt, dessen Auswertung bei $n = 4$ Faktoren folgendes mathematisches Modell liefert

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_4 x_4 + b_{11} x_1^2 + b_{22} x_2^2 + \dots + b_{44} x_4^2 + b_{12} x_1 x_2 + b_{13} x_1 x_3 + b_{14} x_1 x_4 + b_{23} x_2 x_3 + b_{24} x_2 x_4 + b_{34} x_3 x_4 \quad (1.351)$$

Bei der Erstellung eines Central Composite Designs wird wie folgt vorgegangen:

Man beginnt mit einem 2^n Faktoren-Versuchsplan. Falls nun das resultierende mathematische Modell ungenügend ist, wird der 2^n Faktorenversuchsplan zum Central Composite Design erweitert:

Zu diesem Zweck wird mindestens ein Versuch im Zentrum des Versuchsplanes und insgesamt $2n$ weitere Versuche werden im Abstand $\pm \alpha$ vom Zentrum durchgeführt (für $n = 3$ Faktoren vgl. Abb. 1.45 und Tab. 1.17).

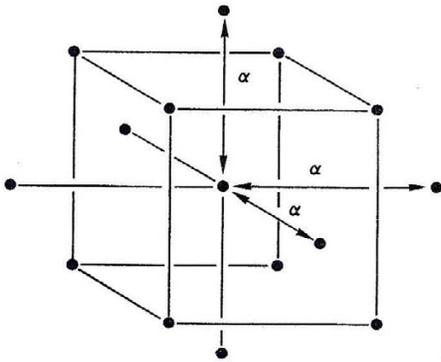


Abb. 1.45. Graphische Darstellung des Central Composite Designs

Dieses sogenannte blockweise Vorgehen liefert eine erhöhte statistische Sicherheit bei der Auswertung der Versuchspläne. Pro Versuchsvariable bzw. Faktor entfallen damit insgesamt 5 verschiedene Einstellungen: $-\alpha, -1, 0, +1$ und $+\alpha$. Der Wert der Größe α hängt von der Anzahl der untersuchten Faktoren und von der Art des Designs ab. Im Falle eines sogenannten rotierbaren Versuchsplanes haben alle Eckpunkte denselben Abstand vom Zentrum, d. h. für α muß gelten:

$$\alpha = \sqrt{n}. \tag{1.352}$$

Tabelle 1.17. Versuchsplan

Nr.	x_1	x_2	x_3	Nr.	x_1	x_2	x_3
1	-1	-1	-1	9	$-\alpha$	0	0
2	1	-1	-1	10	α	0	0
3	-1	1	-1	11	0	$-\alpha$	0
4	1	1	-1	12	0	α	0
5	-1	-1	1	13	0	0	$-\alpha$
6	1	-1	1	14	0	0	α
7	-1	1	1	15	0	0	0
8	1	1	1				

Stellt man die besondere Forderung an das mathematische Modell, daß die Regressionskoeffizienten b_i unter sich nicht korreliert sind, so muß der Versuchsplan orthogonal sein. Beispielsweise sind alle vollständigen 2^n Faktorenversuchspläne orthogonal. Diese Pläne haben den großen Vorteil, daß die Größe der Effekte und Wechselwirkungen (bzw. die Regressionskoeffizienten) weder von der Art noch der Anzahl der untersuchten Faktoren abhängen. Dies ist auch der Grund, warum beispielsweise ein 2^3 Design auf ein 2^4 Design erweitert werden kann, ohne daß die Signifikanz der schon bestimmten Effekte und Wechselwirkungen des 2^3 Designs verloren geht. Der Begriff der Orthogonalität des Versuchsplanes stammt daher, daß die Spaltenvektoren der Versuchsplanmatrix orthogonal zueinander stehen. Diese Aussage bezieht sich sowohl auf die Spaltenvektoren der Effekte wie auch der Wechselwirkungen (vgl. Tab. 1.14). Die Orthogonalität zweier Spaltenvektoren läßt sich sehr leicht überprüfen, da das skalare Produkt Null sein muß. Auf die Orthogonalität der 2^n Versuchspläne wird im Beispiel des 2^2 Versuchsplanes (vgl. Tab. 1.13) im folgenden näher eingegangen. Gleichzeitig soll die erwähnte enge Beziehung zwischen Versuchsplanung und mathematischer Modellierung unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Regressionsrechnung verdeutlicht werden.

Die vollständige Versuchsplanmatrix \mathbf{x} lautet (vgl. Tab. 1.13)

$$\begin{array}{l}
 \text{(Faktoren, Effekte,} \\
 \text{Wechselwirkung):} \\
 \text{Variable}
 \end{array}
 \begin{array}{cccc}
 \text{(Total)} & (A) & (B) & (AB) \\
 x_0 & x_1 & x_2 & (x_1 x_2)
 \end{array}
 \mathbf{x} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & +1 \\ 1 & +1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & +1 & -1 \\ 1 & +1 & +1 & +1 \end{pmatrix}. \quad (1.353)$$

Die sogenannte Scheinvariable $x_0 = \text{const.}$ wurde eingeführt, um im Versuchsplan auch den Wert für das Total zu berücksichtigen. Auf Grund des skalaren Produktes ist leicht erkennbar, daß die Spaltenvektoren \vec{x}_1 und $\vec{x}_2 \rightarrow$ orthogonal zueinander stehen.

$$\vec{x}_1 \cdot \vec{x}_2 = (-1)(-1) + (+1)(-1) + (-1)(+1) + (1)(+1) = 0. \quad (1.354)$$

Dasselbe Resultat erhält man für irgendwelche Paare der Spaltenvektoren der Matrix \mathbf{x} . Mit Hilfe der Regressionsrechnung (1.319) können nun die Effekte und Wechselwirkungen wie folgt berechnet werden

$$\mathbf{b} = (\mathbf{x}^T \mathbf{x})^{-1} \mathbf{x}^T \mathbf{y}, \quad (1.355)$$

wobei \mathbf{y} den Resultatvektor (1.356) darstellt (vgl. Tab. 1.13)

$$\mathbf{y} = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ y_4 \end{pmatrix} \quad \text{bzw.} \quad \begin{pmatrix} 82 \\ 82 \\ 78 \\ 95 \end{pmatrix}, \quad (1.356)$$

$$\mathbf{x}^T = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ -1 & +1 & -1 & +1 \\ -1 & -1 & +1 & +1 \\ +1 & -1 & -1 & +1 \end{pmatrix}. \quad (1.357)$$

Das Matrixprodukt $\mathbf{x}^T \mathbf{x}$ liefert folgende Resultatmatrix (1.358)

$$(\mathbf{x}^T \mathbf{x}) = \begin{pmatrix} 4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 4 \end{pmatrix}. \quad (1.358)$$

Für die inverse Matrix von (1.358) erhält man (vgl. (1.143))

$$(\mathbf{x}^T \mathbf{x})^{-1} = \begin{pmatrix} 1/4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1/4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1/4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1/4 \end{pmatrix}. \quad (1.359)$$

Das Produkt $\mathbf{x}^T \mathbf{y}$ ergibt (vgl. Tab. 1.13)

$$(\mathbf{x}^T \mathbf{y}) = \begin{pmatrix} y_1 + y_2 + y_3 + y_4 \\ (y_2 + y_4) - (y_1 + y_3) \\ (y_3 + y_4) - (y_1 + y_2) \\ (y_1 + y_4) - (y_2 + y_3) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2T \\ 2A \\ 2B \\ 2AB \end{pmatrix}. \quad (1.360)$$

Multipliziert man (1.359) mit (1.360) so erhält man den Regressionskoeffizientenvektor \mathbf{b}

$$\mathbf{b} = (b_0, b_1, b_2, b_{12}) = (T/2, A/2, B/2, AB/2), \quad (1.361)$$

bzw. das mathematische Modell (1.362)

$$y = \frac{T}{2} + \frac{A}{2} x_1 + \frac{B}{2} x_2 + \frac{AB}{2} x_1 x_2 \quad (1.362)$$

oder (1.362) in Zahlen (Beispiel Tab. 1.13)

$$y = 84,25 + 4,25 x_1 + 2,25 x_2 + 4,25 x_1 x_2. \quad (1.363)$$

Falls man den Variablen x_1, x_2 gemäß Versuchsplan wiederum die Werte $+1$ bzw. -1 zuordnet, erhält man die Ausgangsergebnisse y_i (sogenannte summarizing equation).

Erweitert man die Matrix (1.353) zu einem Central Composite Design, so ergibt sich unter Berücksichtigung der quadratischen Terme folgende Matrix (1.364)

(Faktoren, Effekte,
Wechselwirkungen):

Variable	(Total) x_0	(A) x_1	(B) x_2	(AB) $x_1 x_2$	(A) ² x_1^2	(B) ² x_2^2
1	1	-1	-1	+1	1	1
1	1	+1	-1	-1	1	1
1	1	-1	+1	-1	1	1
1	1	+1	+1	+1	1	1
1	1	- α	0	0	α^2	0
1	1	+ α	0	0	α^2	0
1	1	0	- α	0	0	α^2
1	1	0	+ α	0	0	α^2
1	1	0	0	0	0	0

$$x = \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & +1 & 1 & 1 \\ 1 & +1 & -1 & -1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & +1 & -1 & 1 & 1 \\ 1 & +1 & +1 & +1 & 1 & 1 \\ 1 & -\alpha & 0 & 0 & \alpha^2 & 0 \\ 1 & +\alpha & 0 & 0 & \alpha^2 & 0 \\ 1 & 0 & -\alpha & 0 & 0 & \alpha^2 \\ 1 & 0 & +\alpha & 0 & 0 & \alpha^2 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (1.364)$$

Der innere Rahmen entspricht dabei dem ursprünglichen 2^2 Faktorenversuchsplan (vgl. (1.353), bzw. Tab. 1.13).

Wie man auf Grund der Spaltenvektoren von x_1^2 und x_2^2 erkennt, ist dieser Versuchsplan nicht mehr orthogonal. Durch die folgende Transformation der Variablen und die besondere Wahl des Wertes α läßt sich der Versuchsplan jedoch leicht orthogonalisieren.

$$\begin{aligned} z_0 &= x_0, & z_1 &= x_1 - \bar{x}_1, & z_2 &= x_2 - \bar{x}_2, & z_{12} &= x_1 x_2 - \bar{x}_1 \bar{x}_2, \\ z_{11} &= x_1^2 - \bar{x}_1^2, & z_{22} &= x_2^2 - \bar{x}_2^2. \end{aligned} \quad (1.365)$$

Gemäß (1.364) gelten für die Mittelwerte

$$\bar{x}_1 = 0, \quad \bar{x}_2 = 0, \quad \overline{x_1 x_2} = 0, \quad \overline{x_1^2} = \frac{4 + 2\alpha^2}{9} = \overline{x_2^2}. \quad (1.366)$$

Dem neuen mathematischen Modell (1.367) entspricht dabei die Matrix (1.368)

$$y = a_0 + a_1 z_1 + a_2 z_2 + a_{12} z_1 z_2 + a_{11} z_{11} + a_{22} z_{22}, \quad (1.367)$$

$$z = \begin{pmatrix} z_0 & z_1 & z_2 & z_{12} & z_{11} & z_{22} \\ 1 & -1 & -1 & +1 & +1 - \gamma & 1 - \gamma \\ 1 & +1 & -1 & -1 & +1 - \gamma & 1 - \gamma \\ 1 & -1 & +1 & -1 & +1 - \gamma & 1 - \gamma \\ 1 & +1 & +1 & +1 & +1 - \gamma & 1 - \gamma \\ 1 & -\alpha & 0 & 0 & \alpha^2 - \gamma & -\gamma \\ 1 & +\alpha & 0 & 0 & \alpha^2 - \gamma & -\gamma \\ 1 & 0 & -\alpha & 0 & -\gamma & \alpha^2 - \gamma \\ 1 & 0 & +\alpha & 0 & -\gamma & \alpha^2 - \gamma \\ 1 & 0 & 0 & 0 & -\gamma & -\gamma \end{pmatrix} \quad (1.368)$$

$$\text{mit } \gamma = \frac{4 + 2\alpha^2}{9}.$$

Die Matrix (1.368) ist orthogonal, falls das skalare Produkt der Spaltenvektoren $\vec{z}_{11} \cdot \vec{z}_{22}$ verschwindet. Die Bedingung liefert die Bestimmungsgleichung für α , welche im allgemeinen Fall (beliebiges n) wie folgt lautet

$$\alpha = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{2^{2n-p}(2^{n-p} + 2n + 1)}{2^{n-p-1}}} \quad (1.369)$$

n = Anzahl der Faktoren,
 p = Anzahl der Vermengungen des 2^n Designs.

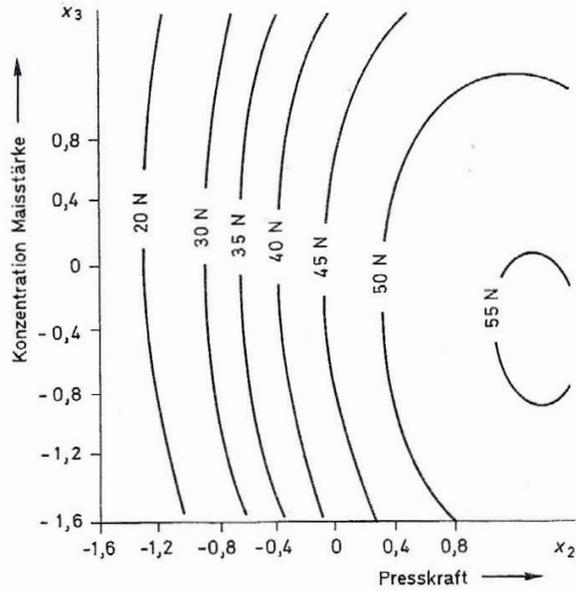


Abb. 1.46. Abhängigkeit der Tablettenhärte von der Konzentration Maisstärke in der äußeren Phase (Kartographische Darstellung¹¹)

Quadratische mathematische Modelle, wie sie mit einem Central Composite Design erhalten werden, eignen sich besonders für Optimierprobleme, denn sie weisen entweder ein Maximum, ein Minimum oder einen Sattelpunkt auf.

Da die menschliche Vorstellungskraft auf 3 Dimensionen beschränkt ist, hilft man sich mit einer „kartographischen“ Darstellung analog Abb. 1.46 oder Abb. 1.47. Etwas anschaulicher wird das Resultat in perspektivischer Darstellung (vgl. Abb. 1.48). Die Suche nach solchen Zielgrößenflächen wird auch als Antwortflächenforschung bezeichnet. Auf Grund der Extremwertbedingungen läßt sich mathematisch exakt das Optimum einer Zielgröße bestimmen. Bei den meisten pharmazeutisch-technologischen Fragestellungen wird jedoch nicht nach dem Optimum einer, sondern mehrerer Zielgrößen gefragt, z.B. maximale Härte, minimale Friabilität, kurze Zerfallszeit einer Tablette usw. Dieses Problem führt zur Suche nach Versuchsparameterbereichen, wo die Anforderungen an alle Zielgrößen genügend gut bzw. optimal erfüllt werden. Meist kann es sich dabei nur um einen optimalen Kompromiß handeln. Stehen für die verschiedenen Zielgrößen mathematische Modelle und ein Computer zur Verfügung, so kann man den Variablenraum wie einen Kristall in Gitterpunkte unterteilen und sich für jeden Gitterpunkt die Zielgrößen berechnen lassen (Grid search). Für den Computer ist es dann ein leichtes, diese Werte mit den Anforderungen zu vergleichen und den optimalen Bereich der Versuchsvariablen herauszufinden. Selbstverständlich muß darauf geachtet werden, daß die empirischen Modellgleichungen nur im untersuchten (beschränkten) Variablenraum ihre Gültigkeit haben. Bei geschickter Versuchsplanung wird dabei der Großteil des

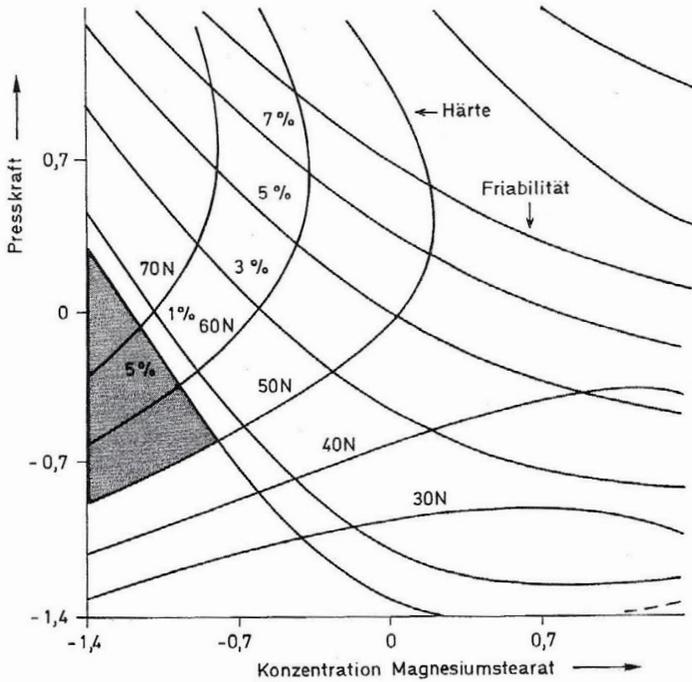


Abb. 1.47. Superposition der Abhängigkeit der Tablettenhärte und der Tablettenfriabilität von den Parametern Preßkraft und Magnesiumstearat¹¹

Tabelle 1.18a. Regressionskoeffizienten für die Härte, Zerfallszeit, Friabilität und Auflösungsgeschwindigkeit der Tabletten

	Härte (N)	Zerfallszeit (s)	Friabilität (%)	Auflösungsgeschwindigkeit (min)
b_0	46,36	555,6	2,18	18,8
b_1	1,13	20,0	0,06	0,204
b_2	13,36	153,0	- 0,11	4,56
b_3	- 0,08	- 34,5	0,001	- 2,13
b_4	3,52	123,8	- 0,766	4,51
b_5	- 6,76	85,1	0,210	8,25
b_{11}	0,23	- 7,6	- 0,479	- 1,90
b_{12}	1,50	27,8	0,041	- 0,743
b_{13}	0,04	- 47,6	- 0,131	- 2,70
b_{14}	0,28	- 2,8	- 0,034	1,53
b_{15}	0,06	46,7	- 0,052	0,954
b_{22}	- 5,08	- 1,9	- 0,135	0,377
b_{23}	- 1,19	- 24,2	0,109	1,07
b_{24}	2,01	- 49,7	- 0,083	- 1,55
b_{25}	- 5,24	- 1,4	0,062	0,225
b_{33}	- 2,14	2,9	- 0,78	0,874
b_{34}	- 1,10	8,7	- 0,12	- 0,986
b_{35}	0,94	- 6,6	- 0,05	- 0,539
b_{44}	0,11	- 43,9	0,97	- 2,74
b_{45}	- 0,21	7,9	0,07	2,90
b_{55}	2,41	- 36,6	- 0,82	- 0,689

technologisch zugänglichen Bereiches abgedeckt. Tab. 1.18 a zeigt die Modellgleichungen für 4 Qualitätsmerkmale einer festen Arzneiform und Tab. 1.18 b vom Computer berech-

nete Formulierungsvorschläge im optimalen Bereich des Variablenversuchsraumes. Um zu einer unkritischen, d. h. in jeder Hinsicht optimalen Formulierung zu gelangen, sollte jede Zielgröße in einen flachen, d. h. unkritischen Bereich der Zielgrößenfläche (vgl. Abb. 1.48 und Abb. 1.11) zu liegen kommen.

Bemerkung:

Die allgemeine Berechnungsformel (1.355) der Regressionskoeffizienten gilt sowohl für orthogonale wie auch nicht orthogonale Versuchspläne. Werden nur rein orthogonale Pläne verwendet, so vereinfacht sich die Berechnung der Regressionskoeffizienten b_k zu

$$b_k = \frac{\sum_i y_k z_i}{\sum_i z_i^2} \tag{1.369a}$$

mit der Varianz

$$s_{b_{ik}}^2 = \frac{s^2}{\sum_i z_i^2} \tag{1.369b}$$

s^2 = Schätzwert der Varianz

z_i = transformierte Variable x_i

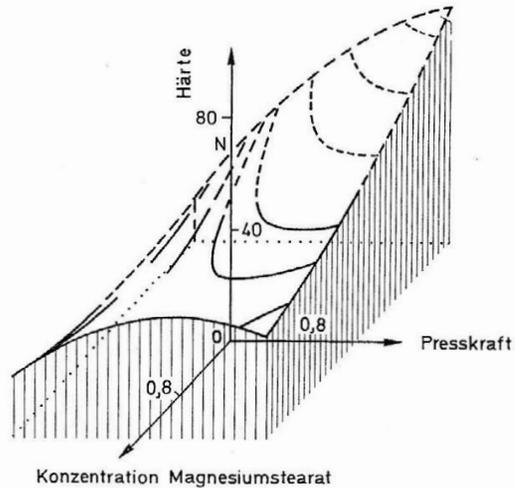


Abb. 1.48. Abhängigkeit der Tablettenhärte von der Preßkraft und der Menge Magnesiumstearat¹¹

Tabelle 1.18b. Auf Grund der mathematischen Modellgleichungen berechnete Formulierungsvorschläge

Grid Search Programm

Gewünschte Qualitätsmerkmale der Tabletten:

Härte: 40–70 N, Friabilität max. 1,5%, Zerfallszeit max. 120 s, Dissolution Rate Parameter $t_{63,2\%}$ (RRSB) max. 15 min.

Resultate

$x_1 = -1,6$, $x_2 = -0,3$, $x_3 = 1,6$, $x_4 = -1,6$, $x_5 = -1,6$

Härte: 45,6 N, Friabilität: 0,94%, Zerfallszeit: 119 s, Diss. Rate $t_{63,2\%} = 4$ min 48 s

$x_1 = -1,3$, $x_2 = -0,1$, $x_3 = 1,3$, $x_4 = -1,6$, $x_5 = -1,6$

Härte: 51 N, Friabilität: 1,1%, Zerfallszeit: 107 s, Diss. Rate $t_{63,2\%} = 4$ min 5 s

x_1 = Verhältnis zweier Füllmittel *

x_2 = Preßkraft *

x_3 = Sprengmittel *

x_4 = Bindemittel *

x_5 = Gleitmittel *

* in kodierten Einheiten¹¹ (z. B. $x_2 = -1:2000$ N; $x_2 = 0:4000$ N; $x_2 = +1:6000$ N).

5.5. Lineares und dynamisches Programmieren

Der Einsatz der linearen Programmierung ist auf lineare mathematische Modelle der Art (1.313) beschränkt.

Das Wesen des linearen Programmierens läßt sich am einfachsten anhand eines trivialen Beispiels erläutern. Nimmt man ein lineares Modell für die Abhängigkeit der Härte einer Tablette vom Preßdruck und der Menge Magnesiumstearat an, so ist das Optimum einerseits durch den maschinenbedingten Maximaldruck und die maschinenbedingte minimal notwendige Konzentration an Magnesiumstearat vorgegeben. Graphisch gesehen liegt das Optimum in jedem Fall an einem Eckpunkt des erlaubten Bereiches (vgl. Abb. 1.49). Bei einem höherdimensionalen Optimierproblem sind die Eckpunkte nicht so leicht überschaubar.

Aus diesem Grunde wurde ein entsprechendes zielstrebiges Rechenverfahren entwickelt, welches nur die Eckpunkte absucht. (Simplex-Verfahren nach Dantzig). Ist die Voraussetzung der linearen Abhängigkeit der Zielgröße sowie der Nebenbedingungen, welche die Eckpunkte erzeugen und eine Optimierung erst erlauben, nicht *a priori* erfüllt, so gelingt es in Spezialfällen durch mathematische Transformationen (z.B. logarithmieren) zu einer linearisierten Form zu gelangen. Die Hauptanwendung des linearen Programmierens liegt jedoch im Pharmabereich bei Lagerhaltungs- und Versandproblemen.

Beim sogenannten dynamischen Programmieren gelten folgende Voraussetzungen:

- Das Optimierproblem muß sich in eine Kette individueller Teilprobleme auftrennen lassen (vgl. Abb. 1.50).
- Zwischen den Teilproblemen dürfen keine Wechselwirkungen im Sinne eines „Rückkopplungsmechanismus“ existieren.

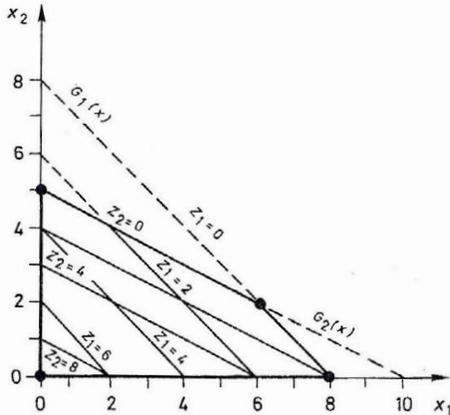


Abb. 1.49. Lineares Programmieren: das Optimum liegt an einem Eckpunkt des durch die Nebenbedingungen $G_1(x)$, $G_2(x)$ begrenzten Bereiches⁶

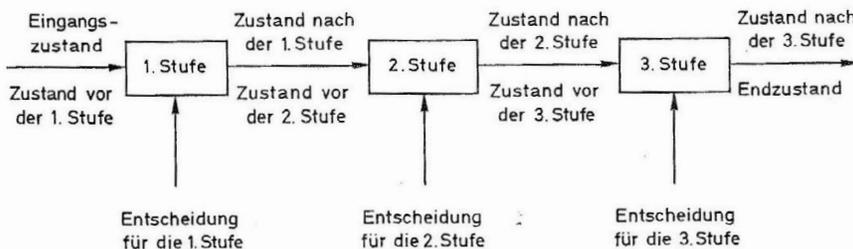


Abb. 1.50. Dynamisches Programmieren: Der Prozeß wird in diskrete voneinander unabhängige Stufen unterteilt⁶

Bei der Optimierung beginnt man grundsätzlich beim letzten Glied in der Kette. Bei diesem Teilproblem kann es sich ohne weiteres um eine „black box“ mit verschiedenen Einstellungsmöglichkeiten handeln. Die Einflußgrößen werden so lange variiert, bis die Zielgröße den maximalen Wert erreicht hat.

Beim nächsten Schritt (vorletztes Glied) optimiert man nicht die vorletzte Stufe allein, sondern zusammen mit der letzten Stufe, d. h. ohne das System aufzutrennen. Der Grund liegt darin, daß die Optimierung im Hinblick auf den ganzen Prozeß erfolgen muß und das Optimum nicht in jedem Fall der Summe aller in den (separierten) einzelnen Stufen gefundenen Optima entsprechen muß.

Angesichts dieser „Rückwärtsoptimierung“ werden die Stufen zur Optimierung von rechts nach links gezählt⁶. Diese Strategie („Rückwärtsoptimierung“) erlaubt die Anzahl der durchzutestenden Möglichkeiten drastisch zu reduzieren. Wenn z. B. pro Stufe ($n = 5$ Stufen) die Anzahl der Einstellmöglichkeiten der Steuervariablen s konstant ist und $s = 4$ beträgt, vermindert sich die Anzahl der Einstellkombinationen von $4^5 = 1024$ (alle möglichen Kombinationen) auf $5 \times 4 = 20$ Einstellmöglichkeiten. Eine wichtige Anwendung findet das dynamische Programmieren neben der Optimierung mehrstufiger technischer Prozesse bei der Erstellung von Netzplänen.

5.6. Spezielle Optimierstrategien (Hill-Climbing-Methoden)

Falls die Zielfunktionen weder eine lineare noch quadratische Form aufweisen, so kann zur Optimierung weder die Technik des linearen Programmierens eingesetzt werden, noch kann das Optimum direkt berechnet werden. Der Grund liegt darin, daß bei komplizierten Zielfunktionen (z. B. Suche des Quadratsummenminimums (1.335)) die Extremwertbedingungen (1.296) zu einem nichtlinearen Gleichungssystem führen. Die Auflösung dieses Systems ist nun nicht mehr mittels Matrizenrechnung gemäß (1.319) möglich, sondern man ist fast immer auf numerische Rechenmethoden zur Lösung dieser Gleichungen angewiesen. In der Praxis erspart man sich oft viel Rechenarbeit, wenn mittels iterativer numerischer Rechenmethoden das Maximum bzw. Minimum der Zielfunktion direkt berechnet wird (vgl. S. 63, nichtlineare Regression).

Zum Auffinden des Extremums der Zielfunktion bestehen dabei verschiedene Möglichkeiten. Sie reichen von der einfachen sukzessiven Variation der Variablen bis zu ausgefeilten und sehr zielstrebigem mathematischen Methoden, welche die örtlichen 1. und 2. Ableitungen der Zielfunktion berücksichtigen, um vereinfacht gesagt, das Ziel auf dem kürzesten Weg (steepest descent, steepest ascent-Methoden) zu erreichen.

Je nach Art der mathematisch-technischen Vorgehensweise tragen die Methoden die folgenden Namen: Fibonacci-Suche (eindimensionale Probleme), Gradientenmethoden, Newton-Raphson-, Hooke-Jeeves, Rosenbrock, Powell, Simplex und Nelder-Mead-Methode⁶.

Im folgenden soll einzig eine sehr einfache, jedoch in der Praxis bewährte und zielstrebige Optimiermethode beschrieben werden, welche sich auch für eine sequentielle Versuchsplanung eignet. Es handelt sich um die sogenannte Simplex-Methode (nicht zu verwechseln mit der Simplex-Methode nach Dantzig beim linearen Programmieren), welche ohne Berechnung der 1. und 2. Ableitungen der Zielfunktion auskommt.

Abb. 1.51 zeigt das Vorgehen im Fall von $n = 2$ Variablen. Die Zielfunktion wird an $(n + 1) = 3$ Punkten bestimmt. Diese bilden das sogenannte Startsimplex (Startdreieck). Man vergleicht nun die Werte der Zielfunktion an den drei Ecken und wählt den schlechtesten Punkt (Pkt. 1 nach Abb. 1.51) aus und bestimmt gegenüberliegend dazu einen neuen Punkt. Diesen Punkt findet man, wenn man den Schwerpunkt S der gegenüberliegenden Dreieckseite aufsucht und die Strecke Pkt. 1— S über S hinaus nochmals aufträgt. Der neue Punkt (Nr. 4) bildet mit den restlichen Punkten (Nr. 2 und Nr. 3) wiederum ein Dreieck. Nun wird die Zielfunktion am Punkt 4 bestimmt und der Rechenzyklus kann von neuem beginnen.

Auf diese Weise bewegt sich das Dreieck oder $(n + 1)$ Simplex in Richtung des optimalen Funktionswertes der Zielgröße. Um zu vermeiden, daß das Simplex sich schließlich laufend um den Extrempunkt im Kreise bewegt, ist ein Suchabbruchkriterium (z. B. minimal notwendiger Funktionszuwachs) notwendig.

Eine Modifikation der Simplex-Strategie stellt die sogenannte Nelder-Mead Methode dar. Durch spezielle Vorschriften wird das Simplex während der Wanderung zum Optimum kontrahiert bzw. expandiert, so daß es sehr unregelmäßige Formen annimmt.

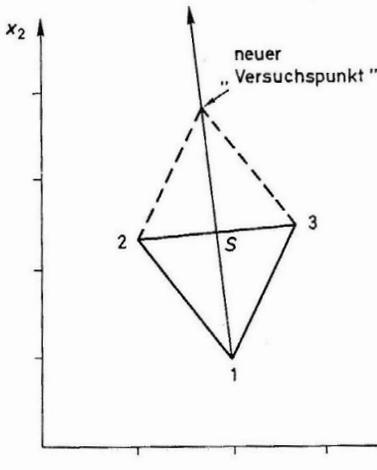


Abb. 1.51. Die Simplex-Methode bei 2 Faktoren, der neue „Versuchspunkt“ befindet sich gegenüber dem Punkt mit dem schlechtesten Resultat

Faßt man die Eckpunkte des Startsimplexes als Vorschrift zur Durchführung von Experimenten auf, kann die Simplex-Methode im Sinne einer sequentiellen Versuchsplanung zur Optimierung einer Zielgröße herangezogen werden. In diesem Fall ist es zudem nicht notwendig, die Zielfunktion bzw. das mathematische Modell der Zielgröße explizit zu kennen. Ein weiterer Vorteil der Simplex-Methode besteht darin, daß sie sich sehr leicht auf höherdimensionale Probleme ausdehnen läßt.

6. Grundlagen der Scale-Up-Technik

6.1. Empirische und semiempirische Methoden

Üblicherweise wird eine pharmazeutische Komposition vorerst im Kleinmaßstab hergestellt und optimiert.

Neben dem Ziel, während der Entwicklung keinen unnötig großen Abfall zu produzieren, handelt es sich im wesentlichen um eine Kostenfrage, d. h. man möchte möglichst wenig teuren Wirkstoff verschwenden. Nach erfolgter Optimierung der Komposition werden Laboransätze im größeren Maßstab hergestellt. Je nach Wechsel der dabei eingesetzten Geräte und Tablettiermaschinen muß unter Umständen das Produktionsverfahren entsprechend angepaßt oder die Komposition verändert werden. Dies geschieht in der Praxis im allgemeinen nach der Trial- und Error-Methode, inspiriert durch die persönliche Erfahrung des betreffenden pharmazeutischen Technologen bzw. auch anhand in der Literatur beschriebener Kunstgriffe und „Trouble shooting“-Vorschläge. Im Prinzip kann beim Upscaling jeder denkbare Tablettierfehler auftreten wie „Deckeln“, „Kleben“, zu große Dosierungsschwankung usw. Da in vielen Fällen die Maschinenparameter von der kleinen zur großen Maschine sich sprunghaft und oft nicht kohärent ändern, kann die Anpassung der Formulierungen entsprechend große Ansprüche an die galenische Handwerkskunst stellen.