



PATENTCHRIFT 143 213

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11) 143 213

(44) 13.08.80 3(51) B 01 J 2/28

(21) WP B 01 J / 212 476 (22) 25.04.79

(71) siehe (72)

(72) Dittgen, Michael, Dr.; Schneider, Joachim, Dipl.-Pharmazeut;
Kala, Helmut, Prof. Dr.; Moldenhauer, Heinz, Prof. Dr., DD

(73) siehe (72)

(74) Ernst-Moritz-Arndt-Universität, BfN, 2200 Greifswald,
Domstraße 20

(54) Verfahren zur Granulierung

(57) Das Verfahren zur Granulierung beruht auf dem erfindungsgemäßen Einsatz von spezifischen Bindemitteln auf Polyacrylatbasis zur Formulierung pharmazeutischer Granulate, die Tabletten mit guter Zerfallbarkeit liefern, aus Pulvermischungen von geringer Kohäsion bei Anwendung der üblichen Herstellungstechnologien. Die Bindemittel können dabei in fester Form, als Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen, vorzugsweise als feinteilige wäßrige Dispersionen zum Einsatz gelangen. Es wird weiterhin aufgezeigt, daß durch Auswahl der Art und Menge der zu polymerisierenden Monomeren Polyacrylat-bindemittel mit Eigenschaften nach Maß herstellbar sind. Mit Hilfe des beschriebenen Verfahrens werden oft auftretende Nachteile der bekannten Bindemittel bezüglich deren gegensinniger Wirkung auf die Festigkeit und Zerfallbarkeit der mit ihnen gefertigten Produkte (Granulate, Tabletten) vermieden. Außerdem gelingt es durch das erfindungsgemäße Verfahren die Qualitätsschwankungen und die mikrobielle Kontamination, die bei der Anwendung bekannter natürlicher Bindemittel die Reproduzierbarkeit der Granulatoreigenschaften in Frage stellen, fast vollständig auszuschließen.



a) Titel der Erfindung

Verfahren zur Granulierung

b) Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Granulierung, vorzugsweise zur Herstellung pharmazeutischer Granulate aus Wirkstoffen oder Wirkstoffgemischen geringer Kohäsion, das die Anwendung der üblichen Herstellungstechnologien gestattet und zu Granulaten führt, die Tabletten o.ä. Formlinge mit rascher Zerfallzeit und optimaler Wirkstofffreigabe ergeben.

c) Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zur Herstellung von Granulaten, die Tabletten mit rascher Zerfallzeit ergeben, werden üblicherweise Bindemittel eingesetzt, wenn die zu granulierenden Stoffe über zu geringe Kohäsionskräfte verfügen. Als Bindemittel dienen bisher vorrangig Naturstoffe und erst in den letzten Jahren setzen sich auch halb- und vollsynthetische Hilfsstoffe für den vorgenannten Zweck durch (vgl. Tab. 1).

Tab. 1: Übersicht über gebräuchliche Granulierbindemittel

Naturstoffe	halbsynthetische Hilfsstoffe	vollsynthetische Hilfsstoffe
Proteine (z.B. Gelatine)	Cellulosederivate (z.B. Na-Carboxymethylcellulose, Hydroxyäthylcellulose)	Polyvinylverbindungen (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinnylalkohol)
Kohlenhydrate (z.B. Stärke, Na-Alginat)		Polyäthylenglycole (z.B. Carbowax 6000)
		Carboxyvinylpolymere (z.B. Polyacrylsäure, Polyacrylamid, Poly- methylemethacrylat)

Insbesondere bei der Anwendung als Retardierungsmittel ist es auch üblich, Polyacrylate zur Granulierung einzusetzen. Dabei resultieren jedoch stets Produkte, welche die enthaltenen Wirkstoffe nicht sofort, sondern erst allmählich und mehr oder weniger verzögert freigeben. So beschreiben beispielsweise KALA, ERBE, KUNZE und DITTGEN ein Verfahren, welches auf der Anwendung eines Polyacrylats zur Formulierung von Retardformen nach dem Einbettungsprinzip beruht (DDR-Patentschrift 108 456 v. 1974), das auch die Herstellung von Granulaten als Produktionsschritt beinhaltet.

Zur Herstellung von Granulaten, die rasch zerfallende Tabletten liefern, wurden Polyacrylate bisher noch nicht in größerem Maße eingesetzt. Zwar ist es bekannt Homopolxmerisate der Acryl- oder Methacrylsäure, die als Verdicker in der Pharmazie Einsatz finden, analog zu anderen Quellstoffen zur Granulierung anzuwenden. In einem Fall wurde darüberhinaus auch schon ein Copolymerisat auf Basis eines Methacrylats zur Formulierung von Tellergranulaten herangezogen. In diesem letzteren Falle handelte es sich jedoch um die Anwendung eines als Retardierungsmittel bekannten Polyacrylates, so daß die in diesem Zusammenhang aufgeführten Nachteile bezüglich Zerfall und Wirkstofffreigabe analog bestehen. In jedem Fall ergeben sich bei der Anwendung der genannten Polyacrylate Nachteile, die aus der jeweiligen Struktur resultieren, die zwar den Einsatz als Quellstoff, Verdicker oder Retardierungsmittel angepaßt ist, der Erzielung eines optimalen Granulates, das rasch zerfallende und den Wirkstoff schnell und vollständig freigebende Tabletten mit guter Festigkeit ergibt, jedoch in mehrerer Hinsicht entgegensteht.

d) Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, bei Anwendung der üblichen Herstellungstechnologien jedoch durch den Einsatz spezifischer Bindemittel auf Kunststoffbasis ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Granulate aus Wirkstoffen oder Wirkstoffgemischen geringer Kohäsion aufzuzeigen, welches die durch gebräuchliche Granulierbindemittel bedingten Nachteile nicht beinhaltet. Dabei kommt es in besonderem Maße darauf an, die durch übliche Granulierbindemittel hervorgerufenen Schwierigkeiten bezüglich der mechanischen Eigenschaften und der Zer-

fallbarkeit in Wasser oder Verdauungssäften von aus den Granulaten gefertigten Preßkörpern in der Weise zu vermeiden, daß die erfindungsgemäßen Granulate zu mechanisch stabilen Formlingen mit guter Zerfallbarkeit in Wasser oder Verdauungssäften verpreßt werden könne.

e) Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde ein Verfahren zur Granulierung entwickelt, welches auf der Anwendung physiologisch indifferenter Kunststoffe als Granulierbindemittel basiert, die in trockener Form, als Suspension, Emulsion oder Lösung, vorzugsweise jedoch als feinteilige wäßrige Dispersion, zur Anwendung gelangen. Bei diesen Kunststoffen handelt es sich um Sauerstofffunktionen tragende Copolymerisate, beispielsweise carboxyl-, glycidyl-, hydroxyl- und/oder carboxyvinylhaltige Copolymerisate, vorzugsweise Copolymerisate aus einem oder mehreren Acryl- und/oder Methacrylestern mit ungesättigten Säuren. Die Copolymerisate aus einem oder mehreren Acryl- und/oder Methacrylsäureestern enthalten Acrylsäure, Methacrylsäure, Itacon-, Croton-, Malein- oder Fumarsäure. Vorzugsweise jedoch werden Copolymerisate aus Acryl- und/oder Methacrylsäureestern mit C₁-bis C₄-Alkoholen und Acryl- und/oder Methacrylsäure eingesetzt.

Es können prinzipiell auch andere, das Copolymerisat härter oder weicher einzustellende Vinylverbindungen mit verwendet werden, z.B. Vinylacetat, Styrol, Vinyläther. Jedoch ist es vorteilhafter, diese Eigenschaften durch die verschiedenen Acryl- und/oder Methacrylsäureester, z.B. Methyl-, Äthyl-, Butyl- und 2-Äthylhexylacrylat, Methyl- und Butylmethacrylat, einzustellen.

Die Quellfähigkeit des Bindemittels, die bei den verschiedensten praktischen Arzneizubereitungen in unterschiedlicher Weise benötigt wird, kann eingestellt werden durch die Acrylate und/oder Methacrylate unterschiedlicher Hydrophile in Abhängigkeit des Einsatzes von Acrylsäure oder Methacrylsäure. In besonderen Fällen muß auch mit einem Gemisch von Acryl- und Methacrylsäure gearbeitet werden.

Der Säuregehalt der Copolymerisate kann in weiten Grenzen schwanken (2 bis 45 %, vorzugsweise 12 bis 25 %) und gibt so Raum für jede im Sinne der Erfindung gewünschte spezifische Arzneizubereitung.

Dem Einsatz der aus anwendungstechnischer Sicht günstigen Teil- und Vollsynthetika stehen die schlechteren Zerfallszeiten der resultierenden Tabletten entgegen, so daß die Naturstoffe in vielen Fällen immer noch den Vorzug erhalten. Unter den Bindemittelhaltigen Zubereitungen sind die mit Teil- und Vollsynthetika formulierten Produkte aufgrund geringerer mikrobieller Anfälligkeit und gleichförmigerer Qualität den Naturstoffen deutlich überlegen. Insbesondere die Qualitätsschwankungen der Naturstoffe beeinflussen die Reproduzierbarkeit der Granulateigenschaften. Neben diesen Gesichtspunkten sind auch Verarbeitungs- und Verträglichkeitsfragen zu berücksichtigen, um die Eignung eines Bindemittels zu beurteilen. So neigen z.B. Gelatineknetsmassen zu plastischem Fließen, wodurch Komplikationen bei der Granulatformung bedingt sein können. Für diese Schwierigkeit kann schon eine erhöhte Luftfeuchtigkeit Anlaß geben.

Die Verarbeitung von Stärkekleistern ist ebenfalls mangelbehaftet, wobei vor allem die Gefahr der schlechten Zerfallbarkeit und Wirkstofffreigabe der mit diesem Bindemittel hergestellten Arzneiformen besteht.

Zur Granulatformung sind verschiedene Technologien bekannt. Am meisten verbreitet ist die Feuchtgranulierung, wobei ein geeignetes Bindemittel in gelöster Form zur Agglomeration der Pulverpartikel eingesetzt wird. Die üblichen Konzentrationen der Bindemittellösungen liegen zwischen 1 und 10 Prozent. Die Applikation der Bindemittellösungen geschieht hauptsächlich nach der Knet- oder Wirbelschichttechnologie.

Die unter Verwendung bindemittelhaltiger Flüssigkeiten gefertigten Granulate lassen sich zumeist ohne Komplikationen weiterverarbeiten, z.B. zu Tabletten verpressen oder in pharmazeutische Kapselpräparate abfüllen. Dabei muß das Bindemittel einerseits die gewünschten mechanischen Eigenschaften, andererseits jedoch eine optimale Wirkstofffreigabe gewährleisten.

Carboxyvinylpolymere und insbesondere Co-Polymerisate der Acryl- und/ oder Methacrylsäure mit ihren Alkylestern (nachfolgend kurz Polyacrylate genannt) haben sich als Hilfsstoffe in der pharmazeutischen Technologie der festen Peroralia bei zahlreichen Anwendungszwecken bewährt, so z.B. als Dragierhilfsstoffe, Retardierungsmittel usw.

Allerdings sind Homopolymerisate von Säuren bzw. Copolymerisate nur von Säuregemischen nicht zu verwenden, da diese eine rasche Wirkstoffabgabe im Sinne der Erfindung durch ihre starke Quellung nicht gewährleistet.

Das Bindemittel kann sowohl in fester Form als auch in einem geeigneten Lösungsmittel, emulgiert oder suspendiert vorliegen.

Die Lösungspolymerisate können in den verschiedensten Lösungsmitteln hergestellt werden, vorzugsweise aber in Äthanol, Isopropanol, Butanol, Toluol, Chloroform, Methylenchlorid, Aceton oder in deren Gemischen. Den Vorteilen, z.B. Abwesenheit von jeder Art von Emulgatoren, stehen die bekannten verarbeitungstechnischen Nachteile, z.B. Brennbarkeit, teure Lösungsmittel, hohe Viskosität bei hohem Festkörpergehalt, gegenüber. Die gewünschten Copolymerisate kann man auch als Suspensionspolymerisate einsetzen.

Als allseitig günstig hat sich der Einsatz der Copolymerisate in Form der Emulsionspolymerisate herausgestellt. Dafür sprechen u.a. eine niedrige Viskosität bei hohem Festkörpergehalt, die bekannten Vorteile des Lösungsmittels Wasser, die günstige und reproduzierbare Steuerung der Polymerisation. Um ungünstige Nebenwirkungen zu vermeiden, wird bei diesen Polymerisaten auf einen möglichst geringen Emulgatorgehalt orientiert. So ist charakteristisch, daß die erwähnten Copolymerisate nur mit anionaktiven Emulgatoren bei Gehalten von unter 0,5 %, bezogen auf wäßrige Phase, hergestellt und zur Arzneizubereitung eingesetzt werden. Bevorzugte anionaktive Emulgatoren sind Alkylsulfonate und -sulfate, z.B. Natriumalkylsulfonat mit einer mittleren Kohlenstoffanzahl von 14 oder Natriumlaurylsulfat.

Bekanntermaßen muß bei der Herstellung von säurehaltigen Acrylatkopolymerisaten vor allem mit hohem Säureanteil, beim Einsatz von nichtionogenen Emulgatoren bzw. von Gemischen aus nichtionogenen und anioaktiven Emulgatoren mit einem Gesamtanteil an Emulgator von 3 bis 7 %, bezogen auf wäßrige Phase, gerechnet werden.

Es ist anerkanntermaßen schwierig, die erfindungsgemäß verwendete stabile Dispersion auf Acrylat- und/oder Methacrylat-Basis mit einem hohen Säureanteil (bis 45 %), einem hohen

- 0 -

Festkörpergehalt und nur anionaktiven Emulgatoren mit einem Gehalt von unter 0,5 % herzustellen.

Der Einsatz eines solchen Bindemittels ist jedoch für die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen charakteristisch. Auch muß aus der anwendungstechnischen Sicht die Forderung gestellt werden, daß die als Bindemittel zu verwendende Dispersion möglichst wenig weitere Fremdstoffe, Aktivatoranteile, Regler, Entschäumer, Frostschutzmittel, Stabilisatoren und/ oder deren Zersetzungsprodukte enthält. Somit wird ein Bindemittel verwendet, das unter Einsatz von höchstens 0,06 %, bezogen auf wäßrige Phase, eines Aktivators, z.B. Ammonium- oder Kaliumperoxidsulfat, hergestellt wurde.

Ist bei speziellen Arzneizubereitungen dieser sehr kleine Anteil von zersetztem Aktivator störend, kann das Bindemittel auch mit der gleichen geringen Menge an Wasserstoffperoxid hergestellt werden.

f) Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Dazu werden zwei Grundrezepturen herangezogen:

A	B
285,8 Teile Phenazetin	50 Teile Aminophenazon
214,2 Teile Milchzucker	87 Teile Milchzucker
500,0 Teile Kartoffelstärke	203 Teile Kartoffelstärke

Die Bestandteile der Mischungen weisen eine Korngröße von kleiner als 0,160 mm auf.

Bindemittel I

Feinteilige wäßrige Dispersion eines Copolymerisates aus Acrylsäuremethylester, Styrol und Acrylsäure im Verhältnis 73:17:10, hergestellt durch Emulsionspolymerisation.

Bindemittel II

Feinteilige wäßrige Dispersion eines Copolymerisates aus Acrylsäureäthylester und Acrylsäure im Verhältnis 80:20, hergestellt durch Emulsionspolymerisation.

Die Prüfergebnisse einiger Eigenschaften der Granulate und der aus diesen gefertigten Tabletten werden tabellarisch angegeben.

Beispiel 1

a) Herstellung eines Granulates nach der Knetertechnologie:

1000,0 g der Pulvermischung A werden mit 250,0 g einer 10 %-igen Dispersion des Bindemittels I gut durchgeknetet. Die feuchte Knetmasse wird durch ein Sieb der Maschenweite 1 mm (Sieb V des 2. AB-DDR) gepreßt und die anfallenden Granulate werden bei Raumtemperatur getrocknet. Von der durch Sieben gewonnenen Granulatfraktion mit der Korngröße von 0,5 bis 0,8 mm werden anschließend jeweils 350 mg bei einem Druck von 100 MPa zu biplanen Tabletten von 11 mm Durchmesser verpreßt.

- 3 -
- b) Herstellung eines Granulates nach der Wirbelschichttechnologie: 500,0 g der Pulvermischung A werden mit 125,0 g einer 10%-igen Dispersion des Bindemittels I im Uni-Glatt-Laborgerät granuliert und anschließend getrocknet. Beim Granuliertvorgang werden folgende betriebstechnische Daten eingehalten:

Zuluft: Stellung 30
Zulufttemperatur: 40°C
Düsenhöhe: mittlere Stellung
Sprühdruk: 2at
Zuflußrate der
Granulierflüssigkeit: 8-10ml/min

Die Bedienung der Rüttelvorrichtung am Abluftfilter erfolgt etwa 5 sec pro 30 sec bei Unterbrechung der Granulierflüssigkeitszufuhr und Reduzierung der Zuluft (Drosselklappe: Stellung 5). Beim Trocknen werden folgende betriebstechnische Daten eingehalten:

Zuluft: Stellung 40
Zulufttemperatur: 40°C

Die Bedienung der Rüttelvorrichtung am Abluftfilter erfolgt etwa 5 sec pro 30 sec Reduzierung der Zuluft (Drosselklappe: Stellung 5).

Das Wirbelschichtsprühgranulat wird bei einem Preßdruck von MPa zu 350 mg schweren biplanen Tabletten von 11 mm Durchmesser verarbeitet.

Beispiel 2

a) und b) Die Formulierung der Granulate und Tabletten mit dem Bindemittel II wird analog wie im Beispiel 1a) und 1b) durchgeführt.

Beispiel 3

68,0 g der Pulvermischung nach Grundrezeptur B werden mit 17,5 g einer 11,43 %-igen Dispersion des Bindemittels I gut durchfeuchtet. Die feuchte Masse wird anschließend durch ein Sieb der Maschenweite 1 mm (Sieb V des 2.AB-DDR) gepreßt und 24 h bei 40°C im Trockenschrank getrocknet. Jeweils 350 mg-Mengen der durch

Sieben gewonnen trockenen Granulatfraktion mit der Korngröße von 0,5 bis 0,8 mm werden unter einem Druck von 100 MPa zu biplanen Tabletten von 11mm Durchmesser verpreßt.

Zur Charakterisierung der Granulate und Tabletten nach Beispiel 1 bis 3 werden einige Parameter herangezogen, deren Ermittlung wie folgt durchgeführt wird.

Siebanalyse:

Die Siebe IV bis IX des 2. AB-DDR werden mit zunehmender lichter Maschenweite aufeinander und dann auf den Bodenteller dicht schließend gesetzt. Anschließend werden jeweils 100 g einer Granulatprobe auf das oberste Sieb des Siebsatzes gegeben. Der Siebsatz wird mit dem Deckel verschlossen, auf eine Vibrations-Prüfsiebmaschine vom Typ THYR aufgespannt und 2 Min. bei stärkster Vibrationseinstellung geschüttelt. Danach werden die Rückstände auf jedem Sieb gewogen.

Festigkeitsprozentsatz:

100 g einer Granulatprobe der Korngrößenfraktion 0,8 bis 1,0 mm werden in einen Granulat-Friabilator nach KÖHLER gegeben. Dieser wird mit dem Deckel dicht verschlossen, auf den Rollenbock einer Kugelmühle vom Typ KM 25 gelegt und bei einer Umdrehungszahl von 25 U/min 4 Minuten in rotierender Bewegung gehalten. Anschließend wird die so beanspruchte Granulatprobe der oben beschriebenen Siebanalyse unterworfen. Der Festigkeitsprozentsatz ergibt sich aus der in Prozent gelesenen Rückstandsmenge der Granulatfraktion auf dem Sieb der Maschenweite 0,8 mm.

Stampf-Schüttvolumen-Verhältnis:

Jeweils 50 g einer Granulatprobe werden von einem glatten Papierbogen mit Hilfe eines Pulvertrichters in den Meßzylinder des Stampfvolumeters nach DIN 53 194 vorsichtig und gleichmäßig eingefüllt. Der Pulvertrichter wird entfernt und die Probenoberfläche ohne Druckanwendung eingeebnet. Das an der Meßzylinderskala auf 1 ml genau abgelesene Volumen der Probe entspricht dem Schüttvolumen. Anschließend wird der Meßzylinder mit der Probe 1250 mal gestampft. Das an der Meßzylinderskala abgelesene Volumen der gestampften Granulatprobe entspricht dem Stampfvolumen. In der Tabelle 2 wird der Quotient aus Stampf- und Schüttvolumen angegeben.

Druckfestigkeit der Tabellen:

Die radiale Druckfestigkeit der Tabletten wird mit Hilfe des PFIZER-Tablet-Hardness-Testers (Firma Chas. Pfizer & Co. Inc. Brooklyn, N.Y.) bestimmt.

Zerfallszeit der Tabletten:

Zur Bestimmung der Zerfallszeit wird der Erweka-Verdaulichkeits- und Zerfallbarkeitsmesser VZ 4 (Erweka G.m.b.H., Frankfurt/Main) eingesetzt. Als Prüfmedium diente für Beispiel 1 und 2 künstlicher Magensaft ohne Enzyme (nach MÜNZEL) und für Beispiel 3 destilliertes Wasser.

Tab. 2: Prüfergebnisse der Granulate nach Beispiel 1 und 2

Granulatparameter	Beispiel 1		Beispiel 2	
	a	b	a	b
Siebanalyse (Ergebnisse in %)				
0,150 mm	45,8	94,7	4,1	94,4
0,160-0,315 mm	14,1	2,8	2,3	4,6
0,315-0,500 mm	8,4	0,9	1,4	0,4
0,500-0,800 mm	14,6	0,7	3,6	0,2
0,800-1,000 mm	16,6	0,9	52,1	0,1
1,000-1,600 mm	0,5	-	35,8	0,3
1,600 mm	-	-	0,7	-
Festigkeitsprozent- satz [%]	-	-	93,5	-
Stampf-Schüttvolu- men-Verhältnis	0,657	0,769	0,823	0,717

Tab.:3: Prüfergebnisse der Tabletten aus Granulaten nach Beispiel 1 - 3

Tablettentemperatur	Beispiel 1		Beispiel 2		Beispiel 3	
	a	b	a	b	a	b
Druckfestigkeit [kg]	7,0	7,6	6,9	8,2	3,1	
Zerfallszeit / sec /	49	127	127	193	55	

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Granulierung, dadurch gekennzeichnet, daß ein physiologisch indifferentes, Sauerstofffunktionen enthaltendes, quellfähiges, polymeres Bindemittel, beispielsweise ein carboxyl-, glycidyl-, hydroxyl- und/oder carboxyvinylhaltiges Copolymerisat, vorzugsweise ein Copolymerisat aus einem oder mehreren Acryl- und/oder Methacrylestern mit Acryl-, Methacryl-, Itacon-, Croton-, Malein- oder Fumarsäure, mit einem Fremdstoffgehalt von maximal 0,56 Gew.-%, welches unter Verwendung von maximal 0,5 Gew.-% eines anionischen Emulgators und von maximal 0,06 Gew.-% eines Initiators, beispielsweise eines Persalzes oder Wasserstoffperoxid hergestellt wird, in fester Form, als Suspension, Lösung oder Emulsion, vorzugsweise als feinteilige wäßrige Dispersion, zum Einsatz gelangt.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Copolymerisate aus einem oder mehreren Acryl- und/oder Methacrylestern mit C₁ - bis C₄ - Alkoholen mit 2 bis 45 Gew.-%, vorzugsweise 12 bis 25 Gew.-% Acryl- und/oder Methacrylsäure, gegebenenfalls mit einem Anteil einer weiteren, die Härte des Copolymerisates beeinflussenden Vinylverbindung, vorzugsweise 2,2 bis 28,8 Gew.-% Styrol, eines Styrolerivates, eines Glycidyl und/oder eines Hydroxyäthylesters einsetzt.