



# Freisetzung von Methylprednisolon aus Tabletten

-  
Einfluss der Kristallinität des Wirkstoffes und  
des Herstellungsverfahrens der festen Arzneiform

Masterthesis

Zur Erlangung des Grades  
eines  
Master of Engineering (M. Eng.)

von Herrn Rolf Sachs

Erstprüfer: Prof. Dr.-Ing. Mathias Seitz, Hochschule Merseburg

Zweitprüfer: Dr. rer. nat. Robert Reinhardt, mibe GmbH Arzneimittel

Merseburg, den 28. September 2017

## **SPERRVERMERK**

---

Die vorliegende Masterarbeit mit dem Titel „Freisetzung von Methylprednisolon aus Tabletten - Einfluss der Kristallinität des Wirkstoffes und des Herstellungsverfahrens der festen Arzneiform“ beinhaltet vertrauliche Informationen und Daten des Unternehmens mibe GmbH Arzneimittel. Die Kapitel 1, 3 und 4 sowie die Anlagen dieser Masterarbeit dürfen nur vom Erst- und Zweitprüfer sowie berechtigten Mitgliedern des Prüfungsausschusses eingesehen werden. Eine Vervielfältigung und Veröffentlichung der Masterarbeit ist auch auszugsweise nicht erlaubt.

Drittem darf diese Arbeit nur mit der ausdrücklichen Genehmigung des Verfassers und des Unternehmens zugänglich gemacht werden.

Der Sperrvermerk ist vom 1. September 2017 bis 1. September 2020 zeitlich befristet.

## KURZREFERAT

---

Das pharmazeutische Unternehmen mibe GmbH Arzneimittel möchte für die Produktion von Methylprednisolon-Tabletten neue Wirkstofflieferanten etablieren. Der Wirkstoff des bevorzugten Herstellers erreichte in der Vergangenheit bei Entwicklungschargen aber nicht den geforderten Wert für die Freisetzung aus dem Arzneimittel. Auch durch Mikronisierung der Wirkstoffpartikel verlagerte sich die Verletzung der Spezifikation nur auf spätere Zeitpunkte der Stabilitätsprüfung.

In der vorliegenden Arbeit werden nun die Unterschiede in der scheinbaren Lösungsgeschwindigkeit und der Sättigungslöslichkeit des Methylprednisolon verschiedener Hersteller auf einen ungleichen Kristallinitätsgrad des Feststoffes zurückgeführt, der mit Röntgenpulverdiffraktometrie abgeschätzt wird. Sich schnell lösender Wirkstoff mit hohem Anteil amorpher Substanz kann aber auch durch dessen Rekristallisationswärme mit dynamischer Differenzkalorimetrie ermittelt werden. Durch Messung der spezifischen Oberfläche mittels Gasadsorption können die unterschiedlichen Eigenschaften des Methylprednisolon verschiedener Hersteller aber nicht erklärt werden, da die Partikelgrößenverteilungen nicht identisch sind.

Mit den bestehenden Rezepturen gelingt es durch Änderung des Herstellungsverfahrens der Granulate und dem Pressdruck beim Tablettieren auch Wirkstoff mit hohem Grad der Kristallinität einzusetzen, um dennoch Tabletten zu produzieren, die den Ansprüchen an die Qualität entsprechen. So kann die Empfehlung des Verfahrens Kompaktieren mit einem geringen Pressdruck beim Tablettieren für die Formulierung mit niedriger Dosierung und das Verfahren Krustengranulieren für Tabletten mit hoher Dosierung ausgesprochen werden. Außerdem wird gezeigt, dass eine neue Rezeptur in Verbindung mit dem Verfahren Klebstoffgranulieren in der Wirbelschicht eine Lösung darstellt, die auch eine langfristige Stabilität der Tabletten garantiert.



# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>SPERRVERMERK.....</b>	<b>II</b>
<b>KURZREFERAT .....</b>	<b>III</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>V</b>
<b>ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>VII</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Die Tabletten mit dem Wirkstoff Methylprednisolon der mibe GmbH Arzneimittel .....	1
1.2 Versuche zur Produktion von Tabletten mit Wirkstoff anderer Hersteller ...	2
1.3 Methylprednisolon in Forschung, Herstellung und Verwendung.....	3
1.4 Faktoren bei der Herstellung von Methylprednisolon-Tabletten .....	5
1.5 Lösungsansatz.....	6
1.5.1 Physikalisch-chemische Analyse des Wirkstoffes .....	6
1.5.2 Alternative Herstellungsverfahren.....	7
1.5.3 Die Presskraft beim Tablettieren.....	8
<b>2 METHODEN UND VERFAHREN.....</b>	<b>9</b>
2.1 Chemisch-physikalische Methoden .....	9
2.1.1 Sättigungslöslichkeit.....	9
2.1.2 Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie .....	9
2.1.3 Röntgenpulverdiffraktometrie.....	9
2.1.4 Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie .....	10
2.1.5 Gasadsorption nach der Methode von Brunauer, Emmett und Teller .....	10
2.1.6 Laserbeugung .....	10
2.2 Pharmazeutische Verfahren.....	11
2.2.1 Direkttablettierung.....	11
2.2.2 Kompaktierung.....	13
2.2.3 Krustengranulierung.....	13
2.2.4 Klebstoffgranulierung in der Wirbelschicht.....	13

<b>2.3 Pharmazeutische Prüfung</b> .....	<b>14</b>
2.3.1 Tabletten- und Stabilitätsprüfung .....	14
2.3.2 Wirkstofffreisetzung .....	14
2.3.3 Wirkstoffgehalt.....	15
2.3.4 Bruchfestigkeit .....	16
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1 Eigenschaften des Methylprednisolons</b> .....	<b>17</b>
3.1.1 Sättigungslöslichkeit.....	17
3.1.2 Kristallform (Polymorphie) und Grad der Kristallinität.....	17
3.1.3 Detektion von amorphen Anteilen .....	18
3.1.4 Oberfläche der Wirkstoffpartikel.....	19
<b>3.2 Alternative Verfahren zur Herstellung verpressbarer Tablettiermassen</b> ...	<b>21</b>
3.2.1 Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon .....	21
3.2.2 Tabletten mit mindestens 32 mg Methylprednisolon.....	25
<b>3.3 Der Pressdruck beim Tablettieren nach der Granulation im Verfahren Kompaktieren</b> .....	<b>29</b>
<b>4 DISKUSSION</b> .....	<b>34</b>
<b>4.1 Erhöhte Lösungsgeschwindigkeit des Methylprednisolons durch amorphe Anteile im kristallinen Wirkstoff</b> .....	<b>34</b>
<b>4.2 Bewertung der alternativen Verfahren für die Herstellung von Methylprednisolon-Tabletten</b> .....	<b>35</b>
<b>4.3 Übertragung der Ergebnisse aus dem Technikum auf die großtechnische Produktion</b> .....	<b>37</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>39</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>40</b>
<b>GLOSSAR</b> .....	<b>43</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>44</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>45</b>
<b>ANLAGENVERZEICHNIS</b> .....	<b>46</b>

## ABKÜRZUNGEN

---

ATR	<i>attenuated total reflection</i>
BET	Modell zur Bestimmung der massebezogenen spezifischen Oberfläche von Partikeln nach Brunauer, Emmett und Teller
DSC	Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie
GfM	Gesellschaft für Mikronisierung, Deutschland
IHC	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
mibe	mibe GmbH Arzneimittel
MWCO	<i>molecular weight cut-off</i>
Pfizer	Pfizer, Vereinigte Staaten von Amerika
Sanofi	Sanofi, Frankreich
Symbiotec	Symbiotec Pharmalab, Indien
T0, T3, T6, T9	Prüfzeitpunkte der Stabilitätsprüfung
Tianyao	Tianjin Tianyao Pharmaceuticals, China
Ph. Eur.	<i>Pharmacopoea Europaea</i> , Europäisches Arzneibuch
PVP	Polyvinylpyrrolidon
U/min	Umdrehung pro Minute

# 1 EINLEITUNG

---

## 1.1 DIE TABLETTEN MIT DEM WIRKSTOFF METHYLPREDNISOLON DER MIBE GMBH ARZNEIMITTEL

Die mibe GmbH Arzneimittel entwickelt und produziert Generika an ihrem Standort in Brehna. Zu den Präparaten gehören Tabletten mit dem Wirkstoff Methylprednisolon, einem synthetischen Glucocorticoid (Abbildung 1). Seine entzündungshemmende Wirkung wird unter anderem für die Behandlung von Arthritis, akuter Bronchitis und Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Bei mibe werden Methylprednisolon-Tabletten in vier verschiedenen Stärken hergestellt.

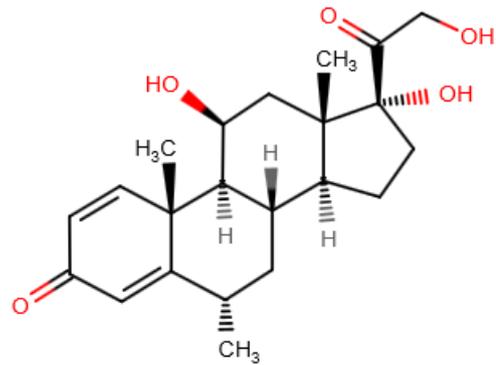


Abbildung 1: Methylprednisolon.

Die Zusammensetzung der Tabletten mit den Dosierungen 4 und 8 mg unterscheidet sich von den Stärken 16 und 32 mg (Tabelle 1). Dabei sind die 4 und die 8 mg-Tablette gleich groß und die 32 mg-Tablette hat die doppelte Masse der 16 mg-Tablette. Sie werden durch Direkttablettierung hergestellt, bei der die Pulvermischung unmittelbar auf Rundlaufpressen tablettiert wird. Die Rezeptur ist auf dieses Verfahren ausgerichtet, indem als Füllmittel sprühagglomerierte Lactose verwendet wird. Sie besteht aus Lactosekristallen, die durch amorphe Lactose miteinander verbunden sind. Dadurch kann sich diese Substanz beim Tablettiervorgang plastisch verformen und erfüllt so die Eigenschaften eines Bindemittels. Durch Rekristallisation der amorphen Lactose neigen die Tabletten aber zum Nachhärten auch in dem Primärpackmittel, welches aus Polyvinylchlorid/Polyvinylidenchlorid-Blister und einer Aluminiumfolie besteht.

Bei der Verabreichung einer Tablette muss der Wirkstoff aus der Arzneiform in vorgegebener Zeit und Menge wieder freigesetzt werden, um im Verdauungstrakt resorbiert werden zu können. Ein rascher Zerfall der Tabletten ist dafür Voraussetzung und wird durch die Zugabe des Sprengmittels Natriumstärkeglycolat gewährleistet. Das Quellen der Kartoffelstärke bei Tabletten der Stärke 4 und 8 mg beziehungsweise der mikrokristallinen Cellulose bei den 16 und 32 mg-Tabletten unterstützt diesen Vorgang. Siliciumdioxid sorgt dafür, dass Wasser dabei schnell in das Tabletteninnere eindringt. Darüber hinaus erfüllt mikrokristalline Cellulose die Funktion eines Trockenbindemittels, das auch über eine hohe Trägerkapazität für Wirkstoffe verfügt.

## Zusammensetzung der Tabletten

mit 4 mg Wirkstoff

Bezeichnung	1 Tablette enthält (mg)
Methylprednisolon	4,0
Kartoffelstärke	50,0
sprühagglomeriertes Lactose-Monohydrat	72,3
hydrophiles pyrogenes Siliciumdioxid	1,2
Natriumstärkeglycolat	1,3
Magnesiumstearat	1,2
Gesamt	130

mit 32 mg Wirkstoff

Bezeichnung	1 Tablette enthält (mg)
Methylprednisolon	32,0
mikrokristalline Cellulose	70,0
sprühagglomeriertes Lactose-Monohydrat	140,4
hydrophiles pyrogenes Siliciumdioxid	4,8
Natriumstärkeglycolat	10,4
Magnesiumstearat	2,4
Gesamt	260

Tabelle 1: Zusammensetzung der Methylprednisolon-Tabletten mit der Wirkstoffmenge 4 und 32 mg für das Verfahren Direkttablettierung.

Als Wirkstoff wird bei mibe bisher ausschließlich Methylprednisolon vom Hersteller Sanofi in mikronisierter Form mit Partikelgrößen kleiner 15 µm für mehr als 95 % des Volumens verwendet. Lieferengpässe in der Vergangenheit veranlassten aber das Unternehmen zu Versuchen, auch Wirkstoff anderer Hersteller für die Produktion von Tabletten zu etablieren.

### 1.2 VERSUCHE ZUR PRODUKTION VON TABLETTEN MIT WIRKSTOFF ANDERER HERSTELLER

Der Hersteller Tianyao wurde zuerst als alternative Bezugsquelle für Methylprednisolon ausgewählt und mit dessen Wirkstoff Tabletten mit den Dosierungen 4 und 32 mg im Technikum hergestellt. Tianyao stellte dafür grob kristallines und mikronisiertes Methylprednisolon bereit. Mit dem groben Wirkstoff konnte aber der in der Zulassung geforderte Wert für die Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Fertigarzneimittel von mindestens 70 % nicht erreicht werden und für mikronisiertes Methylprednisolon lag er zum ersten Prüfzeitpunkt nur knapp darüber. Mit dem Ansatz: durch Verringern der Partikelgröße, die Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes zu erhöhen, wurde deshalb die Gesellschaft für Mikronisierung damit beauftragt, grobes Methylprednisolon feinst zu mahlen. Der bearbeitete Wirkstoff, zu Tabletten verpresst, führten zunächst zum Erfolg; jedoch zu späteren Prüfzeitpunkten sank die Freisetzung wieder unter den geforderten Wert. Durch wiederholtes Mahlen in der

Spiralstrahlmühle gelang es der Gesellschaft aber Partikelgrößen zu erzeugen, die unterhalb der bisher verwendeten lagen. Damit konnten anschließend Tabletten hergestellt werden, die den Wirkstoff auch langfristig ausreichend freisetzen. Allerdings nachdem diese Tabletten mehrere Monate gelagert wurden, identifizierte die chemische Analyse zu viele Verunreinigungen, welches nur auf den hohen Energieeintrag bei Mahlen zurückgeführt werden kann. Weitere Versuche den Wirkstoff zusammen mit dem Füllmittel der Tabletten zu mikronisieren, brachten ebenfalls nicht das gewünschte Ergebnis, auch nicht der Einsatz des Wirkstoffes eines weiteren Herstellers: Symbiotec. Dabei waren die Probleme mit der 32 mg-Tablette immer geringer als mit der 4 mg-Tablette.

Die Abteilungen galenische und analytische Entwicklung zogen nunmehr den Wassergehalt der Tabletten für die ungenügende Freisetzung in Betracht. Wasser kann zur Bildung von Modifikationen der Kristallstruktur eines Wirkstoffes führen, die eine geringere Löslichkeit als die wasserfreie Form besitzen (Khankari und Grant, 1995, Pudipeddi und Serajuddin, 2005, Bartolomei et al., 2006). Diese Pseudopolymorphie ist für Prednisolon wohl bekannt (Voigt und Fahr, 2010, S. 588). Deshalb wurden Tabletten für kurze Zeit im Trockenschrank inkubiert und die Freisetzung von Methylprednisolon davor und danach bestimmt. Für einige Chargen erhöhte sich durch diese Behandlung tatsächlich der gemessene Wert, aber ob der Wassergehalt für diesen Effekt verantwortlich ist, kann damit nicht bewiesen werden.

Gegenstand dieser Arbeit ist es somit, die Ursache für die zu geringe Freisetzung des Methylprednisolons vom Hersteller Tianyao aus dem Arzneimittel aufzudecken. Außerdem soll ein Weg gefunden werden, so dass auf diesen Wirkstofflieferanten zurückgegriffen werden kann, um Tabletten zu produzieren, die den Anforderungen entsprechen. Für letzteres müssen Entwicklungschargen im Technikumsmaßstab hergestellt werden und deren Stabilität ist über einen längeren Zeitraum zu verfolgen.

### **1.3 METHYLPREDNISOLON IN FORSCHUNG, HERSTELLUNG UND VERWENDUNG**

Methylprednisolon ist eine Entwicklung des US-amerikanischen Unternehmens Upjohn (Sebek und Spero, 23. November 1956), das in dem pharmazeutischen Konzern Pfizer aufgegangen ist. Pfizer stellt heute das Originalpräparat Medrol her. Schon früh war die Existenz zweier polymorpher Formen des Wirkstoffes bekannt. Deren Löslichkeit in Wasser bei 37 °C beträgt 97 mg/l für die Form I und 190 mg/l für die Form II; für die amorphe Substanz wurde ein Wert von etwa 750 mg/l ermittelt (Higuchi et al., 1963). Polymorph I und II lassen sich durch Infrarotspektroskopie unterscheiden und Spektren können der Literatur entnommen werden (Higuchi et al., 1963, Higuchi, Hamlin und Mehta, 1969). Auch die Kristallstruktur des Polymorphs I wurde aufgeklärt (Declercq, Germain und van Meerssche, 1972). Eine physikalisch-chemische Charakterisierung verschiedener kristalliner Formen findet sich in der Dissertation von Mayank Virendra Munshi (Munshi, 1973).

Mittlerweile ist Methylprednisolon verschiedener Hersteller auf dem Markt verfügbar. Darunter auch des chinesischen Unternehmens Tianyao, welches 2010 die Kristallisation von Methylprednisolon im Polymorph I und die Herstellung von Tabletten daraus patentieren ließ (Chen, Sun und Zhao, 1. April 2010), kurz darauf auch die Kristallisation im Polymorph II (He und Li, 30. November 2011). Das Verfahren des Kristallisierens eines Wirkstoffproduzenten bestimmt durch Wahl des Lösungsmittels, Übersättigungsgrad und Geschwindigkeit der Kristallisation die Zahl der Fehlstellen im Kristall. Neben der Form und Größenverteilung der Wirkstoffpartikel macht dies das Produkt in einer physikalischen Eigenschaft einzigartig, auch wenn es mit anderen chemisch nahezu identisch ist.

Welchen Einfluss physikalische Parameter des Wirkstoffes haben können, zeigen Messungen der scheinbaren Lösungsgeschwindigkeit (nach Ph. Eur. 2.9.43) bei mibe an Methylprednisolon der Hersteller Sanofi, Pfizer, Tianyao und Symbiotec (Abbildung 2). Die Analyse erfolgt analog zur Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten, bei der nach vorgegebener Zeit die Menge der in Wasser gelösten Substanz ermittelt wird. Der Unterschied zwischen Sanofis und Symbiotecs Produkt beträgt 40 %.

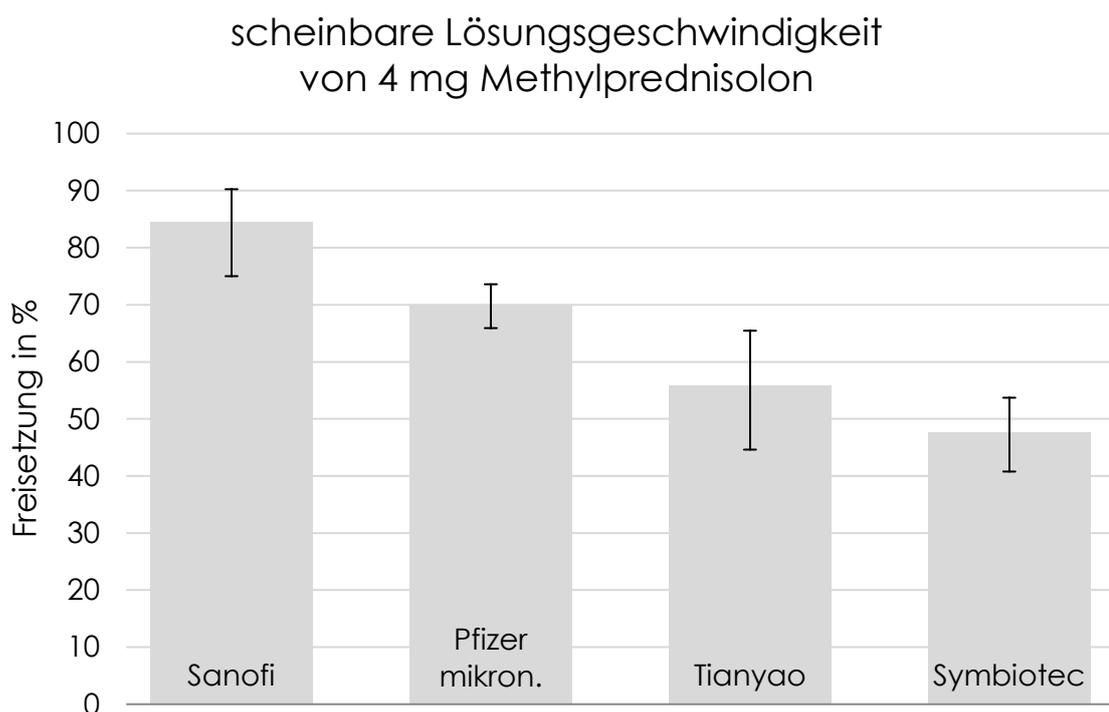


Abbildung 2: Scheinbare Lösungsgeschwindigkeit von Methylprednisolon. Freisetzung des reinen Wirkstoffes verschiedener Hersteller nach 30 min. Aufgetragen ist gegebenenfalls der Mittelwert mehrerer Chargen. Die Standardabweichung der Messungen an einer Charge liegt innerhalb des Fehlerbalkens. Mikron. – mikronisiert bei der Gesellschaft für Mikronisierung.

Um die geringere Freisetzung des reinen Wirkstoffes und des Wirkstoffes aus Tabletten aufzuklären, wurden von mibe mehrere physikalisch-chemische Untersuchungen in Auftrag gegeben. Mit Differenz-Thermoanalyse und Thermogravimetrischer Analyse an Methylprednisolon der Hersteller Sanofi und Tianyao konnten aber zunächst keine

Unterschiede der Wirkstoffe identifiziert werden<sup>1</sup>. Beim Vergleich der Daten aus der dynamischen Differenzkalorimetrie für mikronisiertes Methylprednisolon beider Hersteller fiel jedoch ein exothermes Signal bei 115 °C für Sanofis Wirkstoff auf<sup>2</sup>. Sanofi nennt in der Produktbeschreibung „*General Properties Methylprednisolone*“ (Sanofi-Aventis, 2008) als Ursache dafür einen amorphen Anteil, der beim Mahlen des groben Wirkstoffes entsteht. Nach dem Feinstmahlen des Wirkstoffes von Tianyao bei der Gesellschaft für Mikronisierung konnte jedoch kein amorpher Anteil in der kristallinen Substanz nachgewiesen werden<sup>3</sup>. Außerdem zeigten die Beugungsmuster der Röntgenpulverdiffraktometrie, dass die Wirkstoffe von Sanofi und Tianyao sich in der Kristallinität voneinander unterscheiden; beide Hersteller liefern aber Methylprednisolon in derselben polymorphen Form<sup>4</sup>.

#### **1.4 FAKTOREN BEI DER HERSTELLUNG VON METHYLPREDNISOLON-TABLETTEN**

Die Zusammenstellung aller in Frage kommenden Einflussgrößen, die die Freisetzung des Wirkstoffes aus der Tablette beeinflussen könnten, ist Voraussetzung, um Versuche planen zu können. Der Faktor Partikelgröße des Wirkstoffes wurde bereits durch die verschiedenen Arten der Mikronisierung variiert. Bei der Sichtung der Dokumentation zu den dazugehörigen Entwicklungschargen fiel dem Autor aber auf, dass die Presskraft, mit der die Tabletten auf der Rundlaufpresse des Technikums hergestellt wurden, von 11 bis 14 kN gewählt wurde.

Hinzu kam ein Ereignis aus der Produktion: Mit der Chargennummer 140201 wurden Methylprednisolon-Tabletten in der Stärke 8 mg auf der Rundlaufpresse Korsch XL200 in großer Stückzahl produziert. Verwendet wurde hierfür Wirkstoff von Sanofi, dem langjährig erprobten Lieferanten. Nach der Herstellung wurde die Freisetzung des Wirkstoffes zu 80 % bestimmt, doch nur einige Zeit später betrug sie nur noch weniger als 50 % und lag damit außerhalb der Spezifikation. Eine Recherche im Archiv der Chargendokumentation ergab, dass an jenem Tage der Mitarbeiter in der Produktion erst einen Teil der Tablettiermasse verschüttet; dieser wurde verworfen. Der restliche Teil wurde zu Tabletten verpresst, wobei aber eine Presskraft eingestellt wurde, die fast doppelt so hoch war, wie sonst üblich. Die Bruchfestigkeit der resultierenden Tabletten lag zwar noch innerhalb der Vorgabe für die Inprozesskontrolle aber an deren oberen Grenze von 60 N.

---

<sup>1</sup> Prof. Dr. René Csuk; Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg, Institut für Chemie; 29.05.2011: Thermogravimetrische Analyse und Differenz-Thermoanalyse an Methylprednisolon-Proben.

<sup>2</sup> Jesalis Pharma GmbH; 07.06.2011: Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie an Methylprednisolon-Proben der Hersteller Sanofi und Tianyao.

<sup>3</sup> Prof. Dr. René Csuk; Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg, Institut für Chemie; 20.07.2012: Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie an groben, mikronisierten und co-mikronisierten Methylprednisolon-Proben des Herstellers Tianyao.

<sup>4</sup> Gliesing, S.; Jesalis Pharma GmbH; 07.06.2011: Röntgenpulverdiffraktometrie an Methylprednisolon-Proben der Hersteller Sanofi und Tianyao.

Deshalb lag die Vermutung nahe, nicht nur die Partikelgröße des Wirkstoffes, sondern auch die Presskraft beim Tablettieren hat einen Einfluss auf die Freisetzung des Wirkstoffes. Eine multiple Datenanalyse der Entwicklungschargen, für die Methylprednisolon von Tianyao verwendet wurde, konnte aber keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen, da die Anzahl der Messpunkte zu gering war und die Faktorstufen nicht systematisch variiert wurden. Ein Versuchsplan, der diese Frage beantworten kann, muss also noch erstellt werden.

Auf der Suche nach einem alternativen Herstellungsverfahren für Methylprednisolon-Tabletten, dem in dieser Arbeit nachgegangen wird, sollte der Faktor Wirkstoffhersteller und besser noch dessen Chargennummer konstant gehalten werden. Eine definierte Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes ist damit festgelegt. Dann ist nur noch zu berücksichtigen, dass die erhaltenen Ergebnisse aus dem Technikum mit Werten aus der Produktion verglichen werden. Falls die Entscheidung für ein neues Verfahren gefällt wird, muss dieses auf den nächsthöheren Maßstab übertragen werden.

## 1.5 LÖSUNGSANSATZ

### 1.5.1 Physikalisch-chemische Analyse des Wirkstoffes

Für die Wirkstoffe mehrere verschiedener Hersteller existieren bei mibe bisher nur Informationen über deren scheinbaren Lösungsgeschwindigkeit. Darüber hinaus weisen analytische Untersuchungen an den Wirkstoffen von Sanofi und Tianyao auf Unterschiede im Grad der Kristallinität hin. Aber nur mit einer genaueren chemisch-physikalische Charakterisierung des Methylprednisolons aller in Frage kommenden Lieferanten lässt sich die Ursache aufspüren, warum der Wirkstoff mancher Hersteller nicht ausreichend freigesetzt wird.

Zunächst soll überprüft werden, ob sich die Wirkstoffe neben ihrer Lösungsgeschwindigkeit auch in ihrer Sättigungslöslichkeit unterscheiden. Mittels Röntgenpulverdiffraktometrie lässt sich die Kristallform ermitteln sowie der Anteil der amorphen und kristallinen Phase quantifizieren. In der Routineanalyse können amorphe Anteile in Kristallen, sofern sie groß genug sind, leichter mit dynamischen Differenzkalorimetrie bestimmt werden. Ebenso bietet die Infrarotspektroskopie eine einfachere Methode polymorphe Formen zu unterscheiden. Die Frage nach der Größe der Oberfläche der Wirkstoffpartikel lässt sich mittels Gasadsorption nach der Methode von Brunauer, Emmett und Teller beantworten und die Partikelgrößenverteilung kann mit Laserbeugung bestimmt werden.

Um den Grad der Kristallinität in pharmazeutischen Feststoffen zu bestimmen, stehen weitere Methoden zur Verfügung. Die Dichtemessung mittels Heliumpyknometrie ist aber nicht empfindlich genug, um kleine Anteile amorpher Substanz aufzuspüren (Shah, Kakumanu und Bansal, 2006).

### 1.5.2 Alternative Herstellungsverfahren

Ziel des Unternehmens mibe ist es, für die Produktion von Methylprednisolon-Tabletten auf eine möglichst große Auswahl an Wirkstoffherstellern zurückgreifen zu können, um bei Lieferengpässen flexibel reagieren zu können. Für das bisherige Verfahren der Direkttablettierung konnte der Wirkstoff aber nicht einfach ausgetauscht werden, weil die Anforderung an die Freisetzung langfristig nicht stabil erfüllt wurde. Damit der Wirkstoff von allen Lieferanten zu Tabletten verarbeitet werden kann, ist es notwendig, ein neues Herstellungsverfahren zu etablieren. Dafür sollte die Rezeptur der Tabletten aber möglichst beibehalten werden, um andernfalls die erforderliche Änderung in der Zulassung des Arzneimittels, die mit hohen Kosten verbunden ist, zu vermeiden; die Änderung des Herstellungsverfahrens ist dagegen nur eine Variation.

Der Wirkstoffhersteller Tianyao wendet das Verfahren Kompaktieren an, um so selbst Methylprednisolon-Tabletten zu produzieren<sup>5</sup>. Durch hohen mechanischen Druck werden zunächst die Wirkstoff- mit dem Hilfsstoffpartikel verbunden und erst anschließend nach dem Zumischen weiterer Komponenten das Granulat zu Tabletten verpresst. Der gut wasserlösliche Hilfsstoff sollte so die Benetzung des Wirkstoffes mit dem Lösungsmittel im Freisetzungversuch verbessern. Allerdings könnten durch die zweimalige Kompression Tabletten mit nur geringer Porosität entstehen, die den Wirkstoff nur langsam freigeben, oder die Tabletten könnten eine nur geringe Bruchfestigkeit aufweisen. Dennoch ist dieses Verfahren sehr attraktiv, weil es nur wenig zusätzlich Aufwand beinhaltet.

Eine weitere Alternative ist die Krustengranulierung. Hierbei wird die Pulvermischung mit Wasser befeuchtet und so das Bindemittel angelöst. Dabei entstehen im Granulator größere Partikel, die nach dem Trocknen, besser fließfähig sind und sich gut zu Tabletten verpressen lassen. Durch Flüssigkeitsbrücken und teilweises Verkleben der Hilfsstoff- mit den Wirkstoffpartikeln sollte sich ebenfalls die Lösungsgeschwindigkeit des Methylprednisolons bei der Freisetzung erhöhen.

Einen noch stärkeren Zusammenhalt zwischen Hilfs- und Wirkstoff kann mit einer Bindemittellösungen aus Polyvinylpyrrolidon erreicht werden. Nach dem Trocknen entstehen frei fließende, harte Klebstoffgranulate, die bruchfeste Tabletten ergeben. Dennoch zerfallen diese in Wasser wieder rasch, da Polyvinylpyrrolidon quillt und sich schnell löst. Benetzungsprobleme, die bei mikronisiertem Wirkstoffen gelegentlich auftreten, können überwunden werden, wenn der Wirkstoff bei der Herstellung des Granulates in der Wirbelschicht in Schwebelösung gehalten wird. Dann kann er durch Versprühen der Polyvinylpyrrolidon-Lösung in dieser eingebettet werden und bildet so eine feste Dispersion (Bauer et al., 2006, S. 215–216). Dieses Verfahren der Klebstoffgranulierung in der Wirbelschicht erfordert aber eine neue Rezeptur.

---

<sup>5</sup> E-Mail von Lee Wang an Robert Reinhardt, 21.03.2014

Nach den genannten Verfahren sollen die Tablettiermassen im Technikumsmaßstab hergestellt und daraus ausreichend Tabletten für Stabilitätsuntersuchungen gepresst werden. Die Versuche sind bevorzugt mit Wirkstoff von Tianyao durchzuführen, da dieser Wirkstoffhersteller vom Unternehmen mibe favorisiert wird.

### 1.5.3 Die Presskraft beim Tablettieren

An Rundlaufpressen ist es nicht nur möglich die Presskraft, mit der Tabletten hergestellt werden, zu steuern, sondern auch kontinuierlich zu messen, und so fehlerhafte Tabletten auszusortieren. Mit der gewählten Presskraft wird die Bruchfestigkeit der Tabletten festgelegt, sie beeinflusst auch deren Zerfallszeit und die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes. Wenn der Herstellungsprozess der Tabletten aus den Schritten Granulieren und Tablettieren besteht, verläuft im Freisetzungversuch deren Zerfall ebenfalls in zwei Stufen:

1. Zerfall in die Granulatkörner. Dies wird durch ein Sprengmittel in der äußeren Phase der Tablette begünstigt und mit dem pharmazeutischen Prüfparameter „Zerfallszeit“ erfasst.
2. Zerfall in die Partikel. Dies setzt mit dem Quellen der Hilfsstoffe oder dem Auflösen des Bindemittels in der inneren Phase ein.

Ein rasches Eindringen von Wasser in das Tabletteninnere beschleunigt diesen Vorgang, so dass sich schlussfolgern lässt: „Der Zerfall der Tabletten hängt [...] von [...] der Porosität und indirekt von der ‚Härte‘ der Tabletten [...]“ ab (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012, S. 143). Die Presskraft ist also ein wichtiger Prozessparameter der die Freisetzung eines Wirkstoffes beeinflussen kann. Im Technikum soll deshalb untersucht werden, ob die Freisetzung von Methylprednisolon von der Presskraft bei Tablettieren abhängt.

## 2 METHODEN UND VERFAHREN

---

### 2.1 CHEMISCH-PHYSIKALISCHE METHODEN

#### 2.1.1 Sättigungslöslichkeit

Die Sättigungslöslichkeit von Methylprednisolon wurde nach dem Test No. 105 „Löslichkeit in Wasser“ der OECD-Richtlinie für das Testen von Chemikalien (Organisation for Economic Co-operation and Development, 1995) bestimmt. Es wurden mehr als 150 mg von der Substanz eingewogen, in einen 250 ml-Standkolben gefüllt und 150 ml vorgewärmtes VE-Wasser hinzugegeben. Die Menge an Methylprednisolon entspricht damit der 10-fachen über der erwarteten Sättigungslöslichkeit. Die Kolben wurden im Rundschüttler bei 150 U/min und einer Temperatur von 37 °C geschwenkt. Die Lösung war dabei durch eine Abdeckung vor Tageslicht geschützt. Nach 2-3 h erfolgte die Probennahme; dass die Lösung die Sättigung erreicht hatte war durch eine weitere Probennahme nach einem Tag sichergestellt. Da Wirkstoffpartikel, die sich nicht gelöst hatten, konnten nicht abzentrifugiert werden. Deshalb wurde die Lösung durch regenerierte Cellulose (Chromafil RC\_45/25) mit einer Porengröße von 0,45 µm filtiert und unmittelbar danach um 1/10 verdünnt. An einem UV-Spektrometer Specord 205 der Firma Analytik Jena wurde die Absorbanz der Lösung in QS Quarzglas-Küvetten bei einer Wellenlänge von 247 nm bestimmt. Die Konzentration des Methylprednisolon wurde schließlich durch eine inverse Kalibrierung berechnet, bei der ein Absorptionskoeffizient von 39,8 ml/(mg·cm) ermittelt wurde.

#### 2.1.2 Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie

Für die Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie wurde das Gerät Spectrum One der Firma Perkin Elmer instruments mit der ATR-Einheit Crystal Diamond/ZnSe verwendet. Das Wirkstoffpulver wurde mit einem Druck von 90-100 „Force Gauge“ auf das optische Fenster gepresst und vier Spektren im Bereich von 3600-650 cm<sup>-1</sup> mit einer Auflösung von 4 cm<sup>-1</sup> aufgenommen und gemittelt.

#### 2.1.3 Röntgenpulverdiffraktometrie

Röntgenpulverdiffraktometrie von Methylprednisolon-Proben verschiedener Hersteller wurde bei der Chemische Fabrik Berg GmbH in Auftrag geben. Aus den Diffraktogramm wurde die Polymorphie der Substanz überprüft und der Grad der Kristallinität nach einer semiquantitativen Methode berechnet.

Amorphe Anteile oder amorphe Bereiche in Kristallen erzeugen im Röntgen-diffraktogramm ein oder mehrere Halos. Aber auch Kristallgitterstörungen können zu deren Intensität beitragen. Der Grad der Kristallinität kann grob abgeschätzt werden, wenn die Fläche der Peaks aus dem kristallinen Anteil ins Verhältnis zur gesamten, die

Halos einschließende, integralen Intensität gesetzt wird. Das Europäische Arzneibuch schlägt dafür im Abschnitt 2.9.33 (*Europäisches Arzneibuch - Allgemeiner Teil, Monographiegruppen*, 2011) folgende Formel vor:

$$\text{Kristallinitätsgrad (\%)} = \frac{100 \cdot A}{A + B - C}$$

A = Gesamtfläche der Peaks, die sich aus der Beugung der kristallinen Fraktion der Probe ergeben

B = Gesamtfläche unterhalb der Fläche A

C = Fläche entsprechend dem Untergrundrauschen (das unter anderem durch die Streuung in der Luft, durch Fluoreszenz oder die Geräteausstattung hervorgerufen wird)

Diese Methode stammt ursprünglich aus der Kunststoffforschung (Hermans und Weidinger, 1961). Sie liefert keine absoluten Werte und eignet sich somit nur für vergleichende Untersuchungen. Wenn ein geringer Anteil an amorpher Substanz bestimmt werden soll, verweist das Arzneibuch-Kommentar auf andere Methoden (Pohler, 2011).

#### **2.1.4 Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie**

Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie (eng. *power compensated differential scanning calorimetry, DSC*) wurde mit dem Gerät Q20 der Firma TA Instruments durchgeführt. Substanzen wurden in dem Tiegel Tzero Pan/Fa. TA mit dem Deckel Tzero Lid/Fa. TA unter einem kontinuierlichen Stickstoffgasstrom von 50 ml/min analysiert. Das System wurde in Abständen mit einem Indiumstandard der Masse 4-5 mg überprüft. Für eine Messung wurden 3-4 mg Methylprednisolon in dem Tiegel eingewogen und dieser mit dem Deckel verschlossen. Nach dem Äquilibrieren bei 40 °C für 5 min wurde die Probe mit 10 °C/min bis 280 °C aufgeheizt.

#### **2.1.5 Gasadsorption nach der Methode von Brunauer, Emmett und Teller**

Die spezifische Oberfläche von mikronisiertem Methylprednisolon wurde durch Messung der Gasadsorption an dem Gerät autosorb iQ automated gas sorption analyzer der Firma Quantachrome instruments bestimmt. 0,5-1 g Probe wurden bei 40 °C für 1 h entgast und anschließend fünf Punkte der Adsorptionsisotherme im Bereich 0,1-0,3 p/p<sub>0</sub> aufgenommen. Die Auswertung erfolgte entsprechend der Norm (DIN 66131:1993) nach der Mehrpunkt-Methode.

#### **2.1.6 Laserbeugung**

Die Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes wurden mit der Methode der Laserbeugung ermittelt. Die Messungen erfolgten mit dem Gerät Mastersizer 2000 der

Firma Malvern mit dem Modul Scirocco zur trockenen Dispergierung der Substanz und wurden von einer Mitarbeiterin bei mibe durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem Fraunhofer-Modell.

## **2.2 PHARMAZEUTISCHE VERFAHREN**

Die Rezepturen der Tabletten und die Prozesse wurden von einem Pharmazeuten der mibe GmbH Arzneimittel entworfen. Die Herstellung der Tablettiermassen oder Granulate, das Pressen der Tabletten und die Inprozesskontrollen wurden von einer Pharmatechnikerin im Technikum durchgeführt und vom Autor unmittelbar begleitet. Die Arbeitsabläufe veranschaulicht das Handbuch „Der Pharma-Werker. Basiswissen und GMP-Schulung für Mitarbeiter in Pharmabetrieben.“ (Barthel, Fritzsche und Schwarz, 2009) und eine Beschreibung der pharmazeutischen Verfahren findet sich im dem Lehrbuch „Pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf.“ (Voigt und Fahr, 2010). Im Folgenden sind die Grundzüge und einige Details der Arbeitsschritte dargestellt. Herstellungsprotokolle sind in den Anlagen aufgeführt.

### **2.2.1 Direkttablettierung**

Das etablierte Verfahren für die Herstellung von Methylprednisolon-Tabletten bei mibe ist die Direkttablettierung, bei der die pulverförmigen Wirk- und Hilfsstoffe ohne Vorbehandlung verpresst werden. Im Technikum wurde zunächst die innere Phase und anschließend dazu die äußere Phase im Wälzmischer gemischt (Abbildung 3). Nach dem Sieben wurde dem Haufwerk ein Schmiermittel angedreht und dieses auf der Rundlaufpresse Korsch XL 100 tablettiert. Nach der Rezeptur wird Tablettose®, sprühagglomeriertes Lactose-Monohydrat, das sich beim Pressen plastisch verformt, als Füllmittel verwendet.

Bei einer Tablettenmischung, die schlecht in die Matrize der Presse fließt, gelangt immer wieder zu wenig Substanz zwischen Ober- und Unterstempel der Maschine. In Folge dessen wird für den betreffenden Pressvorgang eine zu geringe Presskraft gemessen und die resultierende Tablette wird im Schlechtkanal ausgeschleust. Ursache für schlechtes Fließen der Mischung ist ein hoher Anteil an mikronisierten Wirkstoff. Dieser kann auch dazu führen, dass die Tabletten am Stempel der Presse kleben und so eine raue Oberfläche erhalten.

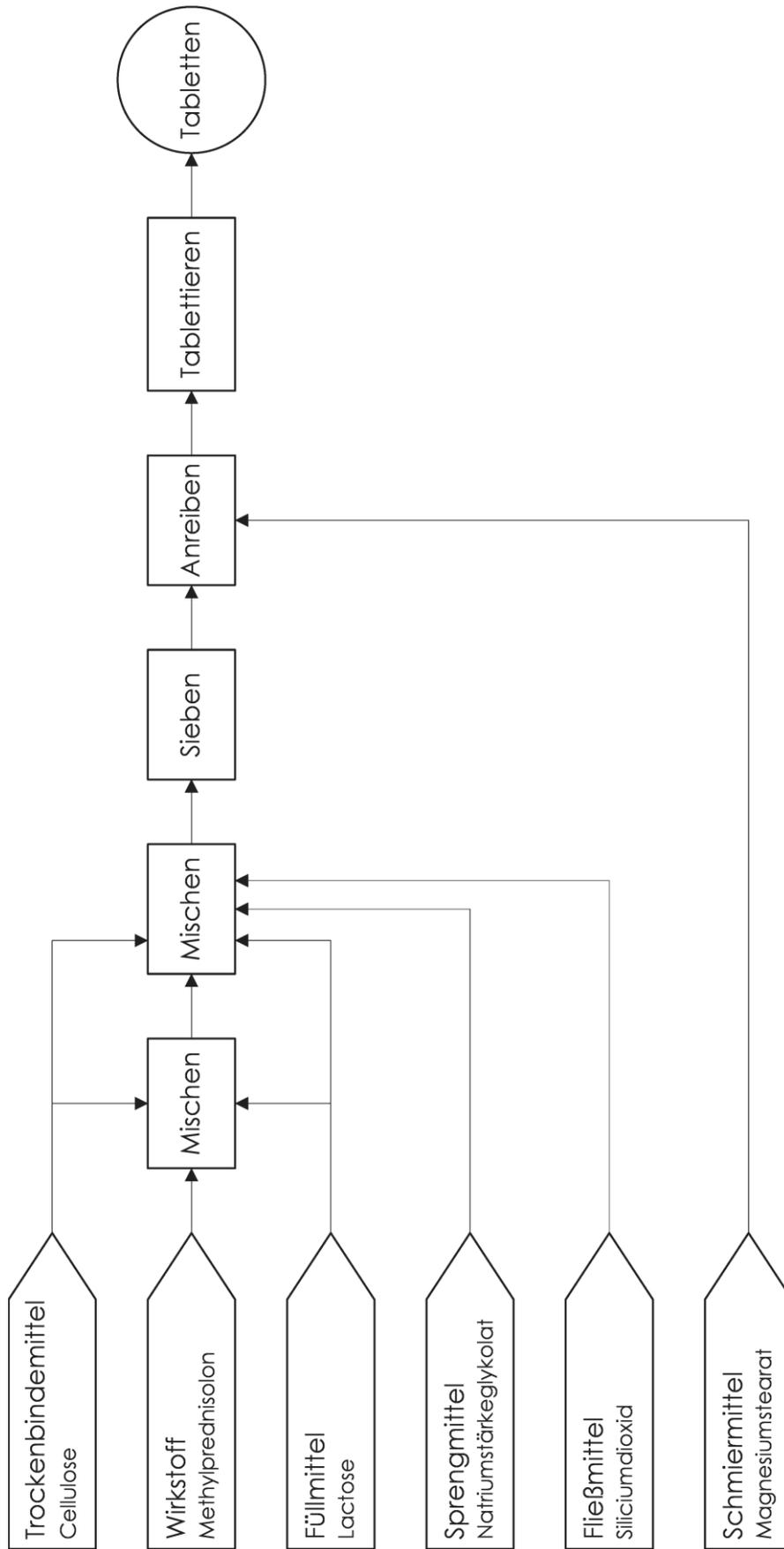


Abbildung 3: Grundfließbild zur Herstellung von Methylprednisolon-Tabletten nach dem Verfahren Direkttablettierung im Technikum am Beispiel der Tablette mit 32 mg Wirkstoff.

### 2.2.2 Kompaktierung

Zunächst wurde die innere Phase so angemischt, dass für die Tablette mit der Dosierung 4 mg das Verhältnis von Methylprednisolon zu Lactose 1:10 sowie für die Tablette mit der Dosierung 32 mg das Verhältnis von Methylprednisolon zu Lactose und Cellulose 1:6 betrug. Beim Verfahren Kompaktieren wird die innere Phase komprimiert; im Technikum wurde dies mit einer Rundläuferpresse bei niedriger Drehzahl realisiert. Anschließend wurden die Komprimata in Tablettenform mit einer Mühle (KZB 100) wieder gebrochen und das Gut durch ein Sieb (ERWEKA AR402) geschlagen. Im Weiteren wurde die äußere Phase hinzugemischt, das Schmiermittel angerieben und schließlich tablettiert.

### 2.2.3 Krustengranulierung

Für das Verfahren Krustengranulieren wurde in der Rezeptur anstatt sprühagglomerierter Lactose gemahlene Lactose, Granulac®, verwendet. Aus dieser und dem Wirkstoff wurde im Mischer der Firma Diosna unter Zugabe von Wasser ein Granulat hergestellt, welches anschließend gesiebt und im Hordenschranktrockner bei 40 °C getrocknet wurde. Aus den Flüssigkeitsbrücken zwischen den Teilchen werden so kohäsive und adhäsive Wechselwirkung der Partikel über Wassersorptionshüllen. Zu dem verklebt angelöste und wieder erstarrte Lactose die Partikel. Eine Restfeuchte soll erhalten bleiben und wird mit einer Trocknungswaage überprüft. Nach weiteren Siebschritten und dem Hinzumischen der äußeren Phase wird das Granulat zu Tabletten verpresst.

### 2.2.4 Klebstoffgranulierung in der Wirbelschicht

Für die Klebstoffgranulierung wird eine vollkommen neue Rezeptur verwendet. Im Wirbelschichtgranulator befinden sich die Wirk- und Hilfsstoffpartikel in Schwebelage und werden mit einer wässrigen Polyvinylpyrrolidon(PVP)-Lösung besprüht, die in der Lage ist selbst feine Pulver gleichmäßig zu benetzen. Durch Verdunsten des Lösungsmittels werden die Partikel mit PVP überzogen und durch dessen Bindekraft lassen sich aus dem Granulat Tabletten mit hoher Bruchfestigkeit herstellen. PVP begünstigt trotzdem das Zerfallen der Tabletten, da es schnell quillt und sich rasch löst.

Der Wirbelschichtgranulator wurde mit einer Zulufttemperatur von 50-70 °C betrieben und die Bindemittellösung eine Stunde lang über eine Düse eingesprüht. Dabei wurde die Ablufttemperatur ständig überwacht, denn bei einem Absinken muss die Zufuhr der PVP-Lösung reduziert werden, da andernfalls kein poröses, sondern feuchtes und damit kompaktes Granulat entstehen würde. Andererseits zeigt eine zu hohe Ablufttemperatur an, dass die eingesprühte Bindemittellösung getrocknet ist bevor sie die Tablettiermasse benetzen konnte. Das Granulat wurde anschließend im Wirbelschichtgranulator getrocknet. Nach dem Sieben und dem Anreiben des Schmiermittels konnte die Tablettiermasse verpresst werden.

## 2.3 PHARMAZEUTISCHE PRÜFUNG

Die hergestellten Tabletten wurden von der Abteilung „Analytische Entwicklung“ der mibe GmbH Arzneimittel analysiert und die Ergebnisse vom Autor überwacht. Die Tablettenprüfung wird in dem Handbuch „Die Tablette“ (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012) ausführlich beschrieben und über statistische Methoden in der Qualitätskontrolle informiert der Titel „Produktionsprozesse in der Pharmazie. Statistische Regelung und Analyse.“ (Altenschmidt und Häusler, 2004). Mit der „Stabilitätsprüfung“ (Grimm, Harnischfeger und Tegmeier, 2011) beschäftigt sich eine weitere Publikation.

### 2.3.1 Tabletten- und Stabilitätsprüfung

Für die Entwicklung neuer Verfahren zur Herstellung von Methylprednisolon-Tabletten wurden nahezu alle Parameter geprüft, die auch im Rahmen der Qualitätskontrolle eines bestehenden Präparates nach den Vorschriften des Arzneibuches oder dem betriebsinternen Standard zu untersuchen sind. Dazu gehören die visuelle Prüfung der Tabletten, deren Masse und mechanische Festigkeit, in Form des Roll- und Schüttelverschleißes (Abriebfestigkeit) sowie der Bruchfestigkeit (siehe Abschnitt 2.3.4). Außerdem wurde die Zeit gemessen, in der die Tabletten in Wasser wieder in die Granulatkörner zerfallen. Davon unterscheidet sich die Freisetzung des Wirkstoffes (siehe Abschnitt 0), bei der die Menge an gelöstem Methylprednisolon in vorgegebener Zeit bestimmt wird. Des Weiteren werden die Tabletten auf den deklarierten Wirkstoffgehalt und dessen Gleichförmigkeit geprüft. Auch die Reinheit des Methylprednisolon muss überwacht werden, weil das Herstellungsverfahren chemische Veränderungen des Wirkstoffes verursachen kann.

Die an Tabletten gestellten Anforderungen müssen auch noch nach einer Lagerzeit von bis zu 5 Jahren erfüllt werden, deshalb werden die genannten Parameter bei einer Stabilitätsprüfung in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Die dabei gewählten Lagerbedingungen berücksichtigen unterschiedliche Klimazonen. Außerdem kann ein beschleunigter Haltbarkeitstest bei hoher Temperatur und hoher Luftfeuchtigkeit durchgeführt werden. Die ICH-Leitlinie „Q1A(R2) *Stability Testing of new Drug Substances and Products*“ sieht drei Lagerbedingungen mit bestimmten Untersuchungshäufigkeiten vor (Tabelle 2).

Temperatur	Relative Luftfeuchtigkeit	Prüfzeitpunkte (Monate nach der Einlagerung)
25 °C ± 2 °C	60 % ± 5 %	T0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60
30 °C ± 2 °C	65 % ± 5 %	T0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60
40 °C ± 2 °C	75 % ± 5 %	T0, 3, 6

Tabelle 2. Lagerbedingungen und Untersuchungshäufigkeiten bei der Stabilitätsprüfung einer Arzneiform.

### 2.3.2 Wirkstofffreisetzung

Die Messung der Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus der festen, einzeln dosierten Arzneiform erfolgt nach der Ph. Eur. 2.9.3 mit der dort beschriebenen Blattrührer-Apparatur (Erweka DT 707 1000). Sie besteht aus sechs Glasgefäßen die teilweise in ein Wasserbad tauchen, das die Temperatur des Prüfmediums konstant bei  $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$  hält.

Entsprechend der Prüfvorschrift PV-Q-127-04 "Wirkstofffreisetzung von Methylprednisolon aus Methylprednisolon 4 mg, 8 mg, 16 mg und 32 mg Tabletten" werden in jedes Gefäß 900 ml Wasser und eine Tablette gegeben. Der Blattrührer wird mit einer Geschwindigkeit von 100 U/min betrieben. Nach 30 Minuten erfolgt die entscheidende Probenahme automatisch, indem Flüssigkeit durch einen Filter (MWCO < 1 µm) entnommen und durch Messung der Absorbanz bei 247 nm Wellenlänge in einer Küvette mit 10 mm Weglänge die Konzentration an Methylprednisolon bestimmt wird. Als Referenz dient eine Methylprednisolon-Lösung mit einer Konzentration von 4,44 mg/l. Daraus wird durch das System der gelöste, prozentuale Wirkstoffanteils berechnet.

In dieser Arbeit ist immer die Freisetzung des Wirkstoffes in Bezug auf den bestimmten Gehalt der Tabletten zum Prüfzeitpunkt T<sub>0</sub> angeben, abweichend vom Arzneibuch, das die Freisetzung bezogen auf den in der Beschriftung des Arzneimittels angegebenen Gehalt vorsieht. Vorgeschrieben vom Arzneibuch ist auch ein dreifacher Stichprobenplan: nach den ersten sechs Tabletten sind weitere sechs und schließlich zwölf Tabletten zu testen, je nachdem ob das Akzeptanzkriterium eingehalten wird. Letztendlich ist die Spezifikation erfüllt, wenn der Mittelwert aller Messungen eine Freisetzung von 70 % übersteigt.

Für das Verfahren Klebstoffgranulieren in der Wirbelschicht wurde eine neue Rezeptur für die Tabletten entwickelt, für die die Substanz Povidon K30 verwendet wird. Povidon beeinflusst die Messung der Freisetzung aber nicht, wie es aus der Messung der Absorbanz bei 247 nm hervorgeht.

### 2.3.3 Wirkstoffgehalt

Der Wirkstoffgehalt der Tabletten wurden nach der Prüfvorschrift PV-Q-125-05 "Identität, Gehalt und Gleichförmigkeit des Gehaltes von Methylprednisolon in Methylprednisolon-Tabletten 4 mg, 8 mg, 16 mg und 32 mg" bestimmt. Hiernach werden 20 Tabletten gewogen und gemörsert. Die Extraktion des Methylprednisolons erfolgt mit einem 1:1 Methanol/Acetonitril-Gemisch, welches anschließend mit einem HPLC-System auf eine C18 reversed-phase-Chromatographiesäule aufgetragen wird; eluiert wird mit einem 1:3 Acetonitril/Wasser-Gemisch. Die Analysenprobe wird zweimal aufgearbeitet und jeweils zwei chromatographische Läufe durchgeführt. Der Gehalt wird über die Absorbanz bei 254 nm und einem externen Standard berechnet.

Für den Standard gilt: Es werden zwei Aufarbeitungen vorgenommen. Der ersten Aufarbeitung folgen sechs chromatographische Läufe, bei denen der Variationskoeffizient des Peakintegrals  $< 2\%$  sein muss. Mit der zweiten Aufarbeitung werden zwei chromatographische Läufe durchgeführt. Die Mittelwerte des Peakintegrals aus der ersten und zweiten Aufarbeitung dürfen nicht mehr als  $2\%$  voneinander abweichen.

#### **2.3.4 Bruchfestigkeit**

Bei der Messung der Bruchfestigkeit der Tabletten handelt es sich im engeren Sinn um die Druckfestigkeit. Das Verfahren ist vollständig automatisiert und erfolgt mit einem Gerät, in dem zwei Backen eine Kraft auf eine Tablette ausüben bis diese bricht. Der Maximalwert wird gespeichert und der Mittelwert aus 20 Tabletten gebildet. Es ist zu berücksichtigen, dass sich die Bruchfestigkeit der Tabletten in den ersten Stunden nach der Verpressung drastisch verändern kann, zum Beispiel durch Rekristallisation von Hilfsstoffen. Ein festes Zeitschema für die Messung ist gegebenenfalls einzuhalten.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 EIGENSCHAFTEN DES METHYLPREDNISOLONS

#### 3.1.1 Sättigungslöslichkeit

Die Sättigungslöslichkeit in Wasser bei 37 °C wurde für Methylprednisolon von verschiedenen Herstellern ermittelt (Tabelle 3). Der Wirkstoff von Sanofi hat mit über 110 mg/l die höchste Löslichkeit. Für die Substanz von Tianyao beträgt sie  $94 \pm 7$  mg/l und entspricht damit dem in der Literatur beschriebenen Wert für den Polymorph I von 97 mg/l (Higuchi et al., 1963). Auch die Wirkstoffe von Pfizer und Symbiotec liegen in diesem Bereich.

Nach diesen Ergebnissen wird im Freisetzungversuch die Sättigungslöslichkeit also bis zu über einem Drittel ausgenutzt. Denn beim Auflösen der 32 mg Tablette in 900 ml Wasser beträgt die Endkonzentration 36 mg/l.

Hersteller	Chargennummer	Sättigungslöslichkeit in mg/l
Sanofi	1300704592	117
	1007944458	148
Tianyao	NEMP110301	$94 \pm 7$
	NXEMP120103-4	90
Pfizer	L53614 mikron.	94
Symbiotec	ZMPRY13002	90

Tabelle 3: Sättigungslöslichkeit von Methylprednisolon verschiedener Hersteller mit der dazugehörigen Chargennummer. Bei Wiederholungsmessungen ist der Mittelwert mit 95 % Konfidenzintervall angegeben. mikron., mikronisiert bei der Gesellschaft für Mikronisierung mbH.

#### 3.1.2 Kristallform (Polymorphie) und Grad der Kristallinität

Die Infrarotspektren von Methylprednisolon verschiedener Hersteller sind identisch und die Röntgenpulverdiffraktometrie bestätigt, dass es sich bei allen Wirkstoffproben um denselben Polymorph handelt, der energetisch niedrigsten Form, dem Polymorph I (siehe Anlagen). Die Hintergrundstreuung in den Diffraktogrammen ist aber verschieden stark (Abbildung 4) und lässt auf unterschiedliche Anteile an amorpher Substanz schließen. Der Grad der Kristallinität wurde nach der beschriebenen semiquantitativen Methode berechnet und ergibt für die Wirkstoffe der Hersteller folgende Reihenfolge: Sanofi besitzt den höchsten Anteil an amorpher Substanz, gefolgt von Pfizer; Tianyao und Symbiotec enthalten am wenigsten amorphe Bereiche. Grob lässt sich abschätzen, dass der Wirkstoff von Sanofi zu 80 % kristallin ist, der von Tianyao zu etwa 90-95 % (siehe Anlagen).

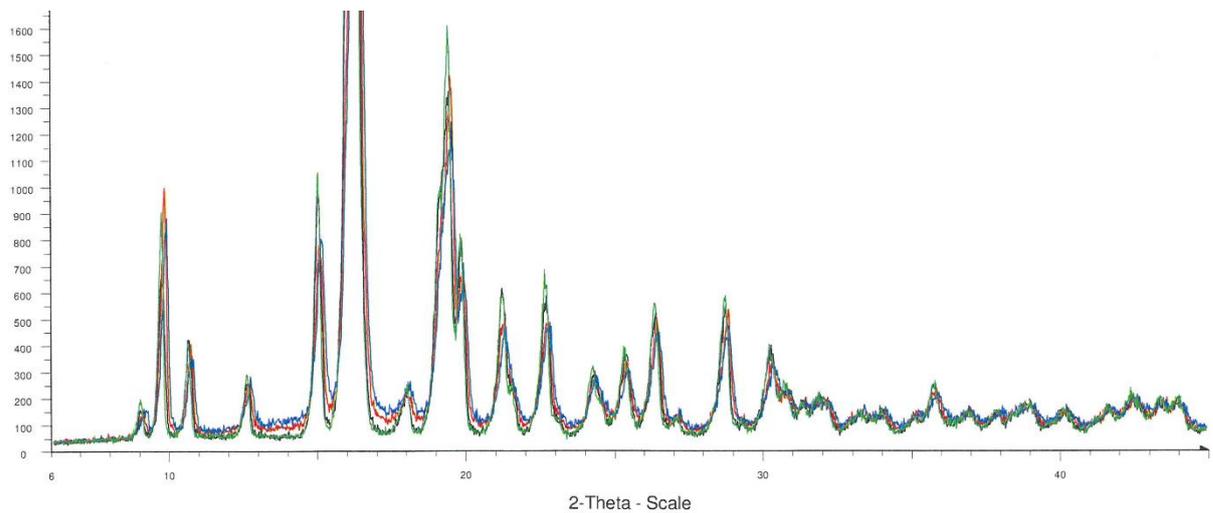


Abbildung 4: Diffraktogramme der Röntgenbeugung am Pulver. Methylprednisolon-Proben verschiedener Hersteller mit Chargennummer. Grün: Tianyao NEMP110301, schwarz: Symbiotec ZMPRy13002, rot: Pfizer L53614 mikronisiert bei der Gesellschaft für Mikronisierung mbH, blau: Sanofi 1300704592.

### 3.1.3 Detektion von amorphen Anteilen

Eine schnelle Methode, um amorphe Anteile in den Wirkstoffen der verschiedenen Hersteller zu detektieren, ist die dynamische Differenzkalorimetrie (Abbildung 5).

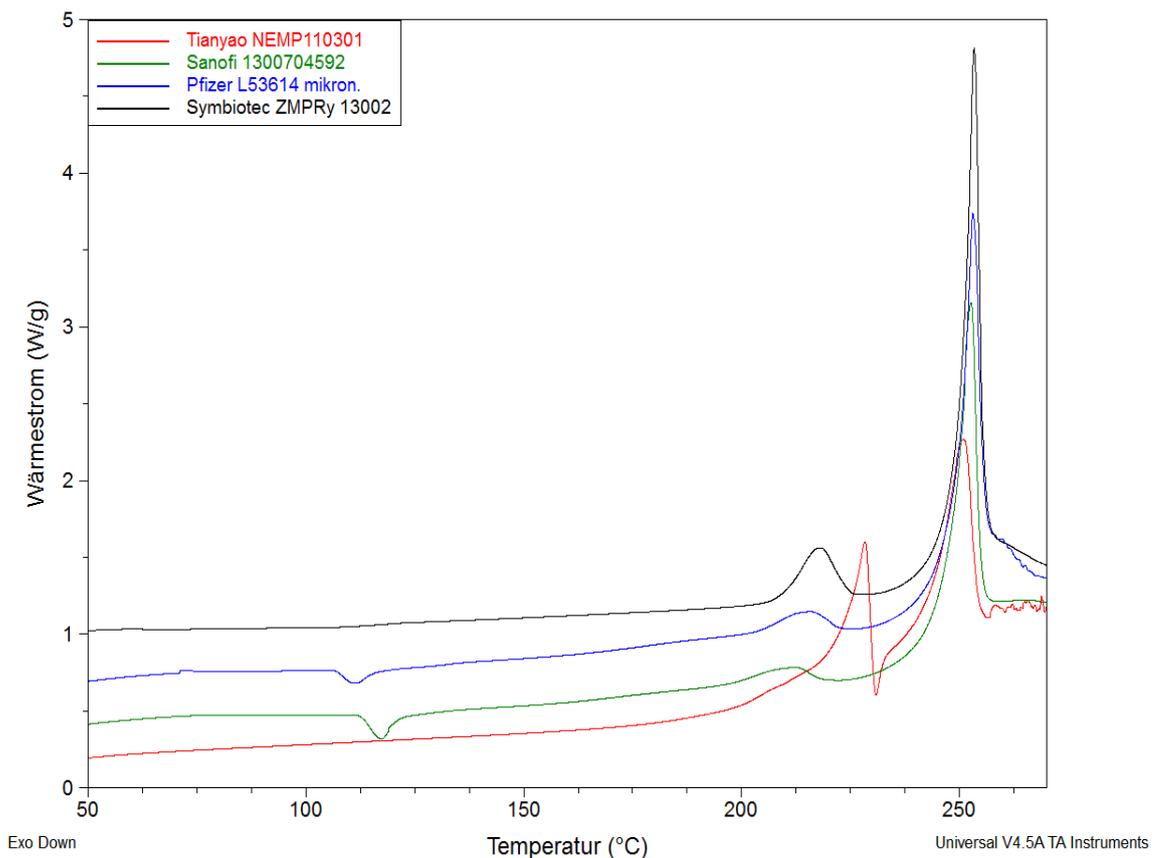


Abbildung 5: Diagramm der dynamischen Leistungsdifferenzkalorimetrie von Methylprednisolon verschiedener Hersteller. Die Linien sind zur besseren Darstellung auf der Ordinate um 0,25 W/g versetzt. Hersteller und Chargennummer des Wirkstoffes sind angegeben. mikron., mikronisiert bei der Gesellschaft für Mikronisierung mbH.

Methylprednisolon von Sanofi und Pfizer weist im Thermogramm ein exothermes Signal zwischen 110 und 120 °C auf, wobei es sich um das Rekristallisieren der amorphen Substanz handelt (Sanofi-Aventis, 2008). Bei etwa 215 °C wandelt der Polymorph I in den höherenergetischen Polymorph II um (Munshi, 1973, S. 104). Am Methylprednisolon von Tianyao kann man sehr gut erkennen, dass zunächst die eine Kristallform schmilzt und die Schmelze anschließend in der anderen Kristallform erstarrt. Dies deutet auch daraufhin, dass der Wirkstoff von Tianyao aus einer besonders reinen kristallinen Phase besteht, die nur wenige Gitterstörungen enthält. (Dazu sei angemerkt, dass es sich bei dem Wirkstoff von Tianyao, ebenso wie bei den anderen, um mikronisiertes Material handelt.) Dem entsprechend gilt auch für die Substanzen von Symbiotec, Pfizer und Sanofi; je höher die physikalische Reinheit der Substanz ist, also je weniger Kristalldefekte sie enthält, desto schärfer ist der Phasenübergang ausgeprägt. Denn trotz des Rekristallisierens der amorphen Anteile während der DSC-Messung werden Gitterfehler zurückbleiben. Bei 250 °C schmilzt schließlich auch der Polymorph II und die Chemikalie zersetzt sich.

Das exotherme Signal bei etwa 115 °C eignet sich für einen quantitativen Vergleich der Wirkstoffe. Für Pfizer wurde eine Kristallisationswärme von 2,8 J/g bestimmt. Die Wirkstoffchargen von Sanofi liegen mit Werten von 2,8-4,2 J/g darüber (Tabelle 4).

Hersteller	Chargennummer	exothermes Signal in J/g
Sanofi	1300704592	4,2
	1300643061	3,7
	1007944458	3,4
	0907002894	2,8
	1401264728	3,3 ± 0,1
	1300805778	4,1 ± 0,1
Pfizer	L53614 mikron.	2,8

Tabelle 4: Kristallisationswärme des exothermen Signals bei 115 °C für Methylprednisolon zweier Hersteller und der dazugehörigen Chargennummern. Bei Wiederholungsmessungen ist der Mittelwert mit 95 % Konfidenzintervall angegeben. mikron., mikronisiert bei der Gesellschaft für Mikronisierung mbH.

### 3.1.4 Oberfläche der Wirkstoffpartikel

Die Größe der spezifischen Oberfläche der Wirkstoffpartikel von vier Chargen verschiedener Hersteller wurde durch BET-Messung bestimmt (das Beispiel einer Analyse befindet sich in den Anlagen) und einer berechneten theoretischen Oberfläche gegenübergestellt (Abbildung 6). Letztere basiert auf der mittels Laserbeugung gemessenen Partikelgrößenverteilung und der Annahme, dass es sich um sphärische Partikel handelt.

Die jeweiligen Werte für die BET-Oberfläche und die berechnete Oberfläche liegen in derselben Größenordnung, somit enthält der Wirkstoff keine Poren und der Unterschied ist im Wesentlichen auf die von der Kugelform abweichende Gestalt der Partikel zurückzuführen. Methylprednisolon der Charge von Tianyao besitzt eine um etwa 20 % kleinere BET-Oberfläche als die Charge von Sanofi; aber auch die berechnete Oberfläche ist für Tianyaos Wirkstoff um 30 % kleinere als für Sanofis. Die Differenz in den spezifischen Oberflächen des Methylprednisolons beider Hersteller basiert also nur auf Tianyaos größeren Wirkstoffpartikeln.

Nach der Gleichung von Nernst und Brunner löst sich ein Stoff schneller je größer dessen Oberfläche ist. Die Unterschiede in der scheinbaren Lösungsgeschwindigkeit (Abschnitt 1.3) kann danach zum Teil auch mit den kleineren Partikeln für Sanofis Wirkstoff begründet werden.

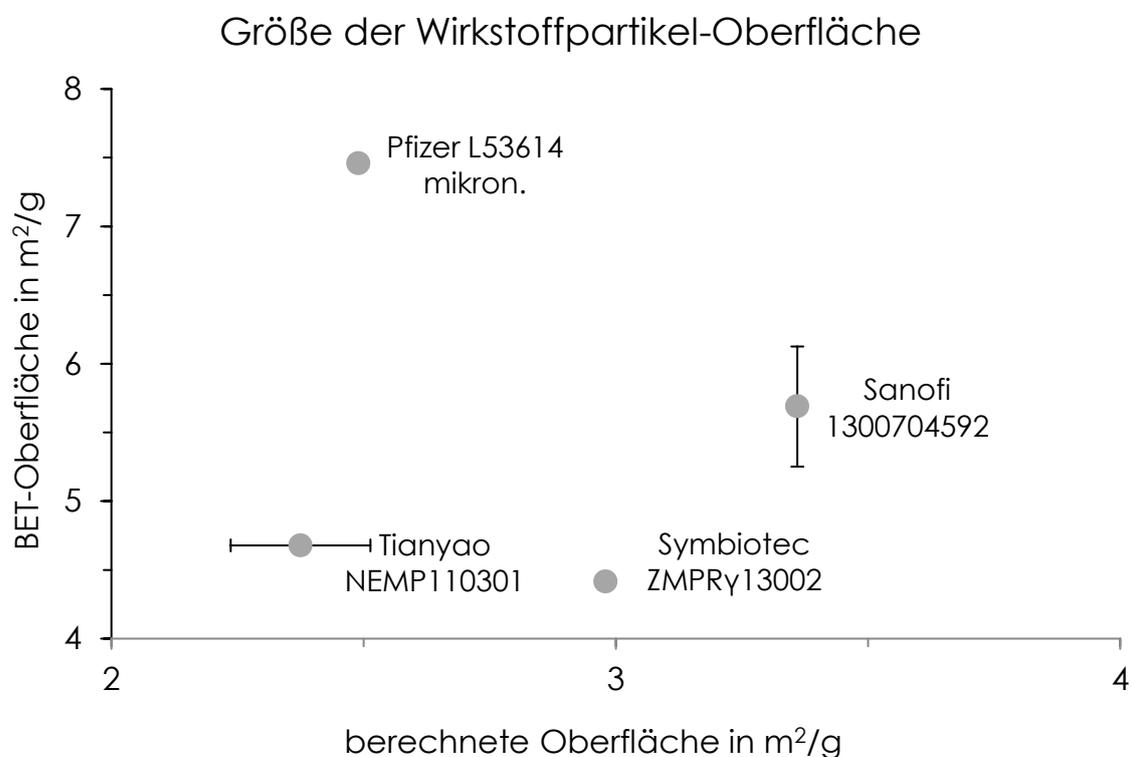


Abbildung 6: Massebezogene spezifische Oberfläche des Wirkstoffes Methylprednisolon verschiedener Hersteller. Gegenüberstellung der BET-Messung und der berechneten Oberfläche auf Grund der mittels Laserbeugung ermittelten Partikelgröße und der Annahme sphärischer Partikel. Die Hersteller und die Chargennummern des Wirkstoffes sind angegeben. Die Fehlerbalken repräsentieren das 90 % Konfidenzintervall des Mittelwertes. Soweit dieser gezeigt ist, liegen wiederholte Messungen vor. Das 90 % Konfidenzintervall des Mittelwertes für die BET-Oberfläche des Wirkstoffes von Tianyao ist kleiner als der Datenpunkt. mikron., mikronisiert bei der Gesellschaft für Mikronisierung mbH.

## 3.2 ALTERNATIVE VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VERPRESSBARER TABLETTIERMASSEN

### 3.2.1 Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon

Methylprednisolon-Tabletten werden bei der mibe GmbH Arzneimittel nach dem etablierten Verfahren der Direkttablettierung mit Wirkstoff vom Hersteller Sanofi produziert. Hierfür erreicht die Freisetzung des Wirkstoffes zum Prüfzeitpunkt T0 gewöhnlich einen Wert von etwa 90 % (Abbildung 7). Unter Beibehaltung dieses Verfahrens und der Rezeptur wurden im Technikum Tabletten hergestellt, bei denen der Wirkstoffhersteller auf Pfizer umgestellt wurde. Bei der ersten Prüfung wird der Wirkstoff noch zu 90 % freigesetzt, aber schon zum Prüfzeitpunkt T3 nach der Lagerung bei 40 °C wird der kritische Wert von 70 % unterschritten. Eine neue Rezeptur und das Verfahren Klebstoffgranulieren in der Wirbelschicht liefert dagegen Tabletten, aus denen Methylprednisolon vom Hersteller Tianyao bis zum letzten untersuchten Prüfzeitpunkt T9 nahezu vollständig freigesetzt wird, unabhängig von der gewählten Presskraft bei der Tablettierung des Granulates.

Außerdem wurden die alternativen Verfahren Kompaktieren und Feuchtgranulieren, bei denen Methylprednisolon derselben Charge vom Wirkstoffhersteller Tianyao verwendet wurde, untersucht. Hierfür wurde die Rezeptur gegenüber der in der Zulassung des Arzneimittels genannten gar nicht bzw. nur geringfügig geändert. Mit der Kompaktierung können zunächst Tabletten hergestellt werden, bei denen die Freisetzung höher ist, als sie bei einem vorangegangenen Versuch im Technikum mit dem Verfahren Direkttablettieren und derselben Wirkstoffcharge erzielt werden konnte. Jedoch fällt zum Prüfzeitpunkt T9 die Freisetzung unter den Grenzwert von 70 % (Abbildung 8). Mit dem Verfahren Feuchtgranulieren hergestellte Tabletten scheitern sogar noch früher an dem Qualitätskriterium (Abbildung 9).

Die Kraft, mit der das Granulat zu Tabletten verpresst wird, wurde zu Beginn der Tablettierung so eingestellt, dass daraus Tabletten resultieren, deren Bruchfestigkeit der Spezifikation entspricht. Dieses Vorgehen lässt dem Techniker Freiraum bei der Wahl des Wertes für diesen Prozessparameter und führte dazu, dass bei den Versuchen mit nur geringfügig geänderter Rezeptur eine andere, höhere Presskraft aufgewendet wurde, als in der Vergangenheit (Abbildung 7). Ein unmittelbarer Vergleich der Verfahrensoptionen, die mit der Wirkstoffcharge von Tianyao getestet wurden, ist deshalb nicht möglich, weil die Faktoren pharmazeutisches Verfahren und Pressdruck beim Tablettieren nicht getrennt sind und auch nicht systematisch variiert wurden.

## Freisetzung von 4 mg Methylprednisolon Prüfzeitpunkt T0

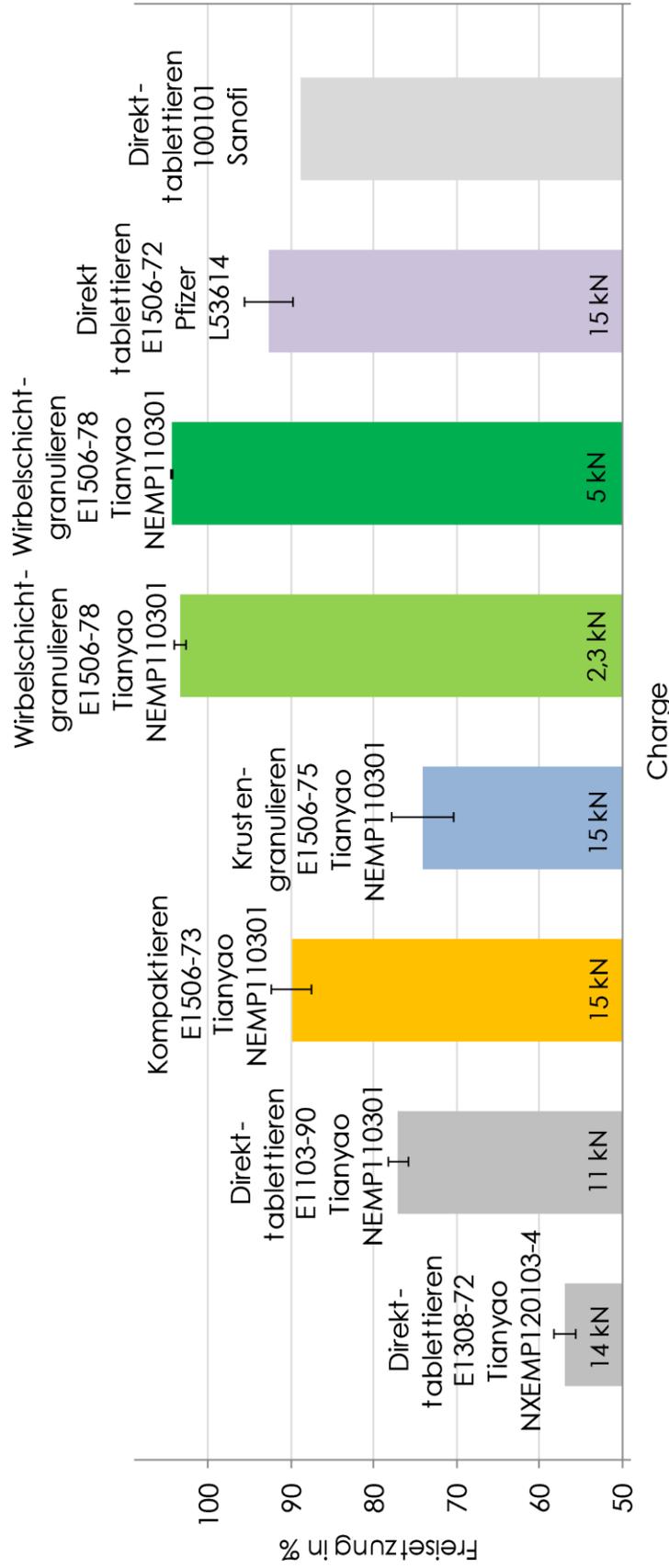


Abbildung 7: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon zum Prüfzeitpunkt T0 von verschiedenen Chargen. Farblich sind Entwicklungschargen, die im Rahmen dieser Arbeit hergestellt wurden. Dunkelgrau sind Entwicklungschargen, die zu einem früheren Zeitpunkt hergestellt wurden. Hellgrau ist eine Charge aus dem Produktionsprozess. Es sind angegeben das Herstellungsverfahren, die Chargennummer der Tabletten, der Wirkstofflieferant, die Chargennummer des Wirkstoffes und die Presskraft bei der Tablettierung. Der Wirkstoff von Pfizer mit der Chargennummer L53614 wurde bei der Gesellschaft für Mikronisierung mbH mikronisiert. Der Fehlerbalken repräsentiert die Standardabweichung.

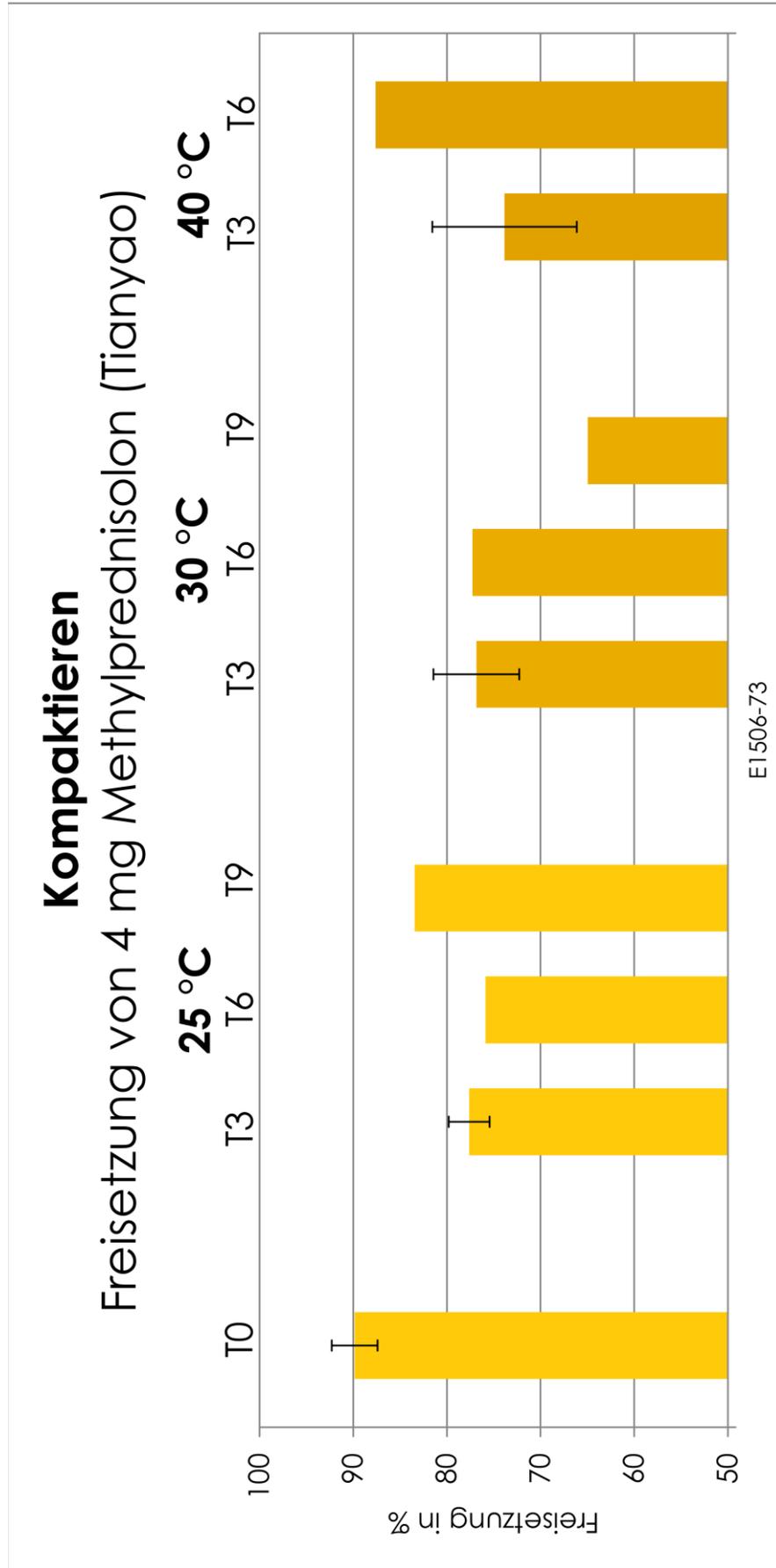


Abbildung 8: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Kompaktieren hergestellt wurden, zu verschiedenen Prüfzeitpunkten und Lagertemperaturen. Der Fehlerbalken repräsentiert die Standardabweichung. Die Chargennummer ist angegeben.

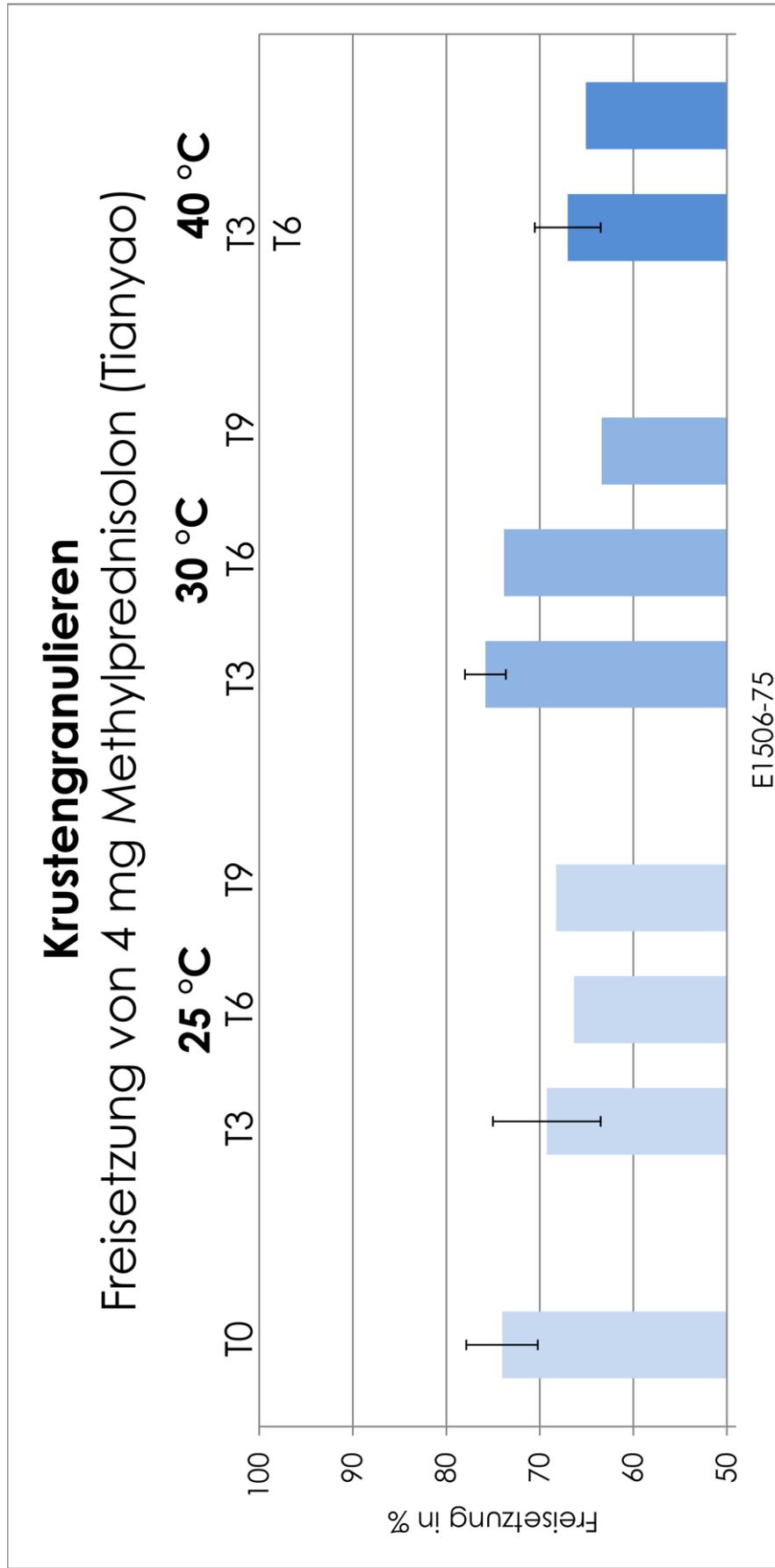


Abbildung 9: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Krustengranulieren hergestellt wurden, zu verschiedenen Prüfzeitpunkten und Lagertemperaturen. Der Fehlerbalken repräsentiert die Standardabweichung. Die Chargennummer ist angegeben.

### 3.2.2 Tabletten mit mindestens 32 mg Methylprednisolon

Großtechnisch hergestellte 32 mg-Methylprednisolon-Tabletten erreichen nach dem Verfahren Direkttablettieren mit Wirkstoff von Sanofi eine Freisetzung von fast 90 % (Abbildung 10). Im Technikumsmaßstab wurde der Wirkstoff des etablierten Herstellers gegen den von Pfizer ausgetauscht. Durch einen Fehler in der Herstellungsanweisung enthalten diese Tabletten aber 39 mg Methylprednisolon. Der geänderte Gehalt des Wirkstoffes wird zwar im Folgenden bei den angegebenen Werten der Freisetzung berücksichtigt, dennoch wird die Freisetzung einer entsprechenden 32 mg-Tablette etwas unterschätzt. Für die Direkttablettierung mit Wirkstoff von Pfizer ergibt die Prüfung zum Zeitpunkt T0 eine Freisetzung von nur 77 % und unterschreitet den geforderten Wert zu T3. Außerdem fließt beim Direkttablettieren die Tablettiermasse schlecht in die Matrize und die Tabletten kleben am Stempel der Presse, so dass dreiviertel der Tabletten Ausschuss sind. Dies gilt nicht nur für Wirkstoff von Pfizer, sondern auch für Wirkstoff anderer Hersteller. Die Direkttablettierung für Tabletten mit einer Stärke von 32 mg Methylprednisolon ist somit nicht anwendbar. Dagegen können mit der neuen Rezeptur für das Klebstoffgranulieren in der Wirbelschicht ohne Probleme beim Pressen Tabletten mit Wirkstoff vom Hersteller Tianyao produziert werden, aus denen der Wirkstoff vollständig und dauerhaft freigesetzt wird.

Nicht geändert werden muss die zugelassene Rezeptur für die Alternative Kompaktierung. Zumindest ist die Tablettiermasse hierbei besser fließfähig, aber die Tabletten kleben ebenfalls am Stempel der Presse, so dass der Ausschussanteil hier die Hälfte beträgt. Der Fehler in der Herstellungsanweisung setzte sich für diese Tabletten fort, folglich enthalten sie 40 mg Methylprednisolon von Tianyao. Nachdem diese Umstände berücksichtigt sind – die Freisetzung wurde für den geänderten Gehalt korrigiert – kommt für die 32 mg-Tablette diese Verfahren ebenfalls nicht in Betracht, da die Freisetzung schon zum Prüfzeitpunkt T3 die 70 % unterschreitet (Abbildung 11). Bessere Ergebnisse werden mit dem Verfahren Krustengranulieren erhalten. Das Granulat fließt gut in die Matrize und die Tabletten kleben auch nicht am Stempel. Der Ausschussanteil sinkt somit auf ein Viertel. Die Freisetzung beträgt zum Zeitpunkt T0 über 90 % und erfüllt auch bis zur letzten durchgeführten Prüfung zu T9 die Forderung. Mit einem Wert von 75 % für T6 nach der Lagerung bei 40 °C bleibt aber nur wenig Abstand zum kritischen Wert (Abbildung 12).

# Freisetzung von 32 (bzw. 40 und 39) mg Methylprednisolon

Prüfzeitpunkt T0

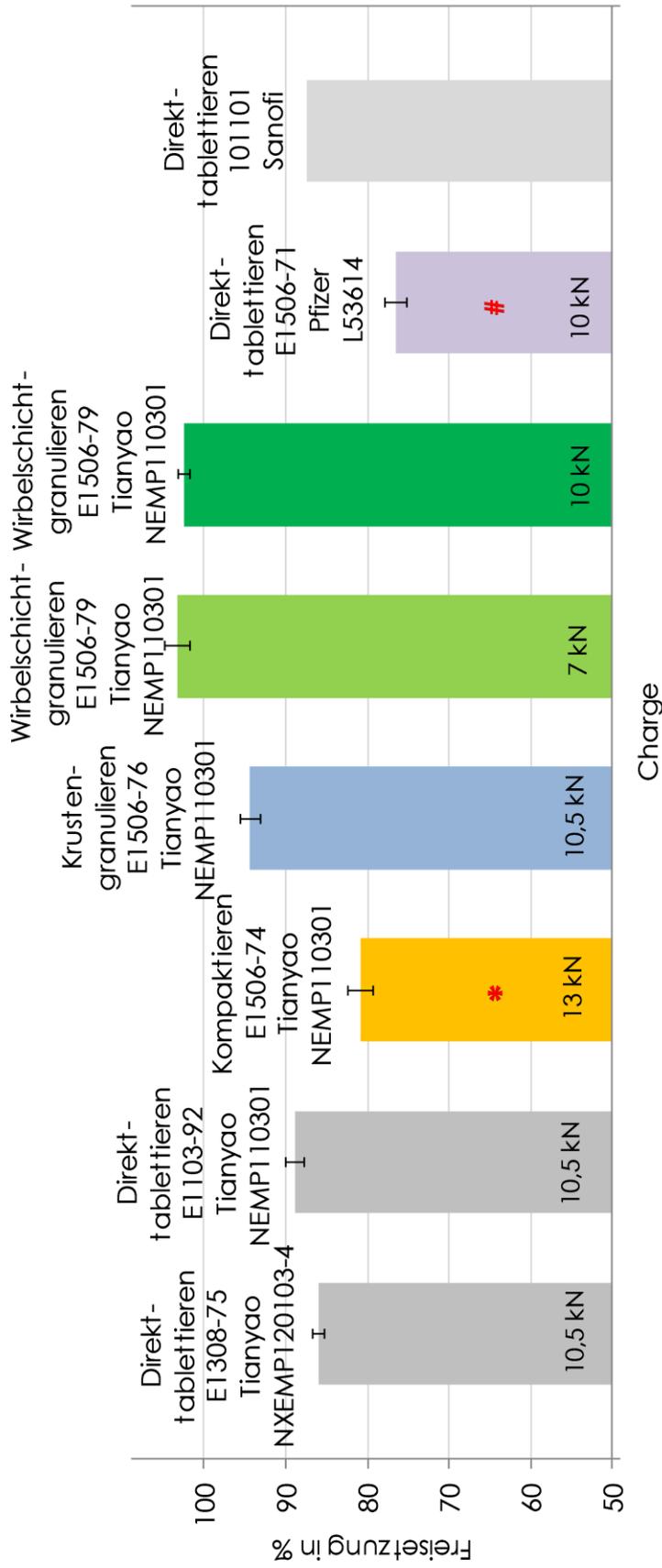
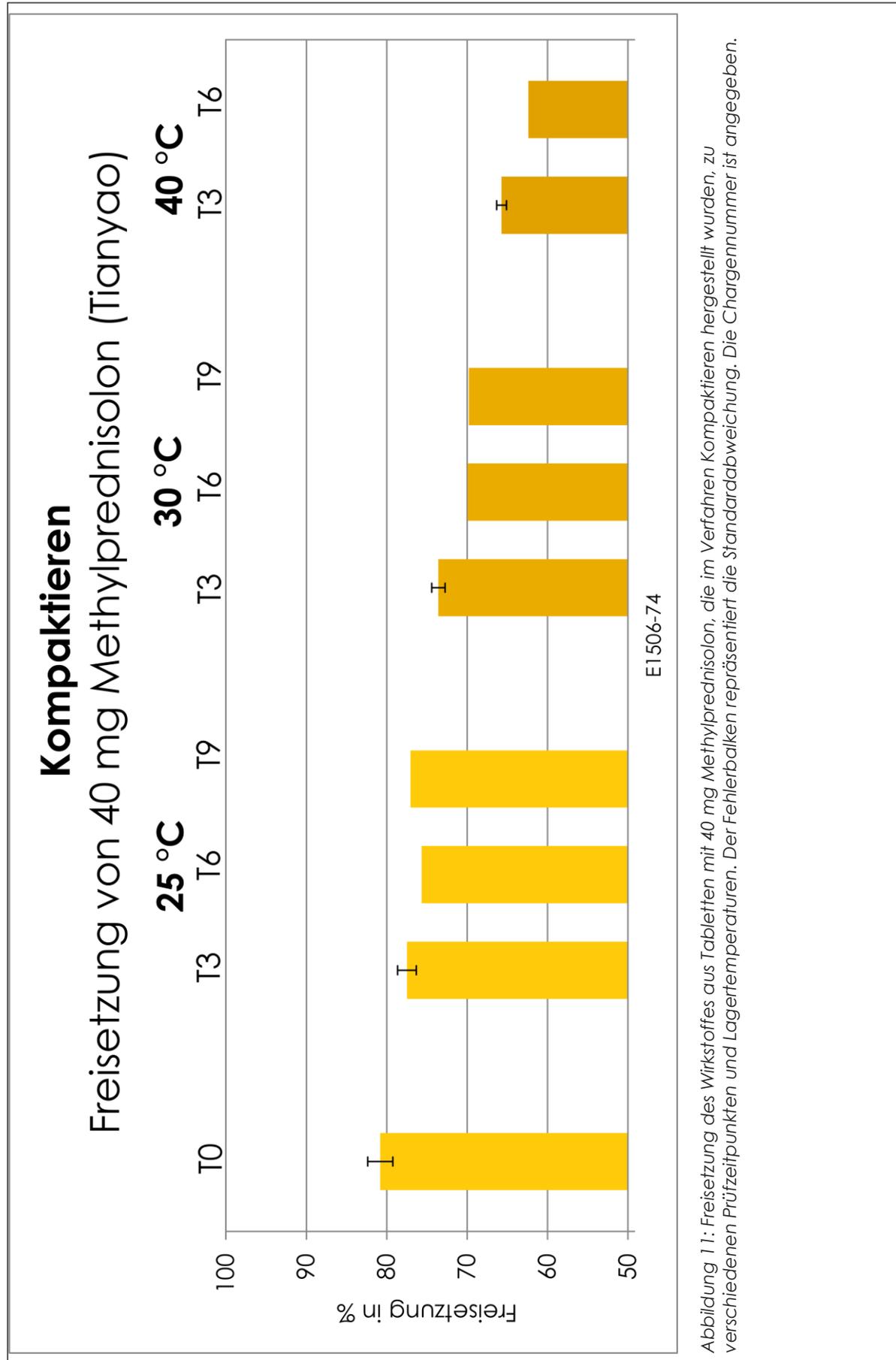


Abbildung 10: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit mindestens 32 mg Methylprednisolon zum Prüfzeitpunkt T0 von verschiedenen Chargen. Farblich sind Entwicklungschargen, die im Rahmen dieser Arbeit hergestellt wurden. Dunkelgrau sind Entwicklungschargen, die zu einem früheren Zeitpunkt hergestellt wurden. Hellgrau ist eine Charge aus dem Produktionsprozess. Die Tabletten der Chargen enthalten 32 mg Methylprednisolon, außer denen, die mit rotem Symbol markiert sind, \* - 40 mg Methylprednisolon, # - 39 mg Methylprednisolon. Es sind angegeben das Herstellungsverfahren, die Chargennummer der Tabletten, der Wirkstofflieferant, die Chargennummer des Wirkstoffes und die Presskraft bei der Tablettierung. Der Wirkstoff von Pfizer mit der Chargennummer L53614 wurde bei der Gesellschaft für Mikronisierung mbH mikronisiert. Der Fehlerbalken repräsentiert die Standardabweichung.



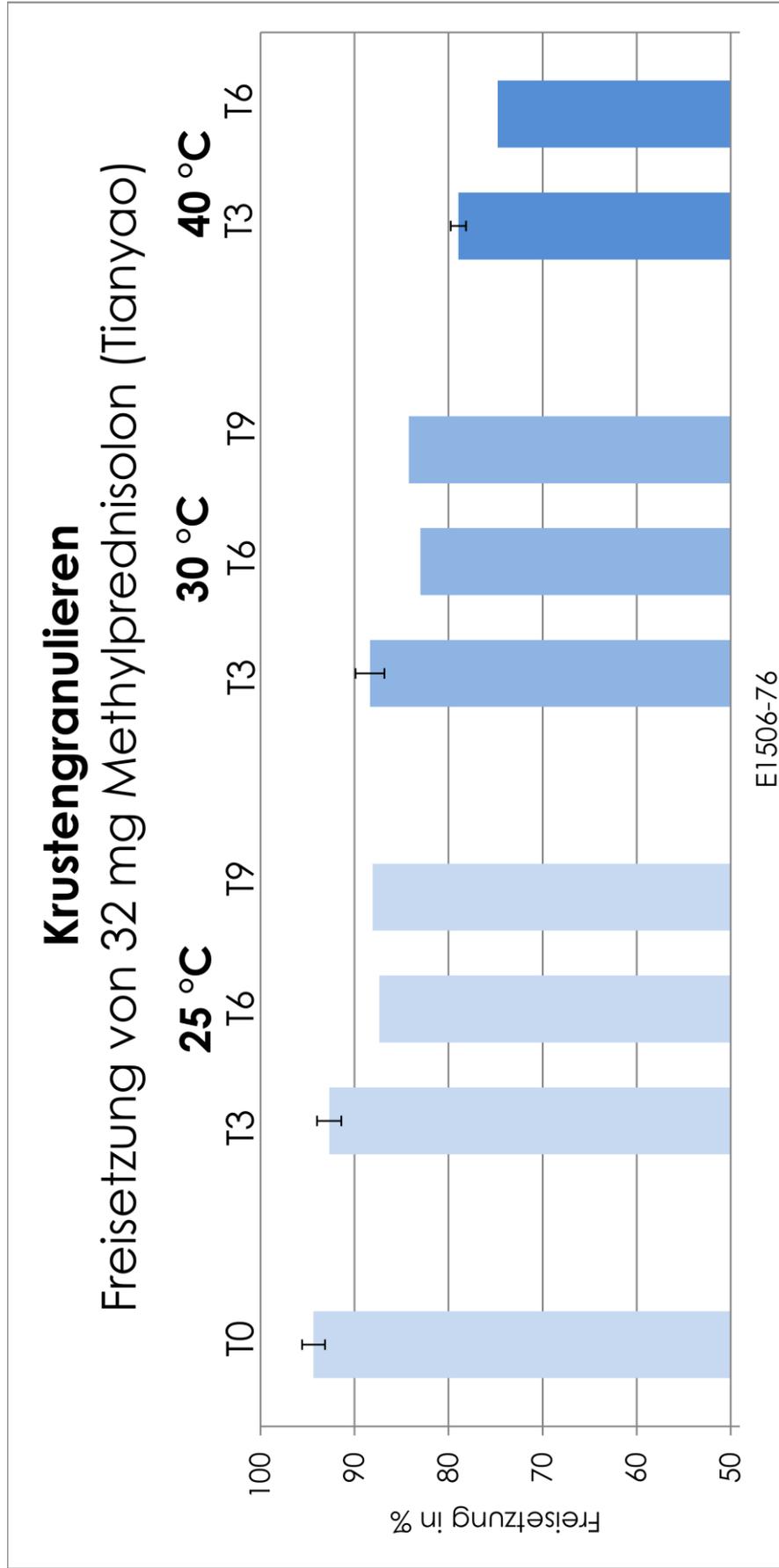


Abbildung 12: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 32 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Krustengranulieren hergestellt wurden, zu verschiedenen Prüfzeitpunkten und Lagertemperaturen. Der Fehlerbalken repräsentiert die Standardabweichung. Die Chargennummer ist angegeben.

### 3.3 DER PRESSDRUCK BEIM TABLETTIEREN NACH DER GRANULATION IM VERFAHREN KOMPAKTIEREN

Bei der Suche nach einem alternativen Verfahren für die Produktion von Methylprednisolon-Tabletten erschien nach den ersten Ergebnissen das Kompaktieren als das geeignetste. Für dieses Verfahren sollte deshalb untersucht werden, ob die im letzten Prozessschritt, dem Tablettieren, gewählte Presskraft die Wirkstofffreisetzung beeinflusst. Da sich die Tabletten der beiden Stärken im Durchmesser unterscheiden, wird die Presskraft im Folgenden auf den Tablettenquerschnitt bezogen und als Pressdruck ausgedrückt. Nachdem von jeder Stärke Tabletten mit Pressdrücken in vier Stufen hergestellt waren, wurden deren Freisetzung zum Prüfzeitpunkt T0 und T3, nach der Lagerung bei 25 °C und 40 °C, bestimmt.

Für die 4 mg-Tablette ist die Freisetzung des Methylprednisolons abhängig vom Pressdruck beim Tablettieren (Abbildung 13). Bei dem niedrigsten Pressdruck von 234 MPa (9 kN Presskraft) beträgt sie zum Prüfzeitpunkt T0 über 90 % und liegt auch nach T3 noch über 85 %. Mit einem niedrigen Pressdruck kann also eine Verbesserung der Freisetzung für das Verfahrens Kompaktieren im Vergleich zu der Entwicklungscharge E1506-73 (Abschnitt 3.2.1, Abbildung 8, S. 23) erreicht werden. Für den höchsten Pressdruck von 390 MPa (15 kN Presskraft) wird dagegen der kritische Wert von 70 % bereits bei der ersten Prüfung unterschritten und ist damit sogar noch niedriger als bei der früheren Entwicklungscharge mit genau diesem Pressdruck. Die Freisetzung nimmt mit der Lagerzeit häufig ab, so dass bei dem nächstniedrigeren untersuchten Pressdruck von 338 MPa (13 kN Presskraft) der spezifizierte Wert erst zum Prüfzeitpunkt T3 unterschritten wird.

Die Einzelmesswert für die 4 mg-Tablette unterliegen vorwiegend bei höherem Pressdruck erheblichen Schwankungen. Besonders fällt die Standardabweichung der Messung für den höchsten Pressdruck zum Prüfzeitpunkt T3 nach einer Lagerung der Tabletten bei 25 °C auf. Ein genauer Blick auf die Daten offenbart, was der Grund ist: Aus dem dreifachen Stichprobenplan folgt, dass Tabletten an drei verschiedenen Tagen analysiert wurden und deren Mittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden (Abbildung 15). Dies ist aber der einzigste Fall, wofür mit Varianzanalyse zu einem Konfidenzniveau von 0,99 die Nullhypothese abgelehnt werden musste.

Für die 32 mg-Tablette konnte keine Abhängigkeit der Freisetzung vom Pressdruck festgestellt werden (Abbildung 14). Die Pressdrücke, die untersucht wurden und den Bereich der üblichen Werte für diesen Prozessparameter einschließen, sind sehr viel niedriger als bei den Versuchen zu der 4 mg-Tablette, so dass das Gefüge der Tablettenmasse weit weniger komprimiert wird.

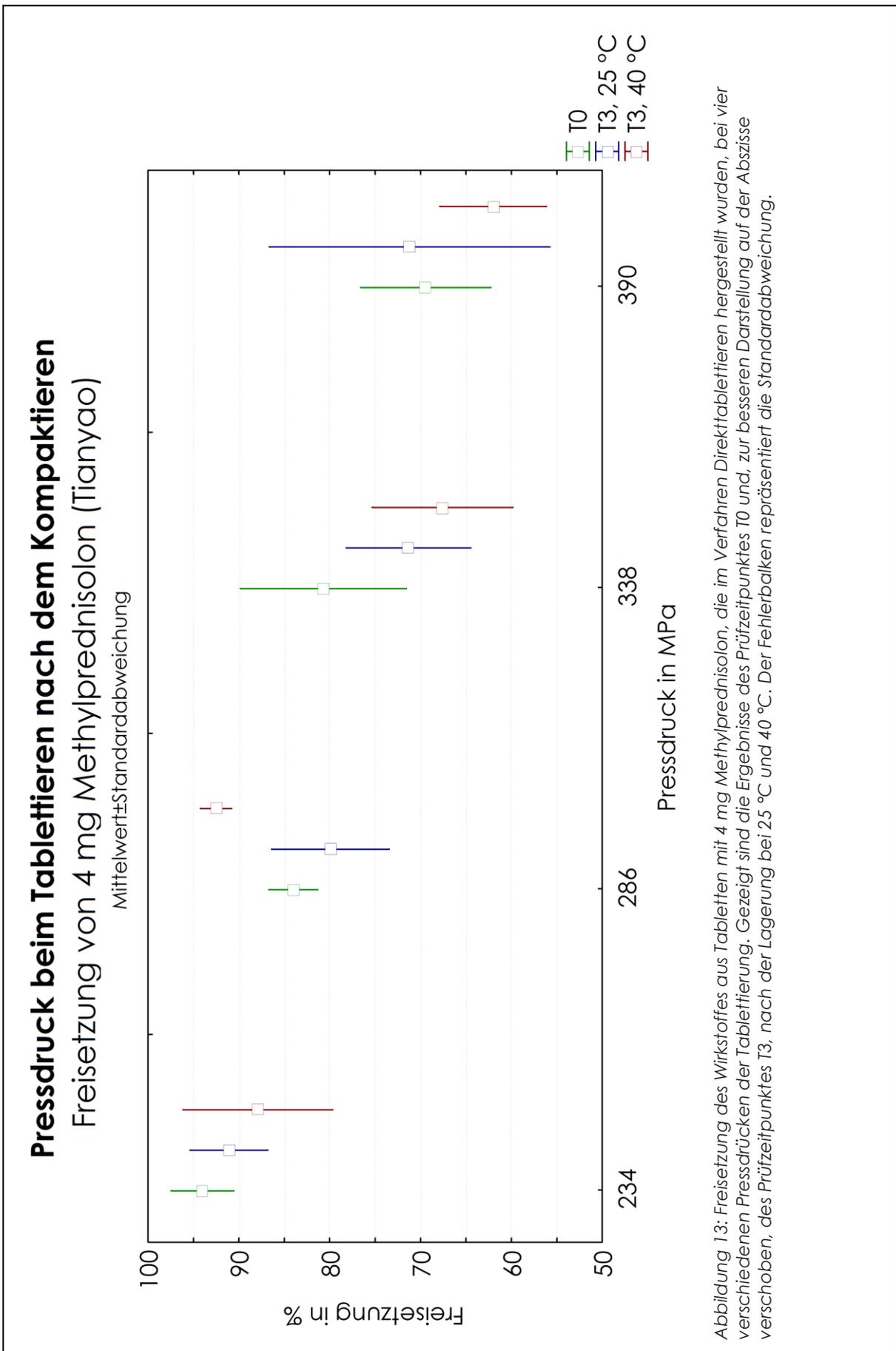
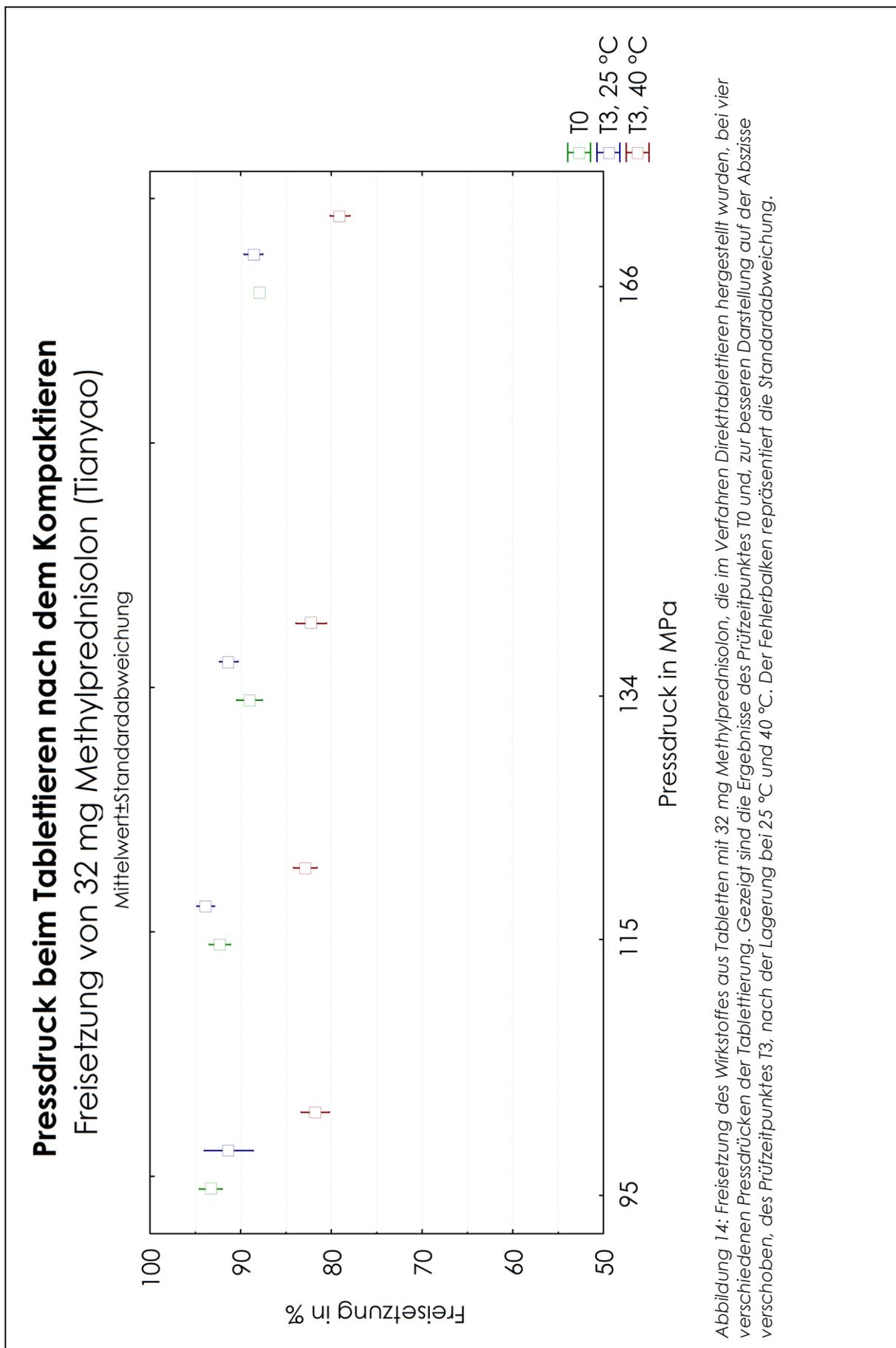


Abbildung 13: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Direkttablettieren hergestellt wurden, bei vier verschiedenen Pressdrücken der Tablettierung. Gezeigt sind die Ergebnisse des Prüfzeitpunktes T0 und, zur besseren Darstellung auf der Abszisse verschoben, des Prüfzeitpunktes T3, nach der Lagerung bei 25 °C und 40 °C. Der Fehlerbalken repräsentiert die Standardabweichung.



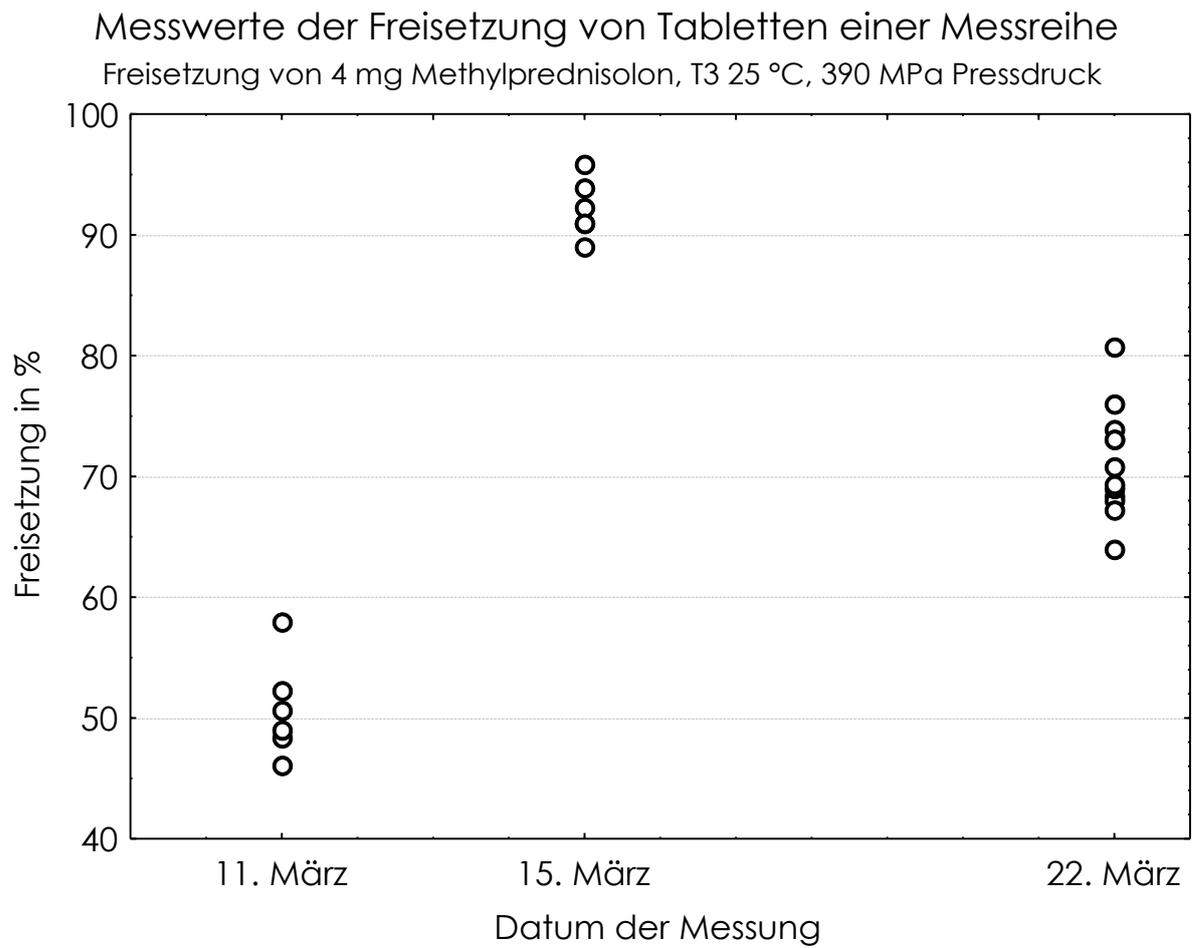


Abbildung 15: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Direkttablettierung hergestellt wurden und bei denen beim Tablettieren ein Pressdruck von 390 MPa angewendet wurde. Gezeigt sind die Messwerte der Stabilitätsprüfung zum Zeitpunkt T3 nach der Lagerung bei 25 °C an verschiedenen Tagen.

Im Verfahren Kompaktieren wird die Pulvermischung aus den Tablettenbestandteilen erst einmal komprimiert und anschließend das daraus erhaltene Granulat ein zweites Mal gepresst. Schon beim ersten Schritt werden die Partikel plastisch verformt und es ist beim zweiten erforderlich mehr Druck aufzuwenden, um noch weitere Bindungen zwischen den Partikeln zu erzeugen, damit bruchfeste Tabletten entstehen. Genau dies kann für die Tablette der Stärke 32 mg beobachtet werden: Nur für den höchsten Pressdruck beim Tablettieren von 166 MPa wird die Spezifikation der Bruchfestigkeit erfüllt, für niedrigere Pressdrücke scheitern die Tabletten früher oder später an diesem Qualitätskriterium (Tabelle 5). Demgegenüber bleiben die Tabletten der Stärke 4 mg auch bei dem niedrigsten Pressdruck von 234 MPa, der sich auch durch eine gute Wirkstofffreisetzung auszeichnet, bruchfest. Die Spezifikation von 40 N wird zwar zum ersten Prüfzeitpunkt nur knapp überschritten, aber dennoch durch ein Nachhärten der Tabletten später sicher eingehalten.

Wirkstoffmenge und Chargennummer	Presskraft in kN	Pressdruck in MPa	Bruchfestigkeit in N			Spezifikation
			T 0	T 3 25 °C	T 3 40 °C	
<b>4 mg E1511-79</b>	9	234	42	57	58	40-80
	11	286	47	67	64	
	13	338	53	75	73	
	15	390	57	80	81	
<b>32 mg E1511-80</b>	7,5	95	37	29	25	> 40
	9	115	47	37	27	
	10,5	134	54	42	35	
	13	166	73	61	51	

Tabelle 5: Bruchfestigkeit von Tabletten zu verschiedenen Prüfzeitpunkten und Lagertemperaturen in Abhängigkeit vom Pressdruck bei der Tablettierung. Werte der Bruchfestigkeit, die die in der Zulassung des Arzneimittels festgelegte Spezifikation unterschreiten, sind grau hinterlegt.

## 4 DISKUSSION

---

### 4.1 ERHÖHTE LÖSUNGSGESCHWINDIGKEIT DES METHYLPREDNISOLONS DURCH AMORPHE ANTEILE IM KRISTALLINEN WIRKSTOFF

Der amorphe Zustand einer Substanz ist thermodynamisch instabil und besitzt eine höhere Löslichkeit als der kristalline, da beim Auflösen keine Gitterenergie zu überwinden ist. Ein Teil eines kristallinen Stoffes kann durch langes Mahlen in den amorphen Zustand übergehen (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012, S. 241), so dass sich das Lösungsverhalten der Substanz verändert. Mit Kenntnis über den Anteil der amorphen Substanz kann also auch die Frage beantwortet werden, ob beobachtete Unterschiede in der Freisetzung eines pharmazeutischen Wirkstoffes darauf zurückgeführt werden können.

Die Bestimmungsgrenze für physikalische Verunreinigungen liegt viel höher als für chemische; ein Wert von 10 % kann allgemein mit Röntgenbeugung, Messung der Dichte oder der Kristallisationswärme (DSC) erreicht werden (Saleki-Gerhardt, Ahlneck und Zografi, 1994). Mit Festkörper-NMR-Spektroskopie kann sie auf unter 5 % (Byard et al., 2005), mit isothermaler Mikrokalorimetrie auf 2 % (Sebhatu, Angberg und Ahlneck, 1994) und mit Wasserdampfadsorption auf 1 % (Saleki-Gerhardt, Ahlneck und Zografi, 1994) gesenkt werden. Die Genauigkeit erreichen diese Methoden durch eine Kalibrierung, wofür ein Standard aus rein amorpher Substanz nötig ist. Für Methylprednisolon konnte dieser aus der wässrigen Lösung im Rahmen dieser Arbeit hergestellt werden. Wegen der geringen Löslichkeit in Wasser blieb die Ausbeute allerdings gering.

Für den routinierten Einsatz, um amorphe Anteile zu bestimmen, eignet sich die Differenzkalorimetrie. In einem Durchgang kann das exothermen Signal der rekristallisierenden, amorphen Substanz und die Schmelzenthalpie des mikronisierten Wirkstoffes gemessen werden. Die Differenz beider Werte ergibt im Verhältnis zur Schmelzenthalpie von rein-kristallinem Material den Grad der Kristallinität, wie es für Griseofulvin gezeigt wurde (Guzmán-Villanueva, Herrera-Ruiz und Carvajal, 2013). Diese Art der Auswertung ist für Methylprednisolon allerdings nicht möglich, weil sich während dem Aufheizen der Polymorph I in den Polymorph II umwandelt und die Schmelzenthalpie des Polymorphs II nicht exakt ermittelt werden kann, da sich der Wirkstoff unmittelbar nach dem Schmelzen zersetzt. Das exotherme Signal von Methylprednisolon kann somit nur zum Vergleich der Substanzen verschiedener Hersteller herangezogen werden. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass mechanische Verfahren, wie das Mahlen, nur Störungen in der Kristallstruktur verursachen können, die in der Differenzkalorimetrie nicht erfasst werden, jedoch können diese Kristalldefekte die Löslichkeit eines Wirkstoffes ebenfalls erhöhen (Elamin et al., 1994).

Die in dieser Arbeit mit DSC bestimmten Rekristallisationswärmern für Methylprednisolon der vier Hersteller korrelieren mit der scheinbaren Lösungsgeschwindigkeit des reinen Wirkstoffes. Ebenso wurde eine erhöhte Sättigungslöslichkeit für die Substanz desjenigen Herstellers ermittelt, dessen Wirkstoff das größte exotherme Signal aufweist und damit den größten Anteil amorpher Substanz enthält. Insbesondere der mittels Röntgenbeugung geschätzte Grad der Kristallinität ordnet die Wirkstoffe der Hersteller in eine, zu den genannten Ergebnissen passende, Reihenfolge und führt zu der Schlussfolgerung: je mehr amorphe Bereiche und je mehr Gitterstörungen das ansonsten kristalline Methylprednisolon enthält, desto schneller löst es sich.

Amorphes Methylprednisolon erreicht eine 7-mal höhere Sättigungskonzentration in Wasser als kristallines Methylprednisolon des Polymorphs I (Higuchi et al., 1963). Nach der Gleichung von Noyes und Whitney ist entsprechend auch die Lösungsgeschwindigkeit erhöht, und man kann davon ausgehen, dass sich die gesamte vorhandene amorphe Substanz innerhalb eines 30-minütigen Freisetzungsvorganges aufgelöst hat. Zwischen den Wirkstoffen von Sanofi und Tianyao beträgt auf Grundlage der Beugungsdiagramme der Unterschied in der Kristallinität etwa 10 %. 10 % mehr amorphe Substanz im Wirkstoff könnte bedeuten, dass sich 10 % mehr Methylprednisolon aus der Tablette löst. Größer ist die Differenz des Prüfparameters Freisetzung nicht, die bei Versuchen in der Vergangenheit über Erfolg oder Misserfolg der Entwicklungscharge entschied, abgesehen von Versuchen, bei denen mit hohem Pressdruck tablettiert wurde.

Die mibe GmbH Arzneimittel kann also an dem Verfahren Direkttablettieren für die bestehende Rezeptur der Methylprednisolon festhalten, wenn dafür auf Wirkstoff zurückgegriffen wird, der einen ausreichend hohen Anteil an amorpher Substanz enthält. Eine einfache Methode, um dies festzustellen, ist die Differenzkalorimetrie und diese Arbeit liefert einen Wert für das exotherme Signal, der eingehalten oder überschritten werden muss, um stabile Tabletten zu erhalten.

## **4.2 BEWERTUNG DER ALTERNATIVEN VERFAHREN FÜR DIE HERSTELLUNG VON METHYLPREDNISOLON-TABLETTEN**

In der Vergangenheit wurde bei mibe versucht die Freisetzung des Methylprednisolons vom Hersteller Tianyao zu verbessern, indem der Wirkstoff für das Verfahren Direkttablettieren mikronisiert wurde. Dadurch vergrößert sich die Oberfläche der Teilchen und nach der von Nernst und Brunner aufgestellten Gleichung beschleunigt sich der Lösungsvorgang. Für besonders kleine Partikel steigt nach Ostwald sogar die Sättigungskonzentration der Substanz in der Lösung an. Dem entgegen wirken kann jedoch, dass durch Feinstmahlen des Wirkstoffes die Hydrophobizität der Partikel zunimmt, da bevorzugte Spaltebenen in organischen Kristallen Gitterebenen mit unpolaren, hydrophoben Eigenschaften sind. So entstehen Oberflächen, die schlechter benetzt werden und das Auflösen des Wirkstoffes verlangsamt sich (Bauer

et al., 2006, S. 333). Für den Wirkstoff Methylprednisolon überwogen nach dem Mikronisieren die gewünschten Effekte. Die Freisetzung war aber nur bei der ersten Analyse der Tabletten ausreichend hoch, zu späteren Prüfzeitpunkten nahm sie wieder ab.

Mit welchen Veränderungen im Verfahren oder den Prozessschritten kann nun aber im Technikum ein Produkt mit Wirkstoff von Tianyao hergestellt werden, das den Anforderungen an die Freisetzung entspricht? Der sicherste Weg, um für alle Stärken zu einem mit den Anforderungen übereinstimmenden Produkt zu gelangen, führt jedoch allein über die Klebstoffgranulierung in der Wirbelschicht.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit einer neuen Rezeptur und dem Umstellen auf die Klebstoffgranulierung in der Wirbelschicht das Problem der Methylprednisolon-Tabletten für beide Stärken gelöst wird. Mit diesem Verfahren würden aber hohe Kosten anfallen, sowohl für die Herstellung der Tabletten als auch für die nötige Genehmigung der Rezeptur- und Verfahrensänderung, so dass auch die anderen Alternativen in Betracht gezogen werden sollten.

Für die Verfahren Direkttablettieren und Kompaktieren enthält die 4 mg-Tablette Kartoffelstärke und sprühagglomerierte Lactose, die durch das Pressen plastisch verformt werden und so die Partikel eine formschlüssige Bindung mit dem Wirkstoffpartikel ausbilden. Die gut wasserlöslichen Hilfsstoffe begünstigen in Folge dessen die Freisetzung des Wirkstoffes. Hoher Pressdruck beim Tablettieren führt jedoch dazu, dass beim Verfahren Kompaktieren spätestens zum Prüfzeitpunkt T9 der kritische Wert für die Freisetzung unterschritten wird. Niedriger Pressdruck beim Tablettieren liefert dagegen bis zum letzten analysierten Zeitpunkt T3 sehr gute Ergebnisse. Eine hohe Porosität der Tabletten wird auf diese Art erhalten und ermöglicht ein schnelles Eindringen des Wassers beim Auflösen der Tablette. Kompaktieren mit anschließendem Tablettieren bei niedrigem Pressdruck hat also das Potential das Problem der Methylprednisolon-Tabletten mit Wirkstoff von Tianyao für die Stärke 4 mg zu lösen. Ergebnisse für die Freisetzung zu späten Prüfzeitpunkten liegen allerdings bisher nicht vor. Die Bruchfestigkeit der Tabletten wird dafür aber die Spezifikation erfüllen können, da die Tabletten zum Nachhärten neigen. Bei der Herstellung müssen sie also nur den unteren Wert der Spezifikation von 40 N übersteigen.

Die Werte 234 MPa für den Pressdruck bzw. 9 kN für die Presskraft bei der 4 mg-Tablette könnten auch bei der Direkttablettierung angewendet werden. Selbst für Wirkstoff vom Hersteller Tianyao erscheint ein Erfolg für möglich. Daten existieren bisher für diese Option nicht. Dies zu überprüfen, ist aber besonders attraktiv, da hierfür keine Änderung der Zulassung des Arzneimittels nötig ist.

Die 32 mg-Tablette enthält beim Direkttablettieren und Kompaktieren neben sprühagglomerierter Lactose mikrokristalline Cellulose. Diese ist, im Gegensatz zu Pulvercellulose, ebenfalls plastisch verformbar (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012, S. 96), so dass auch hier formschlüssige Bindungen zwischen Hilfsstoff und Wirkstoff erzeugt werden. Dennoch setzt unter hohem Pressdruck zu Tabletten geformtes kompaktiertes

Granulat den Wirkstoff vom Hersteller Tianyao nicht ausreichend frei, wie es aus langfristigen Stabilitätsuntersuchungen hervorgeht und auch für die Tabletten der Stärke 4 mg beobachtet wurde. Anders als für diese wurde für die 32 mg-Tablette jedoch keine Abhängigkeit der Freisetzung vom Pressdruck beim Tablettieren zu frühen Prüfzeitpunkten gefunden. Für das Kompaktieren mit anschließenden Pressen der Tabletten bei niedrigem Pressdruck ist somit eine bessere Freisetzung des Wirkstoffes nicht zu erwarten. Außerdem sind Tabletten nach diesem Verfahren nicht bruchfest genug, da durch zweimaliges Komprimieren der Komponenten in diesem Fall nicht ausreichend Bindungsmöglichkeiten erhalten bleiben. Auch allein schon, weil sich das Kompaktat nur schlecht zu Tabletten verpressen lässt, ist vom Verfahren Kompaktieren für die 32 mg-Tablette Abstand zu nehmen.

Krustengranulieren ist dagegen für die 32 mg-Tablette eine gesicherte Lösung. Cellulose kann gut Wasser aufnehmen und ebenso wie gemahlene Lactose Granulate bilden. Die daraus gepressten Tabletten zerfallen auf Grund des Dochteffektes der Cellulose wiederum schnell in kleinste Teile, so dass auch zu späten Prüfzeitpunkten eine ausreichende Freisetzung bestimmt wird. Darüber hinaus ist das Granulat gut fließfähig, so dass das Verfahren Krustengranulieren für die 32 mg-Tablette mit Wirkstoff von Tianyao empfohlen werden kann.

Dem gegenüber führen beim Krustengranulieren der 4 mg-Tablette die Hilfsstoffe gemahlene Lactose und Kartoffelstärke zu Granulaten, die verpresst zu Tabletten den Wirkstoff nicht ausreichend schnell freisetzen. Allgemein sind Granulate nach diesem Verfahren wenig porös, sollten aber gut beim Auflösen der Tabletten durch die im Wasser quellende Kartoffelstärke zerfallen. Jedoch bildet Kartoffelstärke dabei eine Gelschicht, die die Diffusion des Wirkstoffes in das Medium behindern könnte. In der von Noyes und Whitney beschriebenen Gleichung entspräche dies einem kleineren Wert der Konstanten und damit einer geringeren Lösungsgeschwindigkeit.

Den Empfehlungen zur Lösung der Probleme mit Methylprednisolon anderer als dem etablierten Hersteller bei der mibe GmbH Arzneimittel kann nur noch hinzugefügt werden, dass der Ansatz die 4 mg-Tablette bei niedrigeren Pressdruck herzustellen wahrscheinlich auch für das Verfahren Direkttablettieren zum Erfolg führen würde. Bisher konnte dies aber nicht überprüft werden. Für das Unternehmen würde das bedeuten, zumindest für diese eine Tablettenstärke, nur interne Herstellungsanweisungen anzupassen, die Arzneimittelzulassungsbehörde müsste nicht kontaktiert werden.

### **4.3 ÜBERTRAGUNG DER ERGEBNISSE AUS DEM TECHNIKUM AUF DIE GROBTECHNISCHE PRODUKTION**

Das Verfahren Krustengranulieren, das sich im Technikum für die Tablette mit 32 mg Methylprednisolon von Tianyao als erfolgreich erwiesen hat, kann unmittelbar in der Produktion umgesetzt werden. Für die Tablette mit der Stärke 4 mg ist das Verfahren

Kompaktieren am vielversprechendsten, wenn dabei ein niedriger Pressdruck für das Tablettieren eingehalten wird. Trotz der sehr guten Ergebnisse für die Freisetzung bis zum Prüfzeitpunkt T3 sollte die Stabilität der Tabletten aber auch zu späteren Zeiten bestätigt werden. Erst anschließend können die Prozessbedingungen für die 4 mg-Tablette auf den großtechnischen Maßstab übertragen werden. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die Rundlaufpressen in der Produktion mit einer höheren Geschwindigkeit rotieren. Auch die Presscharakteristik, d. h. der Weg den die Stempel im zeitlichen Verlauf des Komprimierens nehmen und welche durch die Dimensionen der Maschine vorgegeben ist, unterscheidet sich von der Presse im Technikum. Die Verformung von Tablettiermassen ist aber zeitabhängig, so dass der in der Produktion für eine kürzere Zeit einwirkende Pressdruck höher gewählt werden muss, um dennoch bruchfeste Tabletten zu erhalten. Das Verhältnis von elastischer Verformung, Fließen und Bruch der Granulatkörner und Primärteilchen wird sich dabei verschieben. Damit aber eine ausreichende Porosität der Tabletten, die für die schnelle Freisetzung des Wirkstoffes entscheidend ist, gewährleistet werden kann, sollte die Presskraft nur so hoch eingestellt werden, dass die Bruchfestigkeit der Tabletten gerade die untere Grenze der Spezifikation überschreitet.

## ZUSAMMENFASSUNG

---

- Das Methylprednisolon verschiedener Hersteller unterscheidet sich im Grad der Kristallinität beziehungsweise dem Anteil amorpher Substanz im kristallinen Wirkstoff. Dadurch nimmt die scheinbare Lösungsgeschwindigkeit des Methylprednisolons in der Reihenfolge der Hersteller Sanofi, Pfizer, Tianyao, Symbiotec ab.

Schlussfolgerung: Wirkstoff mit hohem Anteil amorpher Substanz kann mit dynamischer Leistungsdifferenzkalorimetrie schnell identifiziert werden.

- Die Presskraft beim Tablettieren beeinflusst die Freisetzung von Methylprednisolon aus Tabletten. Dies ist nachgewiesen für Tabletten der Stärke 4 mg mit Wirkstoff von Tianyao im Verfahren Kompaktieren. Bei dem niedrigsten untersuchten Pressdruck beträgt die Freisetzung zum Prüfzeitpunkt T3 40 °C über 85 %.

Schlussfolgerung: Die 4 mg-Tablette sollte im Technikum im Verfahren Kompaktieren oder Direkttablettieren mit einem Pressdruck von 234 MPa (9 kN Presskraft) hergestellt und die Freisetzung zu späten Prüfzeitpunkten kontrolliert werden. Die Maßstabsübertragung in die Produktion kann mit Hilfe der Inprozesskontrolle der Bruchfestigkeit von Tabletten erfolgen; die untere Grenze der Spezifikation ist anzustreben.

- Für das Verfahren Krustengranulieren beträgt die Freisetzung des Wirkstoffes von Tianyao aus der 32 mg-Tablette zum Prüfzeitpunkt T9 30 °C 84 % und zum Prüfzeitpunkt T6 40 °C 74 %. Das Granulat lässt sich im Vergleich zur Direkttablettierung besser zu Tabletten verpressen und es entsteht weniger Ausschuss.

Schlussfolgerung: Für die 32 mg-Tablette kann auf das Herstellungsverfahren Krustengranulieren umgestellt werden.

- Sicherstes aber kostenintensivstes Verfahren ist die Klebstoffgranulierung in der Wirbelschicht mit einer Freisetzung von 100 % bis zum Prüfzeitpunkt T9 für beide Dosierungen.

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- ALTENSCHMIDT, W. und H. HÄUSLER, 2004. *Produktionsprozesse in der Pharmazie. Statistische Regelung und Analyse*. Aulendorf: ECV Editio Cantor Verl. für Medizin und Naturwiss. Der pharmazeutische Betrieb. 48. ISBN 9783871932830.
- BARTHEL, T., U. FRITZSCHE und P. SCHWARZ, 2009. *Der Pharma-Werker. Basiswissen und GMP-Schulung für Mitarbeiter in Pharmabetrieben*. 7., überarb. und aktual. Aufl. Aulendorf: ECV Editio-Cantor-Verl. Der pharmazeutische Betrieb. 8. ISBN 9783871933752.
- BARTOLOMEI, M., P. BERTOCCHI, E. ANTONIELLA und A. RODOMONTE, 2006. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form [online]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **40**(5), 1105-1113. ISSN 0731-7085. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jpba.2005.09.009
- BAUER, K.H., K.-H. FRÖMMING, C. FÜHRER, B.C. LIPPOLD, H. EGERMANN und BAUER-FRÖMMING-FÜHRER, 2006. *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. Mit einer Einführung in die Biopharmazie ; mit 95 Tabellen*. 8., durchges. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges. ISBN 9783804722224.
- BAUER-BRANDL, A. und W.A. RITSCHER, 2012. *Die Tablette. Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung*. 3., vollständig überarb. und erw. Aufl. Aulendorf: ECV Editio Cantor Verl. Der pharmazeutische Betrieb. 7. ISBN 9783871934070.
- BYARD, S.J., S.L. JACKSON, A. SMAIL, M. BAUER und D.C. APPERLEY, 2005. Studies on the crystallinity of a pharmaceutical development drug substance. *Journal of pharmaceutical sciences*, **94**(6), 1321-1335.
- DECLERCQ, J.P., G. GERMAIN und M. VAN MEERSSCHE, 1972. 6 $\alpha$ -Methyl-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21 $\beta$ -trihydroxy-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione, C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>. *Cryst. Struct. Commun.*, **1**, 5-7.
- Deutsches Institut für Normung. DIN 66131:1993, *Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Feststoffen durch Gasadsorption nach Brunauer, Emmett und Teller (BET)*. Berlin: Beuth.
- ELAMIN, A.A., C. AHLNECK, G. ALDERBORN und C. NYSTRÖM, 1994. Increased metastable solubility of milled griseofulvin, depending on the formation of a disordered surface structure [online]. *International Journal of Pharmaceutics*, **111**(2), 159-170. ISSN 0378-5173. Verfügbar unter: doi:10.1016/0378-5173(94)00132-4
- Europäisches Arzneibuch - Allgemeiner Teil, Monographiegruppen. 2.9.33 *Charakterisierung kristalliner und teilweise kristalliner Feststoffe durch Röntgenpulverdiffraktometrie*, 2011. 7. Ausg., Grundwerk 2011. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl. Europäisches Arzneibuch. 7.2011, Bd. 1. ISBN 9783769253603.
- GRIMM, W., G. HARNISCHFEGER und M. TEGTMEIER, 2011. *Stabilitätsprüfung in der Pharmazie. Theorie und Praxis*. 3., aktualisierte und erw. Aufl. Aulendorf: ECV Editio-Cantor-Verl. Der pharmazeutische Betrieb. 28. ISBN 9783871934087.

- GUZMÁN-VILLANUEVA, D., D. HERRERA-RUIZ und M.T. CARVAJAL, 2013. Unveiling dislocations in API crystallinity after mechanical stress due to milling. *Inhalation*, (8), 16-21.
- HERMANS, P.H. und A. WEIDINGER, 1961. On the determination of the crystalline fraction of polyethylenes from X-ray diffraction [online]. *Die Makromolekulare Chemie*, **44**(1), 24-36. ISSN 0025-116X. Verfügbar unter: doi:10.1002/macp.1961.020440103
- HIGUCHI, W.I., P.K. LAU, T. HIGUCHI und J.W. SHELL, 1963. Polymorphism and drug availability. Solubility relationships in the methylprednisolone system [online]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **52**(2), 150-153. ISSN 1520-6017. Verfügbar unter: doi:10.1002/jps.2600520210
- HIGUCHI, W.I., W.E. HAMLIN und S.C. MEHTA, 1969. Infrared attenuated total reflectance (ATR) method for observing the water-mediated surface phase reversion of methylprednisolone II to I during dissolution [online]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **58**(9), 1145-1146. ISSN 1520-6017. Verfügbar unter: doi:10.1002/jps.2600580926
- KHANKARI, R.K. und D.J.W. GRANT, 1995. Pharmaceutical hydrates [online]. *Pharmaceuticals and Thermal Analysis*, **248**(0), 61-79. ISSN 0040-6031. Verfügbar unter: doi:10.1016/0040-6031(94)01952-D
- MUNSHI, M.V., 1973. *Solid-state studies on the polymorphs of methylprednisolone*. Dissertation. University of Michigan.
- POHLER, W., 2011. 2.9.33 Charakterisierung kristalliner und teilweise kristalliner Feststoffe durch Röntgenpulverdiffraktometrie. In: H. BÖHME, K. HARTKE und F. BRACHER, Hg. *Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen Arzneibuch und zum Deutschen Arzneibuch*. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges. ISBN 3804728588.
- PUDIPEDDI, M. und A.T.M. SERAJUDDIN, 2005. Trends in solubility of polymorphs [online]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **94**(5), 929-939. ISSN 1520-6017. Verfügbar unter: doi:10.1002/jps.20302
- SALEKI-GERHARDT, A., C. AHLNECK und G. ZOGRAFI, 1994. Assessment of disorder in crystalline solids [online]. *International Journal of Pharmaceutics*, **101**(3), 237-247. ISSN 0378-5173. Verfügbar unter: doi:10.1016/0378-5173(94)90219-4
- SANOFI-AVENTIS, 2008. *General properties Methylprednisolone*.
- SEBHATU, T., M. ANGBERG und C. AHLNECK, 1994. Assessment of the degree of disorder in crystalline solids by isothermal microcalorimetry. *International Journal of Pharmaceutics*, **104**(2), 135-144.
- SHAH, B., V.K. KAKUMANU und A.K. BANSAL, 2006. Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids. *Journal of pharmaceutical sciences*, **95**(8), 1641-1665.
- Test No. 105. Water solubility*, 1995. Paris: OECD Publishing. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1: Physical-Chemical properties. ISBN 9264069585.
- TIANJIN JINYAO GROUP CO LTD. Preparing method for methylprednisolone crystal. Erfinder: Y. HE UND J. LI. Anmeldung: 30. November 2011. CN. CN103130858 (A).

TIANJIN KINGYORK GROUP CO LTD. New methylprednisolone tablets and crystal form and preparation method thereof. Erfinder: S. CHEN, L. SUN UND L. ZHAO. Anmeldung: 1. April 2010. CN. CN101804061 (A).

UPJOHN CO. 6-methyl-1-dehydro analogues of cortisone, hydrocortisone and 21-esters thereof. Erfinder: O. K. SEBEK UND G.B. SPERO. Anmeldung: 23. November 1956. US. US2897218 (A).

VOIGT, R. und A. FAHR, 2010. *Pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf ; mit 110 Tabellen*. 11., durchges. und erg. Aufl. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl. ISBN 9783769250039.

# GLOSSAR

---

## Gleichung nach Noyes und Whitney

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot (c_s - c_t)$$

$\frac{dc}{dt}$  Lösungsgeschwindigkeit

$k$  Konstante

$c_s$  Sättigungskonzentration

$c_t$  Konzentration zur Zeit  $t$

## Gleichung nach Nernst und Brunner

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot A}{h \cdot V} \cdot (c_s - c_t)$$

$\frac{dc}{dt}$  Lösungsgeschwindigkeit

$D$  Diffusionskonstante in der Diffusionsschicht

$A$  Teilchenoberfläche

$h$  Dicke der Diffusionsschicht

$c_s$  Sättigungskonzentration

$c_t$  Konzentration zur Zeit  $t$

## Gleichung nach Ostwald

$$\ln \frac{c_s}{c_{s0}} = \frac{2\gamma \cdot V}{r \cdot R \cdot T} \cdot (c_s - c_t)$$

$c_s$  Sättigungskonzentration der feinen Partikel mit dem Radius  $r$

$c_{s0}$  Sättigungskonzentration relativ grober Pulverpartikel

$\gamma$  Grenzflächenspannung

$V$  Molvolumen

$R$  Gaskonstante

$T$  absolute Temperatur

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 1: Methylprednisolon. ....	1
Abbildung 2: Scheinbare Lösungsgeschwindigkeit von Methylprednisolon. ....	4
Abbildung 3: Grundfließbild zur Herstellung von Methylprednisolon-Tabletten nach dem Verfahren Direkttablettierung im Technikum am Beispiel der Tablette mit 32 mg Wirkstoff. ....	12
Abbildung 4: Diffraktogramm der Röntgenbeugung am Pulver. ....	18
Abbildung 5: Diagramm der Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie von Methylprednisolon verschiedener Hersteller. ....	18
Abbildung 6: Massebezogene spezifische Oberfläche des Wirkstoffes Methylprednisolon verschiedener Hersteller. ....	20
Abbildung 7: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon zum Prüfzeitpunkt T0 von verschiedenen Chargen.....	22
Abbildung 8: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Kompaktieren hergestellt wurden, zu verschiedenen Prüfzeitpunkten und Lagertemperaturen. ....	23
Abbildung 9: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Krustengranulieren hergestellt wurden, zu verschiedenen Prüfzeitpunkten und Lagertemperaturen. ....	24
Abbildung 10: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit mindestens 32 mg Methylprednisolon zum Prüfzeitpunkt T0 von verschiedenen Chargen. ....	26
Abbildung 11: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 40 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Kompaktieren hergestellt wurden, zu verschiedenen Prüfzeitpunkten und Lagertemperaturen. ....	27
Abbildung 12: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 32 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Krustengranulieren hergestellt wurden, zu verschiedenen Prüfzeitpunkten und Lagertemperaturen. ....	28
Abbildung 13: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Direkttablettieren hergestellt wurden, bei vier verschiedenen Pressdrücken der Tablettierung. ....	30
Abbildung 14: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 32 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Direkttablettieren hergestellt wurden, bei vier verschiedenen Pressdrücken der Tablettierung. ....	31
Abbildung 15: Freisetzung des Wirkstoffes aus Tabletten mit 4 mg Methylprednisolon, die im Verfahren Direkttablettierung hergestellt wurden und bei denen beim Tablettieren ein Pressdruck von 390 MPa angewendet wurde.....	32

## TABELLENVERZEICHNIS

---

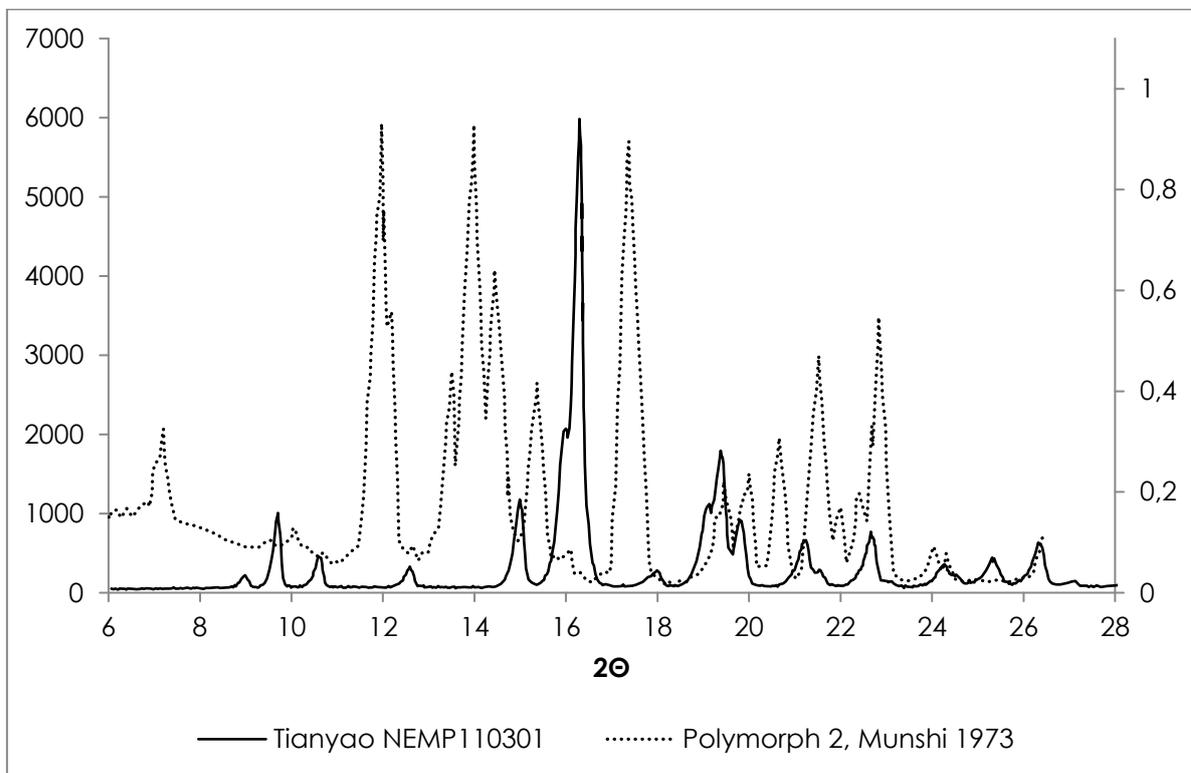
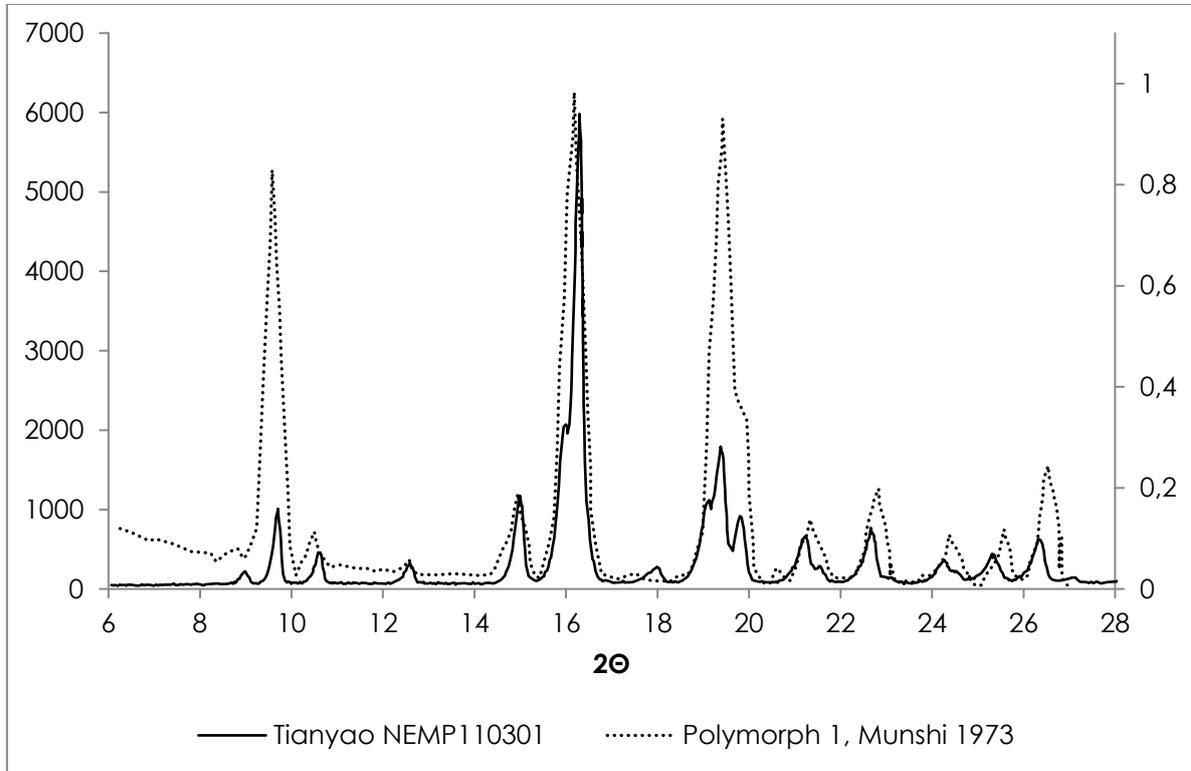
Tabelle 1: Zusammensetzung der Methylprednisolon-Tabletten mit der Wirkstoffmenge 4 und 32 mg für das Verfahren Direkttablettierung. ....	2
Tabelle 2. Lagerbedingungen und Untersuchungshäufigkeiten bei der Stabilitätsprüfung einer Arzneiform. ....	14
Tabelle 3: Sättigungslöslichkeit von Methylprednisolon verschiedener Hersteller mit der dazugehörigen Chargennummer. ....	17
Tabelle 4: Kristallisationswärme des exothermen Signals bei 115 °C für Methylprednisolon zweier Hersteller und der dazugehörigen Chargennummer. ....	19
Tabelle 5: Bruchfestigkeit von Tabletten zu verschiedenen Prüfzeitpunkten und Lagertemperaturen in Abhängigkeit vom Pressdruck bei der Tablettierung. ....	33

## **ANLAGENVERZEICHNIS**

---

Diffraktogramm von Methylprednisolon des Herstellers Tianyao im Vergleich mit Literaturdaten. ....	eine Seite
Kristallinität von Methylprednisolon-Proben nach einer semiquantitativen Methode durch Auswertung der Pulver-Röntgendiffraktogramme. ....	eine Seite
Datenblatt zur Messung der Gasadsorption an Methylprednisolon des Herstellers Tianyao mit BET-Diagramm. ....	eine Seite
Herstellungsanweisungen der Tabletten für die verschiedenen Verfahren ...	13 Seiten

Röntgenpulverdiffraktometrie: Überlagerung der Diffraktogramme von Methylprednisolon des Herstellers Tianyao, Chargen-Nummer NEMP110301, (durchgezogene Linie) mit den publizierten Daten für den Polymorph I und II (Munshi, 1973) (gepunktete Linie). Die Daten wurden mit dem Programm: Engauge Digitizer Version 4.1 von Mark Mitchell digitalisiert.



## Röntgendiffraktometrie Methylprednisolon (Auswertung der Kristallinität)

Tab. Nr.	Nr. Beugung	ID-Nummer/ 2-Theta-Scale in °	Area der Reflexe in Cps. x deg. zw. 8° und 24°										Net area	Σ Peak areas	Kristallinität in %
Lfd. Nr.			9.0	9.7	10.6	12.6	15.0	16.3	18.0	19.4	21.2	22.7			
1	84	NXEMP120103	160	166	46	26	396	1309*	405	643*	117*	258*	3706	3526	95,1
2	108	NXEMP120103	326	350	68	33	424	1692*	348	703*	140*	252*	4459	4336	97,2
3	87	NXEMP120103-4	17	149	39	27	174	2014	40	995*	159	156	4051	3770	93,1
4	88	NXEMP120103-4	17	261	73	43	209	2518	49	1181*	186	230	5181	4767	92,0
5	90	NEMP100803-1	22	362	90	45	193	2391	41	1140	153	229	5217	4666	89,4
6	99	NEMP100803-1	33	369	100	60	215	2178	48	1029	196	211	4905	4439	90,5
7	83	NEMP110301	35	337	125	66	286	2147	56	1027	258	221	4858	4558	93,8
8	89	NEMP110301	29	178	85	57	280	2064	61	973	240	185	4419	4152	94,0
9	92	1300704592	16	221	83	55	216	1868	36	840	170	154	4504	3659	81,2
10	109	1300704592	18	135	77	44	220	1515	40	709	198	158	3913	3114	79,6
11	94	L53614 mikronisiert	16	222	86	48	217	1891	29	889	202	177	4351	3777	86,8
12	111	L53614 mikronisiert	21	298	118	61	230	1974	40	906	223	194	4695	4065	86,6
13	95	ZMPRY13002	18	172	94	58	273	2082	42	974	249	217	4480	4179	93,3
14	110	ZMPRY13002	20	162	118	68	301	1862	56	889	294	189	4242	3959	93,3
15	98	1007944458	20	201	86	52	235	1916	37	855	190	165	4466	3757	84,1
16	112	1007944458	10	173	94	55	239	1796	39	840	198	159	4385	3603	82,2

\* 2 – 3 Reflexe überlagern

Tabelle 6: Liste der Reflexe aus der Röntgenpulverdiffraktometrie von Methylprednisolon-Proben verschiedener Hersteller mit Chargennummer. In der letzten Spalte ist der Grad der Kristallinität nach der im Text beschriebenen semiquantitativen Methoden aufgeführt.



**Analysis**

**Operator:** HOME  
**Sample ID:** NEMP110301\_20151022  
**Sample Desc:**  
**Sample Weight:** 1.0193 g  
**Approx. Outgas Time:** 1.2 hrs  
**Analysis gas:** Nitrogen  
**Analysis Time:** 1:28 hr:min  
**Analysis Mode:** Standard  
**VoidVol. Mode:** He Measure

**Date:** 2015/10/22

**Filename:** NEMP110301\_Analysis\_20151022.qps  
**Comment:**  
**Instrument:** Autosorb iQ Station 1  
**Final Outgas Temp.:** 350 °C  
**Non-ideality:** 6.58e-05 1/Torr  
**Bath temp.:** 77.35 K

**Report**

**Operator:** HOME  
**Date:** 2015/11/04

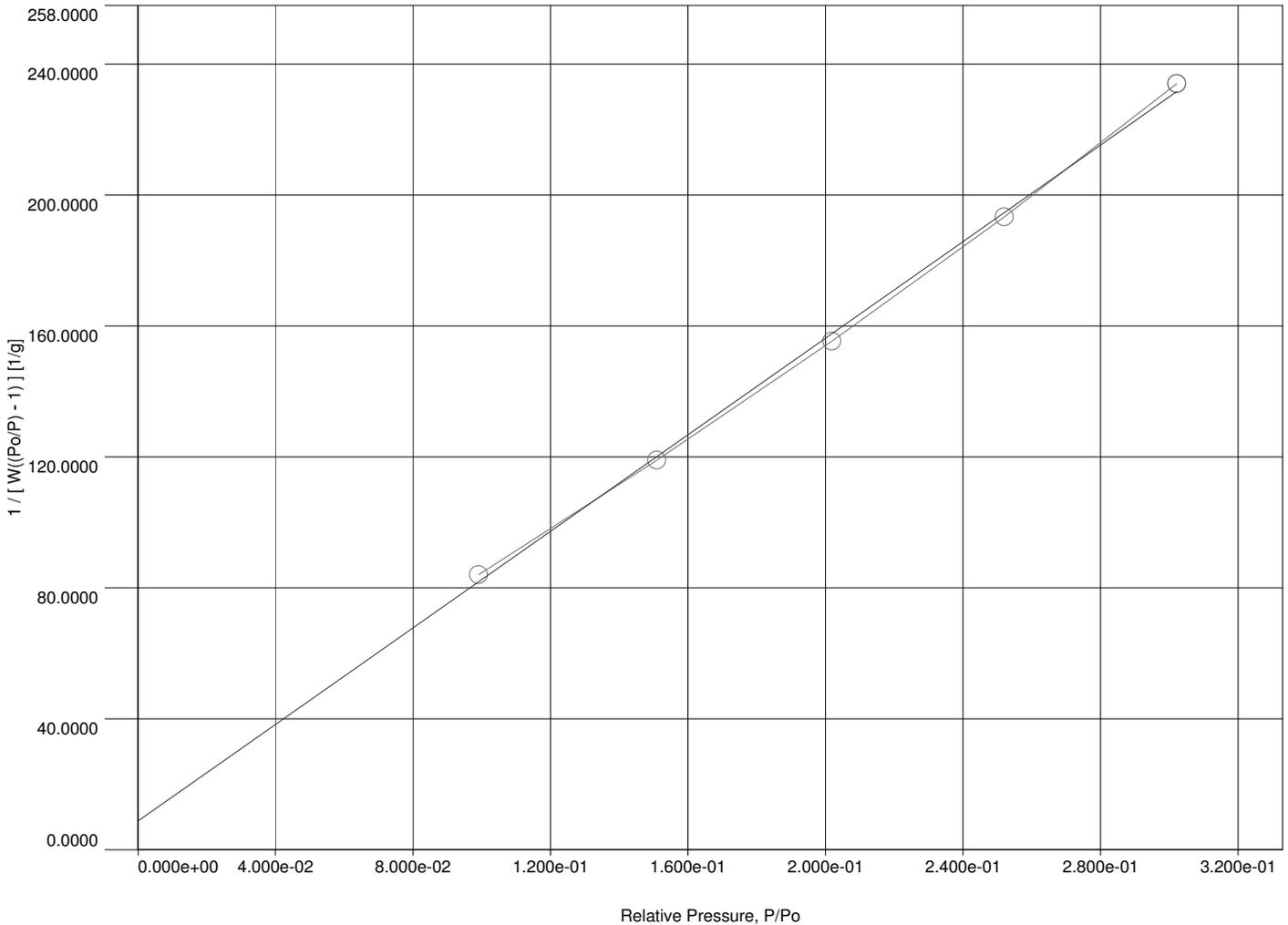
**Extended info:** Available  
**CellType:** 9mm

**VoidVol Remeasure:** off  
**Warm Zone V:** 7.07565 cc

**Cold Zone V:** 6.46717 cc

**Multi-Point BET Plot**

<u>Adsorbate model</u>		<u>Data Reduction Parameters</u>	
Thermal Transpiration: on	Nitrogen	Eff. mol. diameter (D): 3.54 Å	Eff. cell stem diam. (d): 4.0000 mm
Molec. Wt.: 28.013		Temperature 77.350K	Liquid Density: 0.808 g/cc
		Cross Section: 16.200 Å²	



<b><u>BET summary</u></b>	
<b>Slope =</b>	737.402 1/g
<b>Intercept =</b>	8.770e+00 1/g
<b>Correlation coefficient, r =</b>	0.999349
<b>C constant =</b>	85.080
<b>Surface Area =</b>	4.667 m²/g

**Krustengranulieren**  
**Methylprednisolon Tablettiermischung 32 mg**

Chg.-Bez: \_\_\_\_\_ angelegt:  
 Hersteller/in: \_\_\_\_\_ hergestellt: 18.06.2015  
 Ansatzgröße: 910.0 g = 3500 Stk.



Pos.	Bezeichnung	1 Tablette enthält [mg]	Ansatz [g]	Einwaage	Ident-Nr.
1	Methylprednisolon (Muster Tianyao)	32,000	112,00		NEMP110301
2	Granulac 200 (HS0090)	140,400	491,40		
3	Vivapur PH 102, MCC (HS00357)	70,000	245,00		
4	Aerosil 200 (HS00213)	4,800	16,80		
5	Primojel pH 5,5-7,5 CMS-Na Typ A (HS00178)	10,400	36,40		
6	Magnesiumstearat, pfl. (HS00232)	2,400	8,40		

**Mischen**

Pos 1 und 2 in Diosna Mischer geben  
 5 min mischen

Drehzahl: 140 rpm

**Granulieren**

Langsame Zugabe Wasser

1 min Zugabe

Granulieren

Zeit: 1 min Mischen

Mischer: 1 h

Zerhacker: 1500 rpm

Ist-Menge Wasser

69,4 g

Sieben Frewitt 1,6 mm

**Trocknung**

Trocknen bei 40°C bis Restfeuchte 2 - 5 %

IST: 0,50%

Zeit: 1 h

Sieben Frewitt 0,8mm

Ausbeute:

**Endmischung**

Zugabe Pos. 3 - 5

Mischen für 20 min in Containermischer

Sieben Frewitt 0,8mm

Zugabe Pos 6, 5 min Mischen, 6 rpm

Ausbeute:

<b>Tablettierung</b>				
Füllkurve:	4 - 10 mm			
Drehzahl	20 rpm		Füllschuh: (x) Kammer	
Werkzeugsatz 100A (Euro B, Durchmesser 10 mm)			( ) Flügel (rund/eckig)	
Preßkraft [kN]	10,5			
Ausstoßkraft [N]	69			
Masse 260 mg (Mittel 253,5-266,5 mg)				
Bruchfestigkeit (40N-100N)				
Dicke (2,6 - 3,2)				
Zerfall (Wasser, <15 min)				
Abreib (< 1,0 %)				
Schlechtkanal:	_____			
Ausbeute Tabletten:	_____			
Restmenge Tablettiermischung:	_____			

**Krustengranulieren**  
**Methylprednisolon Tablettiermischung 4 mg**



Chg.-Bez: \_\_\_\_\_ angelegt:  
 Hersteller/in: \_\_\_\_\_ hergestellt: 18.06.2015  
 Ansatzgröße: 1300 g = 10000 Stk.

Pos.	Bezeichnung	1 Tablette enthält [mg]	Ansatz [g]	Einwaage	Ident-Nr.
1	Methylprednisolon (Muster Tianyao)	4,000	40,00		
2	Granulac 200 (HS0090)	72,300	723,00		
4	Kartoffelstärke (HS00115)	50,000	500,00		
6	Aerosil 200 (HS00213)	1,200	12,00		
7	Primojel pH 5,5-7,5 CMS-Na Typ A (HS00178)	1,300	13,00		
8	Magnesiumstearat, pfl. (HS00232)	1,200	12,00		

**Mischen**

Pos 1 und 2 in Diosna Mischer geben  
 5 min mischen

Drehzahl: 140 rpm

**Granulieren**

Langsame Zugabe Wasser

1 min Zugabe

Granulieren

Zeit: 1 min Mischen

Mischer: 140 rpm

Zerhacker: 1500 rpm

Ist-Menge Wasser

68,4 g

Sieben Frewitt 1,6 mm

**Trocknung**

Trocknen bei 40 °C bis Restfeuchte 2 - 5 %

IST: 0,30%

Zeit: 1 h

Sieben Frewitt 0,8mm

Ausbeute:

**Endmischung**

Zugabe Pos. 4 -7

Mischen für 20 min in Containermischer

Sieben Frewitt 0,8 mm

Zugabe Pos 8, 5 min Mischen, 6 rpm

Ausbeute:

**Tablettierung**

Füllkurve: \_\_\_\_\_

Drehzahl \_\_\_\_\_

Füllschuh: (x) Kammer

Werkzeugsatz OS 70C, US 70G (Euro B, Durchmesser 7 mm)

( ) Flügel (rund/eckig)

Preßkraft [kN]				
Ausstoßkraft [N]				
Masse 130 mg (Mittel 127-133 mg)				
Bruchfestigkeit (40N - 80N)				
Dicke (2,3 - 2,7)				
Zerfall (Wasser, <15 min)				
Abreib (< 1,0 %)				

Schlechtkanal: \_\_\_\_\_

Ausbeute Tabletten: \_\_\_\_\_

Restmenge Tablettiermischung: \_\_\_\_\_

**Kompaktieren**  
**Methylprednisolon Tablettiermischung 32 mg**

Chg.-Bez: \_\_\_\_\_ angelegt: 25.09.2017

Hersteller/in: \_\_\_\_\_ hergestellt: \_\_\_\_\_

Ansatzgröße [g]: 2080 8000 Stk. Seite 1 von 1



Pos.	Bezeichnung	1 Tablette enthält [mg]	Ansatz [g]	Einwaage	Ident-Nr.
1	<b>Methylprednisolon</b> (Tianyao NEMP110301)	32,000	<b>307,20</b>		Ch: NEMP110301
2	<b>Tablettose 80</b> (HS00189)	140,400	<b>1347,84</b>		
3	<b>Vivapur PH 102, MCC</b> (HS00357)	53,568	<b>514,25</b>		
4	<b>Magnesiumstearat, pfl.</b> (HS00232)	1,200	<b>11,52</b>		

**Mischung**

Pos 1 - 3 sieben mit Handsieb 0,8 mm  
 Pos 1 - 3 im Mischer 20 min mit 6 U/min mischen  
 Pos 4 zugeben in Mischer, 5 min mit 6 U/min mischen

**Kompaktierung**

Füllkurve: 4 - 10 mm  
 Drehzahl 20 U/min Füllschuh: (x) Kammer  
 Werkzeugsatz 100A (Euro B, Durchmesser 10 mm) ( ) Flügel (rund/eckig)

Preßkraft [kN] Sollwert	8			
Preßkraft [kN] Istwert				
Ausstoßkraft [N]				

**Sieben**

KZB 100, ca. 1 mm  
 Ausbeute

5	<b>Kompaktat</b>	227,168	<b>1817,34</b>		
6	<b>Vivapur PH 102, MCC</b> (HS00357)	16,432	<b>131,46</b>		
7	<b>Aerosil 200</b> (HS00213)	4,800	<b>38,40</b>		
8	<b>Primojel pH 5,5-7,5 CMS-Na Typ A</b> (HS00178)	10,400	<b>83,20</b>		
9	<b>Magnesiumstearat, pfl.</b> (HS00232)	1,200	<b>9,60</b>		

**Mischung**

Pos 5 - 8 mit aufgeriebenem Kompaktat im Mischer 10 min mit 6 U/min mischen  
 über 0,8 mm Sieb geben  
 Pos. 9 anreiben, 5 min mit 6 U/min aufmischen

Ausbeute

<b>Tablettierung</b>				
Füllkurve:	4 - 10 mm			
Drehzahl:	20 U/min		Füllschuh: (x) Kammer	
Werkzeugsatz 100A (Euro B, Durchmesser 10 mm)			( ) Flügel (rund/eckig)	
Preßkraft [kN] Sollwert	13	10,5	9	7,5
benötigte Anzahl der Tabletten	540	540	540	540
Preßkraft [kN] Istwert				
Ausstoßkraft [N]				
Masse 260 mg (Mittel 253,5-266,5 mg)				
Bruchfestigkeit (> 30 N)				
Dicke (2,6 - 3,2)				
Zerfall (Wasser, <15 min)				
Abreib (< 1,0 %)				
Schlechtkanal:				
Ausbeute Tabletten:				
Probennahme: jeweils 38 Tab.				
Restmenge Tablettiermischung:				

Wie ist die Fießfähigkeit der Tablettiermischung?

Wie stark ist das Kleben am Stempel bei verschiedenen Presskräften?

**Kompaktieren**  
**Methylprednisolon Tablettiermischung 4 mg**

Chg.-Bez: \_\_\_\_\_ angelegt: 25.09.2017

Hersteller/in: \_\_\_\_\_ hergestellt:

Ansatzgröße [g]: 1560 12000 Stk.



Seite 1 von 1

Pos.	Bezeichnung	1 Tablette enthält [mg]	Ansatz [g]	Einwaage	Ident-Nr.
1	<b>Methylprednisolon</b> (Tianyao NEMP110301)	4,000	<b>72,00</b>		Ch: NEMP110301
2	<b>Tablettose 80</b> (HS00189)	40,000	<b>720,00</b>		
3	<b>Magnesiumstearat, pfl.</b> (HS00232)	0,600	<b>10,80</b>		

**Mischung**

Pos 1 + 2 sieben mit Handsieb 0,8 mm

Pos 1 + 2 im Mischer 20 min mit 6 U/min mischen

Pos 3 zugeben in Mischer, 5 min mit 6 U/min mischen

**Kompaktierung**

Füllkurve: 4-10 mm

Drehzahl: 20 U/min

Füllschuh: (x) Kammer

Werkzeugsatz 100A (Euro B, Durchmesser 10 mm)

( ) Flügel (rund/eckig)

Preßkraft [kN] Sollwert	8			
Preßkraft [kN] Istwert				
Ausstoßkraft [N]				

**Sieben**

KZB 100, ca. 1 mm

Ausbeute

4	<b>Kompaktat</b>	44,600	<b>535,20</b>		
5	<b>Kartoffelstärke</b> (HS00115)	50,000	<b>600,00</b>		
6	<b>Tablettose 80</b> (HS00189)	32,300	<b>387,60</b>		
7	<b>Aerosil 200</b> (HS00213)	1,200	<b>14,40</b>		
8	<b>Primojel pH 5,5-7,5 CMS-Na Typ A</b> (HS00178)	1,300	<b>15,60</b>		
9	<b>Magnesiumstearat, pfl.</b> (HS00232)	0,600	<b>7,20</b>		

**Mischung**

Pos 4-8 mit aufgeriebenem Kompaktat im Mischer 10 min mit 6 U/min mischen

über 0,8 mm Sieb geben

Pos. 9 anreiben, 5 min mit 6 U/min aufmischen

Ausbeute

<b>Tablettierung</b>				
Füllkurve:	<u>0-6 mm</u>			
Drehzahl	<u>20 U/min</u>		Füllschuh: (x) Kammer	
Werkzeugsatz OS 70C, US 70G (Euro B, Durchmesser 7 mm)			( ) Flügel (rund/eckig)	
Preßkraft [kN] Sollwert	9	11	13	15
benötigte Anzahl der Tabletten	540	540	540	540
Preßkraft [kN] Istwert				
Ausstoßkraft [N]				
Masse 130 mg (Mittel 127-133 mg)				
Bruchfestigkeit (> 30 N)				
Dicke (2,3 - 2,7)				
Zerfall (Wasser, <15 min)				
Abreib (< 1,0 %)				
Schlechtkanal:				
Ausbeute Tabletten:				
Probennahme: jeweils 38 Tab.				

Restmenge Tablettiermischung:

Wie ist die Fießfähigkeit der Tablettiermischung?

Wie stark ist das Kleben am Stempel bei verschiedenen Presskräften?

# Wirbelschichtgranulieren

Chg.-Bez: \_\_\_\_\_ angelegt:  
Hersteller/in: \_\_\_\_\_ hergestellt: 25.06.2015  
Ansatzgröße: 1500 g = 25000 Tabletten



Seite 1 von 2

Pos.	Bezeichnung	1 Tablette enthält [mg]	Ansatz [g]	Einwaage	Ident-Nr.
1	Methylprednisolon (Muster Tianyao)	4,000	100,00		NEMP110301
2	Granulac 200 (HS00090)	37,770	944,25		
3	Maisstärke C*Pharm 03302 (HS00022)	11,630	290,75		
4	Povidon K30 (HS00074)	6,000	150,00		
5	Gereinigtes Wasser	34,000	850,00		
6	Magnesiumstearat (HS00232)	0,600	15,00		

## Bindemittellösung

PVP (Pos. 4) in Wasser (Pos. 5) klar lösen

## Mischen

Pos. 1 - 3 in WSG geben

Zuluft: 58 °C

mischen und Vorwärmen

Abluft: 26 °C, Produkt 31 °C

Zuluft: 50-70 °C, Abluft 35 °C (33-37°C), Dauer ca. 5 min

Dauer: 2 min

## Sprühen Bindemittellösung

Zuluft: 50-70 °C

Schlauch: #16

Drehzahl Schlauchpumpe 15 rpm

Sprührate ca.: ca. 15-20 g/min

Sprühzeit/Sprührate 62 min / 16 g/min

55-66 °C / 27-30°C

Zuluft-/Ablufttemperatur Produkt 32 °C

Dauer 62 min + 2 min

## Trocknen

Trocknen bis Trocknungsverlust

Zulufttemp./Ablufttemp 66 °C / 32 °C

Trocknungsverlust 2-4 % (105°C, 10 min, 6 g)

3,20%

## Sieben

Sieben 0,8 mm (Erweka)

## Mischen

Magnesiumstearat (Pos. 6) anreiben 1-2 min mischen (Containermischer)

Ausbeute:

# Methylprednisolon 4 mg

WSG PVP

Chg.-Bez: \_\_\_\_\_ angelegt:

Hersteller/in: \_\_\_\_\_ hergestellt: 26.06.2015

Ansatzgröße: 300 g = 5000 Tabletten

Seite 2 von 2



Pos.	Bezeichnung	1 Tablette enthält [mg]	Ansatz [g]	Einwaage	Ident-Nr.
1	Methylprednisolon-Granulat	60,000	300,00		

## Tablettierung

Anzahl Stempel: \_\_\_\_\_ 10

Absaugung: \_\_\_\_\_

Füllkurve: \_\_\_\_\_ 4-10 mm

Füllschuh: \_\_\_\_\_ Kammerfüllschuh

Drehzahl \_\_\_\_\_ 20 rpm

Werkzeugsatz 50 A (Ø 5 mm Euro B beidseitig gewölbt)

Preßkraft [kN]	2,3	5		
Vorpreßkraft [kN]	0,3	0,3		
Ausstoßkraft [N]	31	34		
Masse 60 mg (57-63 mg)				
Bruchfestigkeit (> 30 N)				
Dicke [mm]				
Zerfall (< 15 min, Wasser)				
Abrieb (< 1 %)				

Ausbeute Gutkanal:

Ausbeute Schlechtkanal:

## Verpackung

Tabletten in Braunglasflasche

# Methylprednisolon 32 mg

WSG PVP

Chg.-Bez: \_\_\_\_\_ angelegt: 18.06.2015  
Hersteller/in: \_\_\_\_\_ hergestellt: 26.06.2015  
Ansatzgröße: 1100 g = 2291 Tabletten



Seite 2 von 2

Pos.	Bezeichnung	1 Tablette enthält [mg]	Ansatz [g]	Einwaage	Ident-Nr.
1	Methylprednisolon-Granulat	480,000	1100,00		

## Tablettierung

Anzahl Stempel: \_\_\_\_\_ 10                      Absaugung: ja  
Füllkurve: \_\_\_\_\_ 8-14 mm                      Füllschuh: Kammerfüllschuh  
Drehzahl \_\_\_\_\_ 20 rpm  
Werkzeugsatz 166 A (17x7 mm Euro B beidseitig gewölbt mit BK)

Preßkraft [kN]	10	7		
Vorpreßkraft [kN]	1,5	0,9		
Ausstoßkraft [N]	89	68		
Masse 480 mg (478-483 mg)				
Bruchfestigkeit (> 30 N)				
Dicke [mm]				
Zerfall (< 15 min, Wasser)				
Abrieb (< 1 %)				

Ausbeute Gutkanal:

Ausbeute Schlechtkanal:

## Verpackung

Tabletten in Braunglasflasche

**Direkttablettieren**  
**Methylprednisolon Tablettiermischung 32 mg**



Chg.-Bez: \_\_\_\_\_ angelegt:  
 Hersteller/in: \_\_\_\_\_ hergestellt: 17.06.2015  
 Ansatzgröße [g]: 780 3000 Stk.

Pos.	Bezeichnung	1 Tablette enthält [mg]	Ansatz [g]	Einwaage	Ident-Nr.
1	Methylprednisolon (Muster)	32,000	96,00		
2	Tablettose 80 (HS00189)	43,680	131,04		
3	Vivapur PH 102 (HS00357)	53,568	160,70		
4	Tablettose 80 (HS00189)	96,720	290,16		
5	Vivapur PH 102 (HS00357)	16,432	49,30		
6	Aerosil 200 (HS00213)	4,800	14,40		
7	Primojel pH 5,5-7,5 CMS-Na Typ A (HS00178)	10,400	31,20		
8	Magnesiumstearat, pfl. (HS00232)	2,400	7,20		

**Mischung**

Pos 1-3 im Mischer 5 min mit 6 rpm mischen  
 Pos 4-7 zugeben, 20 min bei 6 rpm mischen  
 über 0,8 mm Sieb geben  
 Pos. 8 anreiben, 5 min mit 6 rpm aufmischen

**Tablettierung**

Füllkurve: 4-10 mm  
 Drehzahl: 20 rpm  
 Werkzeugsatz 100A (Euro B, Durchmesser 10 mm)  
 Füllschuh: (x) Kammer  
 ( ) Flügel (rund/eckig)

Preßkraft [kN]				
Ausstoßkraft [N]				
Masse 130 mg (Mittel 127-133 mg)				
Bruchfestigkeit (40N - 80N)				
Dicke (2,3 - 2,7)				
Zerfall (Wasser, <15 min)				
Abreib (< 1,0 %)				

Schlechtkanal: \_\_\_\_\_  
 Ausbeute Tabletten: \_\_\_\_\_  
 Restmenge Tablettiermischung: \_\_\_\_\_

**Direkttablettieren**  
**Methylprednisolon Tablettiermischung 4 mg**



Chg.-Bez: \_\_\_\_\_ angelegt:  
 Hersteller/in: \_\_\_\_\_ hergestellt: 17.06.2015  
 Ansatzgröße [g]: 338 2600 Stk.

Pos.	Bezeichnung	1 Tablette enthält [mg]	Ansatz [g]	Einwaage	Ident-Nr.
1	Methylprednisolon (Muster)	4,000	<b>10,40</b>		
2	Kartoffelstärke (HS00115)	20,000	<b>52,00</b>		
3	Tablettose 80 (HS00189)	12,300	<b>31,98</b>		
4	Kartoffelstärke (HS00115)	30,000	<b>78,00</b>		
5	Tablettose 80 (HS00189)	60,000	<b>156,00</b>		
6	Aerosil 200 (HS00213)	1,200	<b>3,12</b>		
7	Primojel pH 5,5-7,5 CMS-Na Typ A (HS00178)	1,300	<b>3,38</b>		
8	Magnesiumstearat, pfl. (HS00232)	1,200	<b>3,12</b>		

**Mischung**

Pos 1-3 im Mischer 5 min mit 6 rpm mischen  
 Pos 4-7 zugeben, 20 min bei 6 rpm mischen  
 über 0,8 mm Sieb geben  
 Pos. 8 anreiben, 5 min mit 6 rpm aufmischen

**Tablettierung**

Füllkurve: 0-6 mm  
 Drehzahl: 20 rpm  
 Werkzeugsatz OS 70C, US 70 G (Euro B, Durchmesser 7 mm)  
 Füllschuh: (x) Kammer  
 ( ) Flügel (rund/eckig)

Preßkraft [kN]				
Ausstoßkraft [N]				
Masse 130 mg (Mittel 127-133 mg)				
Bruchfestigkeit (40N - 80N)				
Dicke (2,3 - 2,7)				
Zerfall (Wasser, <15 min)				
Abreib (< 1,0 %)				

Schlechtkanal: \_\_\_\_\_  
 Ausbeute Tabletten: \_\_\_\_\_  
 Restmenge Tablettiermischung: \_\_\_\_\_

## Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Merseburg, den 28. September 2017