



## COMPUTERTOMOGRAF BESTIMMT SCHICHTDICKE VON PHARMAPRODUKTEN

# Die Tablette durchschaut

**Pharmaunternehmen kontrollieren derzeit die Schichtdicke von Tabletten, indem sie die Gewichtszunahme ermitteln. Alternativ dazu hat der Dienstleister Quality Analysis, Dettingen/Teck, eine Methode auf Basis der Computertomografie entwickelt, die schnelle und exakte Aussagen über die Produktbeschaffenheit erlaubt. Dadurch lässt sich die Produktion optimieren und der Validierungsprozess unterstützen.**

Präzision ist nicht nur ein Schlagwort in der Feinmechanik und in verwandten Sparten. Präzision wird auch von Tabletten beziehungsweise bei der Tablettenherstellung verlangt. Das gilt beispielsweise für Beschichtungen, die mithilfe des Wirbelschichtcoatings oder anderer Verfahren aufgebracht werden. Dabei wird der Tablettenkern mit einer genau definierten Filmschicht umgeben.

Diese Schichtdicke wird heute fast ausschließlich über die Ermittlung der Gewichtszunahme kontrolliert. Doch diese Methode ist ungenau. Möglicherweise wird zu lange beschichtet, um auf der sicheren Seite zu liegen, oder es werden unterschiedlich dicke Schichten erzeugt.

Dabei entstehen unnötig hohe Produktionskosten und nicht nachvollziehbare Prozessabweichungen. Will man die Beschichtungsprozesse optimieren, muss man die Schichtdicken der Tabletten genau kennen. Dafür sind wiederum mikrometergenaue Messungen notwendig. Für solche Messungen gibt es derzeit drei Verfahren:

- Die konventionelle zerstörende Methode (Chiseling-Methode). Die Tablette wird dabei in Slices zerschnitten, präpariert und die Schnittfläche mit einer Optik vermessen. So können Schichtdicken und Innenaufbau präzise ermittelt werden. Der Nachteil: Das Verfahren ist sehr zeitaufwendig und umständlich, vor allem weil ein einziger Schnitt nicht ausreicht.
- Seit Kurzem wendet man für derartige Aufgaben auch die Terahertz-Technologie an. Bekannt ist diese Methode für die Gepäck- und Personenkontrollen auf Flughäfen. Inzwischen gibt es Anlagen für unterschiedliche Anwendungen. Wie berichtet wird, lassen sich mit wirtschaftlich vertretbarem Aufwand die Schichtdicken von Pharmaprodukten ab etwa 20 µm bestimmen. Zwar

geht es noch finer, doch dann steigt auch der technische Aufwand.

- Als drittes Verfahren bietet sich die Industrielle Computertomografie (ICT) an. Die ICT schafft noch geringere Auflösungen als die Terahertz-Technologie. Es lassen sich Schichtdicken zwischen 5 und 7 µm erfassen, und zwar wirtschaftlich. Das heißt mit dem üblichen Equipment, das auch für andere Prüfungen verwendet wird. Die ICT ist bereits eine Standardtechnologie für die Qualitätssicherung von Kunststoff- und Leichtmetallbauteilen.

### Ein Scanvorgang genügt

Die Computertomografie arbeitet sehr schnell und sehr genau. Ein einziger Scanvorgang genügt, um ein Objekt komplett transparent zu machen. Allerdings nur, wenn das entsprechende Know-how für die jeweilige Anwendung vorhanden ist.

„Es ist etwas anderes, Kunststoffteile oder Tabletten zu tomografieren“, berichtet Timo Kurz, Teamleiter beim Dienstleister Quality Analysis in Dettingen/Teck.

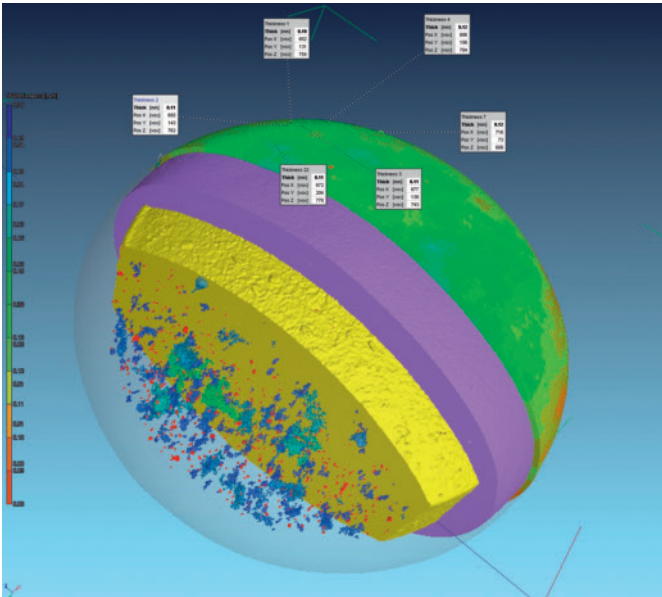


Bild 1. Kompletter Aufbau einer Tablette

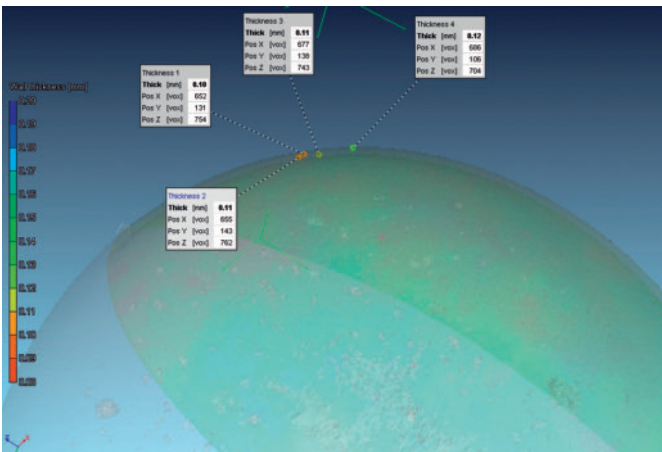


Bild 2. Vermessung des Filmcoats einer Tablette. Die Fahnen enthalten die Dickenwerte des Filmcoats und die Koordinaten des Messpunkts.

Der ICT-Spezialist fährt fort: „Wir haben in zwölf Monaten eine Methode für die computertomografische Untersuchung von Tabletten entwickelt. Diese Methode ermöglicht es uns, die Dicken von Funktionsschichten exakt zu bestimmen, das heißt bis auf wenige Tausendstelmillimeter genau.“

**Validierungsprozess wird unterstützt**

Das Prinzip der ICT basiert auf der Röntgen-Durchdringung der durchstrahlten Stoffe und der Detektierung von deren Dichte. Bei technischen Objekten liegt meist ein Übergang Luft-Metall oder Luft-Kunststoff vor. Bei Tabletten sind die Verhältnisse problematischer. Im Innern der Kapseln gibt es keinen Luftübergang, die Röntgen-Durchdringung beziehungsweise die Dichte der Stoffe ist sehr ähnlich. Im einfachsten Fall grenzen Luft,

Filmcoat und Kern aneinander; weitere Trenn- und Funktionsschichten können die Messaufgabe noch anspruchsvoller machen (Bild 1).

Der Computertomograf, bei Quality Analysis eine Anlage von Carl Zeiss IMT, Oberkochen, liefert zunächst ein Grauwertprofil des Objekts. Dieses wird mit einer speziellen Software grafisch aufbereitet. Die Qualität des Outputs hängt von zahlreichen Parametern ab, die an Anlage und Software eingestellt werden. Ohne feinfühliges Abstimmen und Beherrschen der Technologie geht es nicht.

Liegt die dreidimensionale Grafik des Objekts vor, wird vermessen (Bild 2). Auch dieser Arbeitsschritt erfolgt mithilfe derselben Software. Die eingesetzte Lösung bietet entsprechende Module, die alle erforderlichen Daten, das heißt Maße sowie Positionen der Messpunkte, auflistet. ▷

Bei Tabletten-Filmcoats kommt noch ein typischer Aspekt hinzu: Die Coat-Dicke variiert, es müssen folglich viele Einzelmessungen durchgeführt werden. In einem aktuellen Fall wurde ein UV-Schutzcoat vermessen. Dafür wurden 350 willkürliche Messpunkte auf der Oberfläche verteilt und anschließend eine statistische Auswertung vorgenommen (Bild 3). „Soweit wir wissen, hat bislang noch niemand vor uns eine Tablette mit 350 Prüfmerkmalen beziehungsweise Messpunkten überzogen und statistisch ausgewertet“, betont Timo Kurz.

Bei diesem Anwendungsfall begleitete der Dienstleister den Validierungsprozess für das Präparat. Die Ergebnisse dienen als Belege zur Vorlage bei der Zulassungsbehörde U.S. Food and Drug Administration. „Wir sind gerade dabei, zusammen mit dem Softwarehersteller diese statistische Auswertung zu automatisieren“, ergänzt Timo Kurz. „Dafür wird ein Gitternetz programmiert, das über die Tablette gelegt wird.“ Die Untersuchung von Pharmaprodukten mittels Computertomografie stellt Neuland dar. Inzwischen meldete der Dienstleister die neu entwickelte Methode zum Patent an.

**Ergebnisse schnell verfügbar**

Äußere Filmcoats sind ein Standardfall. Doch der Aufbau von Tabletten ist mitunter komplizierter, beispielsweise bei osmotischen Tabletten, erkennbar an der Bezeichnung PP (Push-Pull). Die Tabletten verfügen über ein durchdachtes Innenleben (Anwendung bei Psychopharmaka, Schmerzmitteln etc.). Der Wirkstoff soll meistens über einen längeren und definierten Zeitraum an den Körper abgegeben werden.

Bei osmotischen Tabletten dringt Körperflüssigkeit durch eine Membranfunktion der Hülle ins Innere. Eine Treibladung treibt anschließend den Wirkstoff nach außen. Damit dies funktioniert, müssen die Dimensionen der Funktionsmerkmale exakt im Toleranzrahmen liegen. Aufgrund ihrer Vielseitigkeit bietet sich auch hier die ICT zur Qualitätssicherung an (Bild 4). Neben den Film-/Trennschichten lassen sich mit der Technologie auch die Austrittsöffnung für den Wirkstoff vermessen oder die Lage und Größe der Push-Pull-Komponenten bestimmen.

Die Vorteile der ICT als Qualitätssicherungsmethode im Bereich Pharma sind

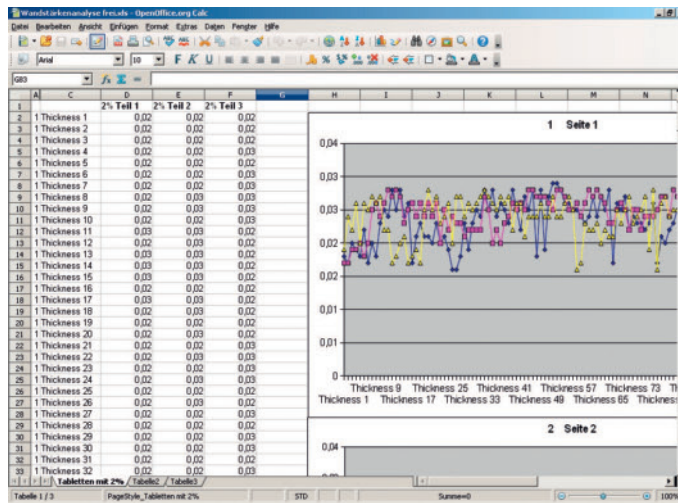


Bild 3. Statistische Auswertung der Dicke eines Filmcoats mit 350 Messwerten

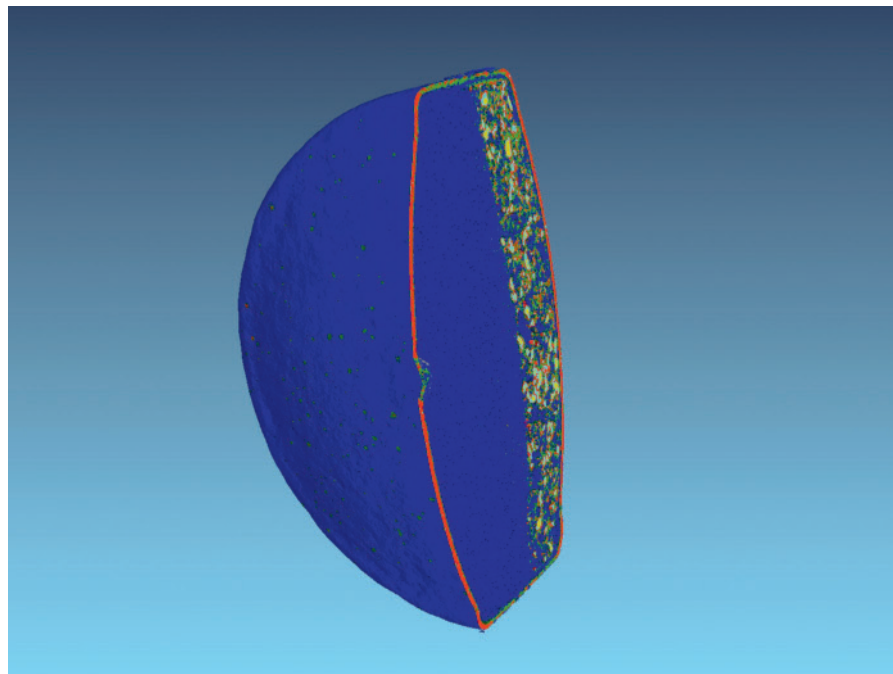


Bild 4. Der innere Aufbau einer osmotischen Tablette kann genauso vermessen werden wie die Filmschicht.

vergleichbar mit denen in anderen Industriesparten. Die Technologie erlaubt sehr schnelle und exakte Aussagen über die Produktbeschaffenheit. „Für Pharmaanwendungen wurde die ICT inzwischen mit der ebenfalls genauen, aber zeitintensiven zerstörenden Chiseling-Methode verglichen. Die Ergebnisse sind deckungsgleich“, versichert Peter Ernst, Geschäftsführer bei Quality Analysis. Mit der ICT lasse sich daher die Produktion optimieren und der Validierungsprozess maßgeblich unterstützen.

Die schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse und die Informationsfülle reduzieren die Time-to-Market-Fristen. Besonders gering ist der Aufwand für die

später laufende Kontrolle zur Produktionsbegleitung. „Wenn die Vorgehensweise zur Analyse eines Tablettentyps einmal feststeht und dokumentiert wurde“, erklären die Qualitätsspezialisten, „sind Folgeanalysen in kürzester Zeit möglich.“ Sie gehen von 1,5 bis 2 Stunden aus. □

Richard Läßle

► Quality Analysis GmbH  
T 07021 73781-0  
info@quality-analysis.de  
www.quality-analysis.de

www.qm-infocenter.de

Diesen Beitrag finden Sie online unter der Dokumentennummer: QZ110167