

# Das Streben nach höchster Qualität

## A Story of Quality in a Seemingly Simple Process

Johannes Khinast, Gregor Toschkoff

**Stellen Sie sich vor, jemanden plagt eine Krankheit und er oder sie nimmt ein Medikament zur Besserung. Wie schaut dieses Medikament nun in Ihrer Vorstellung aus? Es gibt zahlreiche Möglichkeiten der Verabreichung, aber viele Leute werden an „Tablette“ denken, und das aus gutem Grund: Tabletten sind eine der bekanntesten Darreichungsformen und ein wichtiger Teil des gesamten Marktes.**

Von allen Tabletten sind mehr als die Hälfte sogenannte Filmtabletten<sup>1</sup>. Das bedeutet, dass der Tablettenkern von einer oder mehreren Filmschichten (Coating) umgeben ist. Diese Schichten geben der Tablette beispielsweise eine bestimmte Farbe, enthalten einen zusätzlichen Wirkstoff oder kontrollieren die Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Kern. Ein wichtiges Beispiel sind magensaftresistente Tabletten, bei denen die äußere Schicht dem sauren Magensaft widersteht, sich aber im mehr basischen Darm auflöst, sodass erst dort der Wirkstoff aus dem Kern freigegeben wird.

Der häufigste Prozess zur Aufbringung der Beschichtung ist das „Drum Coating“. Vereinfacht gesagt werden die Tabletten dabei in eine rotierende Trommel eingebracht. Die Rotation sorgt für die notwendige Durchmischung der Tabletten, während eine Filmlösung aufgesprüht wird (vgl. Abb. 1). Was ja auf den ersten Blick einfach aussieht. Doch die Herausforderung ist, ein Produkt mit sehr hohen Qualitätsansprüchen herzustellen, die auch durch strenge Vorschriften geregelt sind. Schließlich hat jede einzelne Tablette den gewünschten Effekt zu erzielen. Wenn das Coating einer magensaftresistenten Tablette aus dem obigen Beispiel eine kleine Schwachstelle hat, wird sie sich schon im Magen auflösen.

Daher scheint eine genaue Kenntnis des Prozesses sehr wünschenswert: Was sind die kritischen Parameter? Wie genau beeinflussen sie

*Imagine somebody has an illness and he or she takes a drug to get well again. In this mental picture, what form does the drug have? A tablet? Numerous ways exist to administer a drug but most people will think of this particular form, and for good reason: tablets are one of the most common and well-known drug delivery forms in every-day life, and a major segment of the entire market.*

Of all the tablets on the market, more than half are coated<sup>1</sup>. Coating a tablet means enclosing the tablet core by one or more layer(s). The coating provides different functions, such as giving the tablet a certain colour, applying an additional active pharmaceutical ingredient (API), or controlling the release rate of the API from the core. An important example is enteric coating, where the outer layer withstands the acid environment of the stomach, but dissolves in the more alkaline intestine, releasing the API from the tablet at just the right location.

To apply the coating layer, the most common process is “drum coating”. In a nutshell, the tablets are placed in a rotating drum, where the rotation accounts for the necessary mixing of the tablets, and a coating solution is sprayed onto them (see Fig. 1). This seems simple enough. However, the challenge is the demand for a product of very high quality, enforced by strict regulations. After all, every single tablet has to give the same desired effect. If in the example above, the protective coating layer has even the slightest gap, protection is no longer guaranteed.

For this reason, a detailed knowledge of the process is highly desirable. What are the critical parameters and how exactly do they affect performance? In reality, the answers are often unknown because process design is based on trial-and-error practices and personal experience. To ensure quality, the final product is then thoroughly tested.



Johannes Khinast ist Universitätsprofessor an der TU Graz und Leiter des Instituts für Prozess- und Partikeltechnik sowie wissenschaftlicher Leiter des Research Center Pharmaceutical Engineering (RCPE). Seine Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich Pharmaceutical Engineering und der Numerischen Analyse und Simulation von Komplexen Systemen.

Johannes Khinast is professor at Graz University of Technology and director of the Institute for Process and Particle Engineering, as well as scientific leader of the Research Center Pharmaceutical Engineering (RCPE). His research focus is on pharmaceutical engineering and the numerical analysis and simulation of complex systems.

### Literatur/References:

<sup>1</sup> IMS Midas Database, 2007. IMS Health, CT, USA

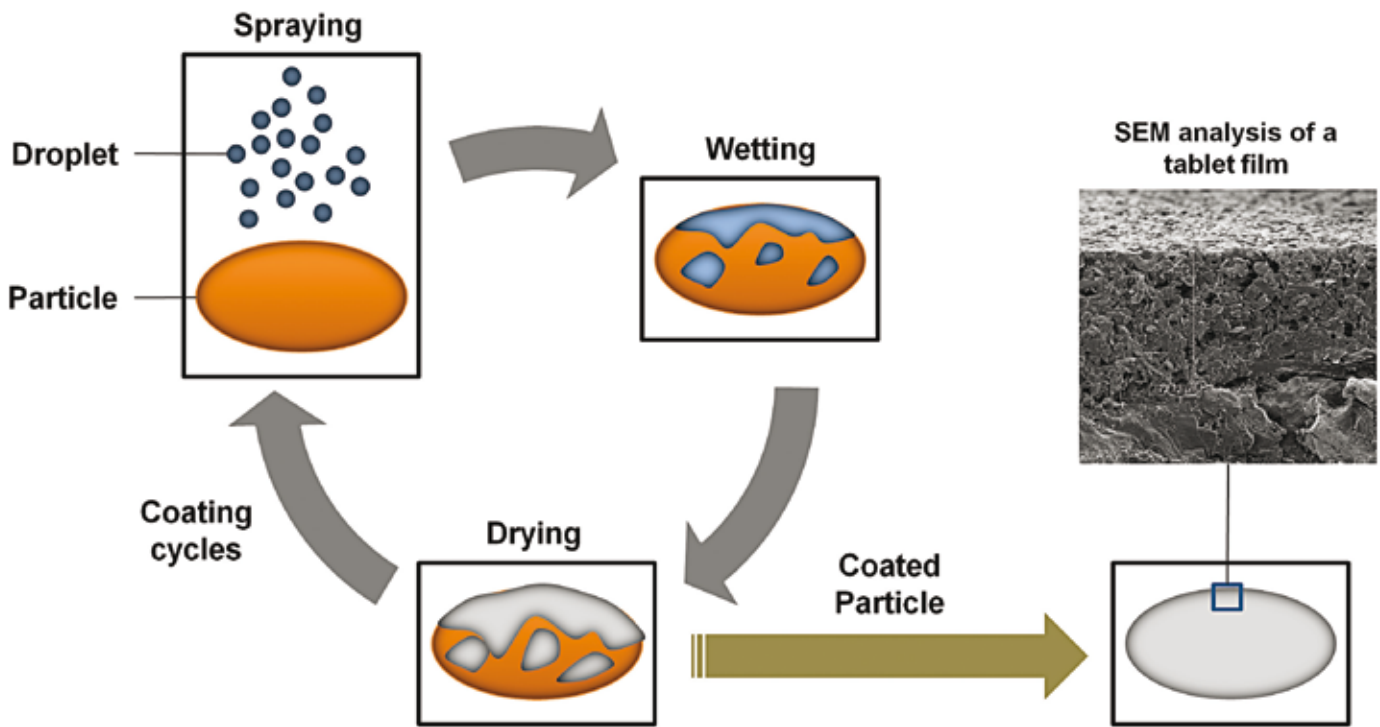


Abb. 1/ Fig. 1



Gregor Toschkoff studierte Physik an der TU Graz. Seit 2009 ist er am Research Center Pharmaceutical Engineering tätig, wo er unter anderem seine Dissertation zum Thema „Simulation von Tablettencoating“ verfasst.

Gregor Toschkoff studied physics at Graz University of Technology. In 2009, he started his work at Research Center Pharmaceutical Engineering. Among other things, he is working on his Ph.D. thesis "Simulation of tablet coating".

die Qualität? Die Antworten auf diese Fragen sind jedoch meist unbekannt, weil das Prozessdesign auf „Trial and Error“ und Einzelerfahrung beruht. Ergänzend wird das Endprodukt daher gründlich getestet. Diese Situation ist nicht unüblich in der pharmazeutischen Industrie. Seit Kurzem jedoch passiert weltweit ein Paradigmenwechsel: Die „Quality by Design“-Initiative ist bestrebt, Qualität durch ein Verständnis von Produkt und Prozess von Anfang an zu schaffen. Dieser Aufbruch ist eine der treibenden Kräfte hinter dem Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH (RCPE), das im Jahr 2008 gegründet worden ist. In enger Kooperation mit dem Institut für Prozess- und Partikeltechnik der TU Graz entwickeln wir Ansätze auf Basis von Wissenschaftlichkeit und Ingenieursprinzipien. Wir arbeiten dabei mit nationalen und internationalen industriellen und wissenschaftlichen Partnern zusammen.

Um zum Tabletten-Coating zurückzukommen: Neben anderen Aktivitäten läuft derzeit ein Projekt, in dem das Coating-Verfahren durch Kombination von Experiment und Simulation untersucht wird. Projektpartner sind das Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie (Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland), die Herstellerin des Coaters (LB Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Deutschland) und die Herstellerin der Tabletten (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Deutschland). An der Heinrich-Heine-Universität werden

This situation is generally not uncommon in the pharmaceutical industry. Recently, however, a world-wide paradigm shift is taking place. The “Quality by Design” initiative strives to create quality by developing a thorough understanding of both product and process. This spirit is one of the driving forces behind Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH (RCPE), founded in 2008. In close collaboration with the Institute of Process and Particle Engineering of Graz University of Technology, we are working on science-based approaches relying on engineering principles. Our work is done in cooperation with national and international industrial and scientific partners.

To come back to tablet coating, among other activities, a project to investigate the tablet coating process by a combination of experiments and simulation is being currently conducted. Project partners are the Institute of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Germany), the manufacturer of the coating apparatus (L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH, Ennigerloh, Germany), and the company producing the tablets (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany). At the Heinrich-Heine-University, experimental investigations following the “Design of Experiment” paradigm are being carried out. In parallel, computer simulations based on the Discrete Element Method (DEM) are being performed at the RCPE.

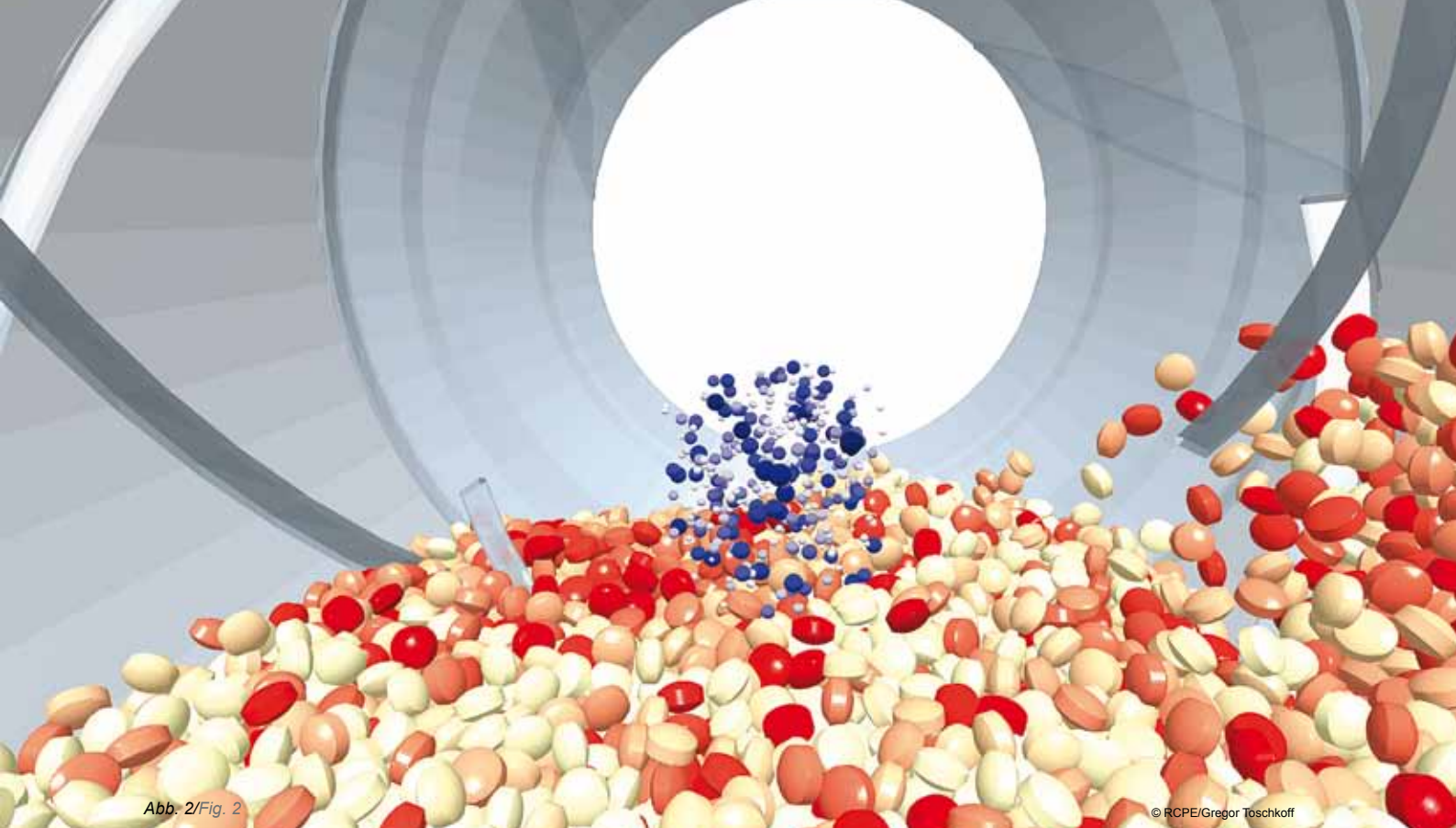


Abb. 2/ Fig. 2

© RCPE/Gregor Toschkoff

experimentelle Untersuchungen im Rahmen des „Design of Experiment“-Paradigmas durchgeführt. Parallel dazu werden am RCPE Computersimulationen auf Basis der „Diskreten Elemente Methode“ (DEM) durchgeführt.

Die DEM-Simulation kann die Bewegung und Kollision von einer großen Anzahl von Teilchen berechnen, wie eben Tabletten in einer Trommel. Die Methode ist nicht neu, aber erst seit Kurzem bewältigen (leistbare) Rechner auch Systeme dieser Größe. Im Allgemeinen hat sich DEM als Werkzeug für diverse pharmazeutische Prozesse behauptet. In unserem Fall starten Simulationen mit dem Import der Gerätegeometrie und der Bestimmung der Materialparameter. Dann werden Tabletten vorgegebener Form eingebracht. Dies wäre ausreichend, um die Bewegung der Tabletten zu errechnen. Allerdings wollten wir die eigentliche Beschichtung simulieren, um dem realen Prozess so nahe wie möglich zu sein. Deswegen wurde ein Modell entwickelt und implementiert, das den Spray selbst als Teilchen abbildet. Eine Momentaufnahme der Simulation ist in Abb. 2 zu sehen.

Durch die Kombination von Experiment und Simulation erarbeiten wir ein tieferes Verständnis, um so den Einfluss von Parametern wie Trommeldrehzahl oder Qualität des Sprays bestimmen zu können. Dieses Verständnis hilft, den Material- und Zeitaufwand im Prozessdesign zu verringern und erleichtert später die Optimierung.

The DEM method can track the movement and collision of a large number of particles, such as tablets in a coater. The method is not new, but only recently have computers gained the necessary computing power to study systems of this size. In general, it has proved to be a valuable tool for different particle-based pharmaceutical processes. In our case, simulations start with the import of the coater geometry and with experimental characterization of the tablet's material properties. Then, tablets of given shape are introduced. This is sufficient to represent the movement of the tablets. However, we wanted to simulate the actual coating, mirroring the real process as closely as possible. Thus, a model to describe the spray itself was developed and implemented; a simulation snapshot is shown in Fig. 2.

By combining experiment and simulation, we are working on gaining a deeper understanding of the influence of parameters like drum rotation speed or quality of the spray on the process. This in turn leads to a reduction of material and time consumption, and facilitates troubleshooting and re-design.

*Abb. 1: Schematische Darstellung des Coating-Prozesses; aus Suzzi D., Radl S., Khinast J.; Local Analysis of the Tablet Coating Process: Impact of Operation Conditions on Film Quality. Chemical Engineering Science, 2009.*

*Fig. 1: Conceptual scheme of the coating process; after Suzzi D., Radl S., Khinast J.; Local Analysis of the Tablet Coating Process: Impact of Operation Conditions on Film Quality. Chemical Engineering Science, 2009.*

*Abb. 2: DEM-Simulation eines Coating-Prozesses, Tablettenbewegung inklusive Spraymodell. Die Spraytropfen sind in Blautönen dargestellt. Die Tabletten sind nach der Masse ihres Films eingefärbt, von hellgelb (gar kein Film) bis rot (hohe Filmmasse).*

*Fig. 2: DEM simulation of a tablet coating process, including the coating spray. The spray droplets are blue. The tablets are colored according to coating mass, from yellow (no coating mass) to red (high coating mass).*