

ORAL SOLID DOSAGE: DIE TABLETTE

BEST PRACTICE FÜR HÖCHSTE TABLETTENQUALITÄT, VERMEIDUNG VON FDA WARNING LETTER 483.

Im Zeitraum von 2008 bis 2011 erstellte die FDA 42 Warning Letters mit Rückrufen von Tabletten außerhalb der Spezifikationen in den Parametern Gewicht, Härte und Größe/Dicke.

Der aktuelle FDA Warning Letter 483 wirft die Frage auf, wie es dazu kommen kann, dass Tabletten außerhalb der Gewichtstoleranzen dennoch ausgeliefert werden.

In einem Beitrag im Magazin 'International Pharmaceutical Quality IPQ' (März 2012, Autor Fred Rowley) wurden die Gründe für die FDA-Reaktion ausgewertet. Leider gibt es nicht "den einen Grund" dafür, dass fehlerhafte Tabletten den Weg durch alle Kontrollinstanzen bis zur Apothekentheke gefunden haben. Zwei Ursachenbündel sind nach der Auswertung für das In-den-Verkehr-Bringen von Out-of-Specification-Tabletten verantwortlich:

- A) Der Maschinenbediener /-betreiber
- B) Die Tablettenpresse

Dieses White Paper will helfen, die Ursachen zu verstehen. Es setzt den Fokus auf Antworten zu Problemen, die durch eine gute Bedienerführung und die in modernen Tablettiermaschinen eingesetzten Technologien vermieden werden können.

So wird etwa die beste Maschine versagen, wenn der Betreiber seine Waage in der externen Teststation nicht regelmäßig kalibrieren lässt (ein in der Auswertung genannter Grund). Ebenso werden unweigerlich Fehler auftreten, wenn der Bediener die Taktraten entgegen SOP-Angaben unbedarft höher setzt, um den Tablettenausstoß zu erhöhen (aus Erfahrung des Verfassers).

Dieses White Paper will den Tablettenhersteller außerdem dabei unterstützen, bei Beachtung der nachgenannten Empfehlungen immer fehlerfreie Tabletten im Gut-Auslasskanal zu finden.

INHALT

EINFÜHRUNG

01 DER EINFLUSS DES BEDIENERS

Grundlagen und Verständnis der
Tablettenherstellung
Bedienung der Tablettenpresse

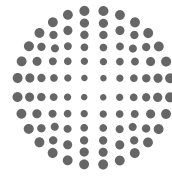
02 DIE ROLLE DES ZU VERPRESSENDEN MATERIALS

Schlechte Fließeigenschaften
Klebende Produkte
Feine Partikel

03 EINFLUSS DER TABLETTENPRESSE

Wiederanlaufphase (Start)
Befüllsystem
Pressdruck
Tablettentestsystem (Gewicht, Härte,
Durchmesser und Dicke)
Auswurfsystem
Tablettierwerkzeuge
Software (Bedieneroberfläche, Statistik,
Electronic Batch Recording, Passwort
Zugang)
Expertise des Maschinenherstellers

ZUSAMMENFASSUNG



DER EINFLUSS DES BEDIENERS

Grundlagen und Verständnis der Tablettenherstellung

Maschinenbediener und für die Produktionsprozesse verantwortliche Personen haben ein gutes Verständnis für den Herstellungsprozess ihrer Tablette und für ihre Tablettenpressen. Trotzdem zeigt der genannte Artikel von Fred Rowley gravierende Missverständnisse auf der Bedienerseite auf.

Tablettenpressen sind, wie viele andere Maschinen in der OSD Produktion, komplexe Maschinen mit vielen Parametern, einige auch maßgeblich für beispielsweise das Tablettengewicht.

In aktuelle Maschinen sind Technologien und konstruktive Elemente installiert, die ausschließen, dass Tabletten mit Über- oder Untergewicht den Gut-Kanal erreichen. Ein Bediener, der die Maschine (und damit den Prozess) versteht, ist allerdings generell sicherer im Umgang mit der Maschine, zum Beispiel bei der Wahl der Einstellparameter.

Auch bei bereits vorhandenem Grundwissen ist es empfehlenswert, Ihren Bedienern und Prozessverantwortlichen eine Qualifikation durch zertifiziertes Training des Maschinenherstellers anzubieten. Diese wichtigen Trainings gelten als Weiterbildung.

Bedienung der Tablettenpresse

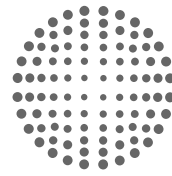
Ein Führerschein ist Voraussetzung für das Führen eines Pkw. Genauso ist eine belegbare, zertifizierte Qualifikation der Bediener ein Nachweis für die Güte des herstellenden Betriebes und für die Güte des Produktionsprozesses.

Ergänzend ein Auszug aus GMP 21CFR211:

§211.25 Personalqualifikation

... Jede Person, die in der Herstellung, Weiterverarbeitung, Verpackung oder Lagerung von Arzneimitteln beschäftigt ist, soll über Ausbildung, Schulung und Erfahrung oder eine Kombination hiervon verfügen, die die betreffende Person in die Lage versetzt, die übertragenen Aufgaben auszuführen. ...

Moderne Tablettenmaschinen sind gegen unbedachte oder vorsätzliche Fehlbedienung gesichert. Passwortgesicherte Parametereingaben, bis zum 4-Augen-Prinzip, schützen vor unerlaubten Einstellungen oder Manipulationen. Alle Maschinenparameter, Betriebszustände, Bedienereingaben, Änderungen und Statistiken werden zudem GMP-konform und gegen Manipulation gesichert in Datenbanken gespeichert und sind so jederzeit abrufbar und transparent nachverfolgbar.



Schulen Sie Ihr Bedienpersonal. Fragen Sie Ihren Maschinenlieferanten nach den integrierten Schutzmechanismen (Hard- und Software) und der Datensicherung (Software).

DIE ROLLE DES ZU VERPRESSENDEN MATERIALS

Schlechte Fließeigenschaften
Kleben von Produkten
Feine Partikel

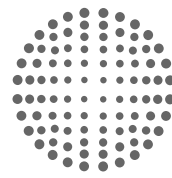
Nach den Prozessschritten Mischen und Granulieren "fließt" das Produkt in die Tablettenpresse. Im Produktionsablauf werden aber Millionen von Tabletten gepresst - bei Hochleistungsrundläufern mit einer Geschwindigkeit von mehr als sechshunderttausend Tabletten in der Stunde, mehr als 180 Tabletten pro Sekunde. Problematische Produkteigenschaften und schlechte Fließeigenschaften können hierbei zu erheblichen Störungen führen.

Erfahrene Tablettenpressenhersteller haben ein technisches Labor oder Technikum, um das Tablettenmaterial zu testen, sowohl im Labor- als auch im Produktionsmaßstab. Diese Tablettenspezialisten verfügen über umfangreiches Wissen, das tausende von unterschiedlichen Materialien und Produktmischungen umfasst. Sie können das Zusammenspiel von Produkt und Maschine gut beurteilen.

Tests im Labor- und Produktionsmaßstab werden angeboten, bis hin zu Produktionsbatches mit Millionen von Tabletten. Das gibt bereits vor der Maschineninvestition Sicherheit für die spätere Großserie,. So ist sichergestellt, dass auch nach dem Validierungsprozess mit seinen Einschränkungen eine gute Tablette produziert wird.

Wenn das Material problematisch in der Handhabung ist, zum Beispiel hinsichtlich Fließeigenschaften, Klebproblemen oder Kompaktierungseigenschaften, können die Experten mit Beratung weiterhelfen.

Fragen Sie den Maschinenhersteller nach einem Fließ- und Presstest Ihres Materials in seinem technischen Labor und Technikum.



EINFLUSS DER TABLETTENPRESSE

Wiederaanlaufphase (Start)

Ein im Artikel benannter kritischer Punkt ist die Anlaufphase der Maschine nach einer Umrüstung, Reinigung oder einem Maschinenstopp.

Ältere Maschinen zählen hier ausschließlich eine feste Anzahl Tabletten und geben dann den GUT-Kanal frei.

Neuere Maschinen berücksichtigen auch weitere Parameter: Der GUT-Kanal wird erst freigegeben, wenn sich die Pressstempel wieder in ihrer endgültigen Position befinden und die Pressdrücke wieder im Sollbereich angekommen sind.

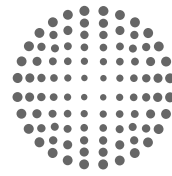


Die FE55 ist die erste Maschine der neuen FE-Serie von Fette Compacting.

Fragen Sie den Maschinenhersteller, welche Maßnahmen er in seiner Maschine implementiert hat. Fragen Sie auch, wie er den Ausschuss in der Anlaufphase minimiert und sicherstellt, dass nichts in den Gut-Kanal läuft.

Befüllsystem

Das Befüllsystem, zum Beispiel der Füllkegel (siehe Abbildung), nimmt eine Schlüsselstellung für die Tablettenqualität ein, je nach Produkt (Pulver) und dem Füllschacht (Tablettendimension und -form) mehr oder weniger kritisch. Moderne Füllsysteme nach dem Best Practice Prinzip für korrektes Befüllen und Tablettengewicht basieren auf drei Einstell- und Kontrollmöglichkeiten:



1. Die Rotordrehzahl und die Füllgeschwindigkeit (Einstellung der Füllräderrdrehzahl) lassen sich für eine „gute“ Tablette optimieren.
2. Die Presskraftüberwachung überprüft die korrekte Füllung beim Pressvorgang. Abweichungen werden erkannt und führen zu einer Nachregelung der Dosierung bzw. des Befüllvolumens. Je nach Abweichungsgrad oder Häufigkeit wird die Maschine die Tablette als schlecht erkennen und auswerfen, oder die Maschine stoppt.
3. Die statistische Tablettengewichtüberwachung durch das Testsystem ermittelt das Tablettengewicht mit einer Auflösung von 1/1000 Gramm. Abweichungen beim ermittelten Tablettengewicht führen ebenfalls zu einer direkten oder indirekten Nachregelung der Dosierung (Befüllung).



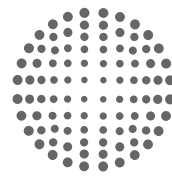
Der Füllkegel der FE55 – :
Die Füllereinheit gewährleistet die einfache und sichere Zuführung auch anspruchsvoller Produktmischungen u.a. durch das konische Design des Füllrads.

Durch den zweistufigen Regelprozess aus Presskraftüberwachung und Tablettentestsystem wird die Befüllung auf das Sollgewicht optimiert und garantiert. Die Überwachung der Parameter Presskraft (Messung jeder einzelnen Tablette) und des Tablettengewichtes (statistisch) garantiert das Sollgewicht. Die Nachweispflicht ist garantiert: Alle gemessenen Werte werden GMP-gerecht gespeichert (Batch Recording).

Die Einstellung der Toleranzen bleibt immer weit innerhalb der nach Pharmacopeia vorgegebenen Grenzwerte.

Die Messgenauigkeit der benutzten Sensorik (Kraft, Gewicht) und die Auflösung der automatischen Nachführung (das Füllvolumen) liegen um ein Vielfaches höher. Da die Presskraftmessung letztlich das Gewicht der einzelnen Tablette verlässlich ermitteln soll, werden hier doppelte Kraftsensoren eingebaut.

Fragen Sie den Hersteller der Tablettenpresse nach seiner Erfahrung und Technologie des Füll- und Kontrollsystems, mit ähnlichem Material und Tablettenformen wie Ihrem.



Pressdruck

Der Pressdruck wird über die Druckrollen auf die Pressstempel gebracht. Er korreliert mit der Tablettenmasse (dem Tablettengewicht). Durch den Abgleich des ermittelten Pressdrucks mit dem Tablettengewicht ist der Überwachungskreis im laufenden Betrieb geschlossen.

Die Überwachung der einzelnen Tablette über die Kraftmessung in den Druckrollen ist heute Stand der Technik. Aber nur eine Kraftmessung in Kraftflussrichtung liefert die benötigte hohe Messsignalgüte. Die Presskraftkurve im Verlauf einer einzelnen Tablettenpressung ist eine mehr oder weniger abgeflachte Kurve.

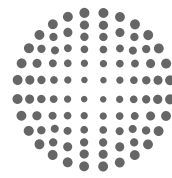
Erst eine hohe Messabtastung dieser Kraftkurve und die Ermittlung des Kraftspitzenwerts per Software in diesen Signalen ergibt eine verlässliche Übertragbarkeit auf das Tablettengewicht.

Die Bedeutung und die Auswirkungen der Kraftmessung für ein fehlerfreies Tablettengewicht sind bekannt. Das hat einen Maschinenhersteller veranlasst, die Messsensorik redundant im Kraftfluss einzubauen. Da im Pressvorgang mit zwei Druckrollen (obere und untere Druckrolle) gearbeitet wird, sind in beide Druckrollen Messsensoren integriert. Nur wenn beide Messwerte identisch sind, werden sie akzeptiert. Bei Abweichungen (Einzelstempelfehler oder systematischer Fehler) führt dies zu einer Maschinenreaktion bis hin zum Stopp der Maschine.



Druckrollen

Fragen Sie den Maschinenhersteller nach seiner Technologie. Auch wenn es in technischen Diskussionen komplex zu werden scheint: Best Technology for best Tablet Quality is often simple.

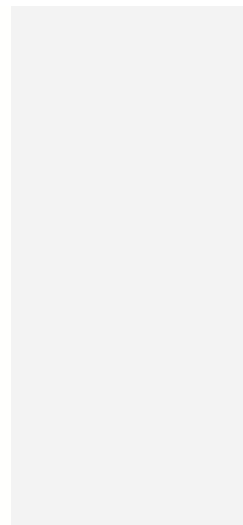
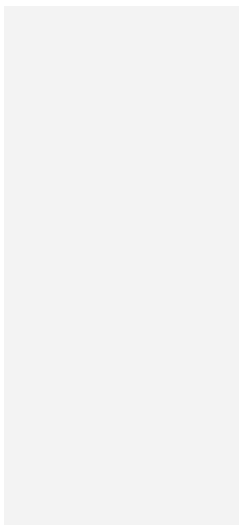


Tablettentestsystem: Gewicht, Härte, Durchmesser und Dicke

Automatische Tablettentestsysteme, zum Beispiel Checkmaster, stehen in aller Regel neben der Maschine und sind für die In-Prozess-Kontrolle konzipiert. Die Testparameter sind: Tablettengewicht, Tablettenhärte, Tablettendurchmesser, Tablettendicke und Wirkstoffgehaltanalyse.

In einstellbaren Intervallen werden Tabletten einem Test in dem externen Testsystem automatisch zugeführt und vollautomatisch vermessen. Das gemessene Tablettengewicht und andere gemessene Tablettenparameter werden über Datenschnittstellen an die Tablettenpresse zurückgemeldet. Wie unter dem Füllsystem schon beschrieben, führen die Werte nach einem Soll-Ist-Vergleich zu einer Nachregelung der Maschine, sollten sich die Werte außerhalb der vorgegebenen Grenzen befinden.

Damit ist der Mess(regel)kreis geschlossen und das Tablettengewicht wie die anderen Parameter auch sichergestellt.



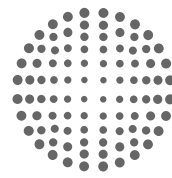
Das Tablettentestgerät Checkmaster kontrolliert vollautomatisch vier der wichtigsten Tablettenparameter: Gewicht, Härte, Durchmesser und Dicke

Die Messgerätekalibrierung:

Für die Waage im Testsystem ist das Messvertrauen über eine regelmäßige Kalibrierung sicherzustellen und in einer SOP zu beschreiben. Moderne Waagen haben eingebaute Prüf- und Kalibriergewichte. Je nach Temperaturschwankung oder auch zeitabhängig kann der Kalibriervorgang durch die Waage automatisch durchgeführt werden. Ein Ergebnisprotokoll wird erstellt und GMP-gerecht abgelegt.

Fragen Sie Ihren Maschinenhersteller nach einem Tablettentestsystem, das hinsichtlich Genauigkeit, Geschwindigkeit und Integrierbarkeit in den Materialfluss für seine Maschinen optimiert ist und das die Datenübertragung sowie GMP-konforme Datenablage sicherstellt.

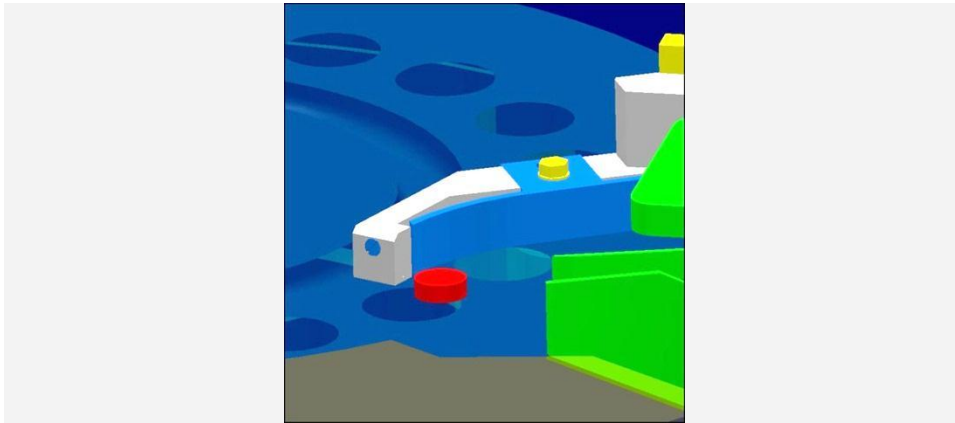
Auswurfsystem



Eine als fehlerhaft gefundene Tablette muss aussortiert werden.

Während ältere Maschinen noch fehleranfällige und langsame mechanische Aussortierweichen einsetzen, hat sich in neueren Pressen das Ausschleusen mit Druckluftdüse durchgesetzt (siehe Abbildung).

Eine geschickte Luftführung durch Luftvorhänge vor und in den Auswurfkanälen sorgt für eine Wegführung der Tabletten (jeweils für den Gut- und den Schlecht-Kanal). Der Pressluftdruck in der Auswurfdüse wird von der Maschine überwacht, eine Lichtschranke im Auswurfkanal kann zusätzlich den korrekten Weg der Schlecht-Tablette im Fallschacht überwachen.

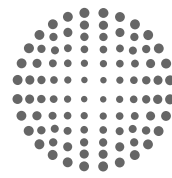


Schematische Darstellung der
Luftaussortierung

Fragen Sie den Hersteller nach seiner Technologie. In den letzten Jahren wurde die Sicherheit des Auswurf- und Sortiersystems durch neue Technologien wesentlich verbessert.

Tablettierwerkzeuge

Zur Herstellung einer Tablette werden tablettenspezifische Werkzeuge mit tablettenspezifischen Dimensionen benötigt. Werkzeuge, insbesondere Stempelwerkzeuge und Matrizen, sind nach DIN ISO 18084 bezüglich der Abmessungen, Toleranzen und Merkmalen genormt. Am Markt existieren verschiedene Hersteller, die diese genormten Werkzeuge in unterschiedlichen Qualitäten anbieten. Maschinenhersteller mit hohem Qualitäts- und Sicherheitsanspruch haben diese Werkzeuge in ihrem Liefersortiment.



Segment mit
Mehrfachstempel

Der Maschinenhersteller argumentiert dabei mit:

...Maschinenkompetenz

Werkzeug und Maschine aus einer Hand geben eine umfassendere Garantie für den optimalen Tablettierungsprozess sowie Output und Qualität der Tablette

...Anwendungskompetenz

Das optimierte Zusammenspiel der Maschine mit dem Werkzeug garantiert beste Tablettenqualität

...Herstellungskompetenz

Der Maschinenhersteller kennt die Einflüsse der Werkzeuge mit dem zu verpressenden Material, der Oberflächengüte, der Polierung und der Präzision auf die Optimierung der Total Cost of Ownership-

...Innovationskompetenz

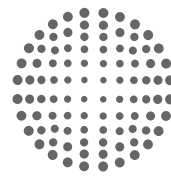
Für spezielle Produktprobleme (z.B. Kleben) hat der Maschinenhersteller spezielle Lösungen entwickelt. Sie garantieren eine hohe Tablettenqualität.

Auch die Tablettierwerkzeuge unterliegen einem Innovationsfortschritt: Heute zum Einsatz kommende Maschinen nutzen die patentierte Segmenttechnologie mit messbarem Zusatznutzen für Kosten und Qualität.

Fragen Sie den Maschinenhersteller nach seinen Werkzeugen. Ein guter Hersteller führt diese mit in seinem Lieferprogramm. Er wird Ihnen die Vorteile zeigen, auch den Nutzen der neuen Segmenttechnologie.

Software (Bedieneroberfläche, Statistik, Electronic Batch Recording, Passwort Zugang)

Eine gute Software unterstützt den Bediener über die grafische Bedieneroberfläche des Terminals im Betrieb und im Fehlerfall durch verständliche Diagnosen. In der Pharmaindustrie erfüllt sie zusätzlich die Anforderungen nach 21CFR Part 11.



Die wichtigsten Funktionen der Software hier gelistet.

- Userverwaltung (Passwortgeschützt)
- Electronic Batch Recording
- Audit Trail (Änderungsprotokollierung)
- Diagnoseprotokollierung
- Bedienerhinweise in Klartext/Landessprache
- Hilfefunktionen kontextsensitiv im Klartext abrufbar
- Datenanbindung an MES über OPC



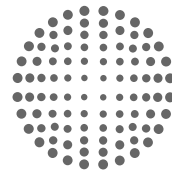
Prozessgrafiken

Fragen Sie nach einer einfachen und intuitiven Bedieneroberfläche, die den Prozess und den Maschinenzustand darstellt. Fragen Sie auch nach Begriffen wie Audit Trail, Batch Recording, User Level Verwaltung und Zugriffsberechtigungen für Bediener.

Expertise des Maschinenherstellers

Die Expertise des Maschinenherstellers kann an vier Kriterien gemessen werden:

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Historie am Markt | = Wissen und Erfahrung |
| 2. Innovationskraft | = geeignete Technologien |
| 3. Anzahl Installationen in Pharma | = Reputation, Pharma-Expertise |
| 4. Vor Ort ansprechbar | = kurze Wege, Technisches Labor, Service |



ZUSAMMENFASSUNG

Der Hersteller und seine Technologien spielen eine wesentliche Rolle in der Tablettenherstellung. Die heute in den Maschinen eingesetzten Innovationen und Technologien sind jeweils Meilensteine, die immer auch nach Anforderungen zur Verbesserung der Tablettenherstellung entstanden.

Wie im anfangs erwähnten Artikel gezeigt, spielt der Bediener und Betreiber der Anlage eine Hauptrolle. Das Verstehen der Zusammenhänge und der Einflüsse für die Herstellung einer guten Tablette sind wichtige Voraussetzungen, Schulungen essentiell.

Ein langjähriger, erfahrener und zuverlässiger Maschinenhersteller wird für seine Maschinen stehen und den Anwender in allen vorgenannten Punkten unterstützen. Hier sind Bedienschulungen ebenso integriert wie Tests mit Produkten in seinem Technischen Labor und Technikum. Gerade dort hat sich Erfahrung von Jahrzehnten angesammelt, die Mitarbeiter dort sind die eigentlichen Experten. Sprechen Sie mit ihnen.

Der Maschinenhersteller kann einen erstklassigen Support leisten und sein Wissen weitergeben. Er bietet Beratung, Service, Werkzeuge und Schulungen an, und das nahe am und beim Anwender.

Auf einen Blick, was ein Maschinenhersteller erfüllen sollte:

- ✓ Er hat Wissen und langjährige Erfahrung mit Tabletten gesammelt
- ✓ Er ist lokal nahe beim Anwender
- ✓ Er ist Technologietreiber und bietet neuste Technologien und Innovationen
- ✓ Er bietet ein Testlabor/Technikum
- ✓ Er hat ein breites Angebot von Service, Tests und Schulungen weltweit
- ✓ Er ist Anbieter von Tablettierwerkzeugen für seine Maschinen
- ✓ Er besitzt einen guten finanziellen Hintergrund
- ✓ Er kann eine große Anzahl von Installationen in der Pharmaindustrie vorweisen.
- ✓ Er ist Partner aller Pharmafirmen weltweit
- ✓ Er ist ein verlässlicher Partner über den gesamten Lebenszyklus einer Maschine
- ✓ Er bietet in einer gesamtwirtschaftlichen Betrachtung (Total Cost of Ownership) messbare und nachhaltige Vorteile.