



Wassergehaltsbestimmung von tablettierte Pharmazeutika

Sophie Müller

Sciospec Scientific Instruments GmbH

Der Wassergehalt von Pharmazeutika ist ein entscheidender Faktor für viele Aspekte in der pharmazeutischen Industrie. Er beeinflusst unter anderem Funktion, Stabilität, Qualität, Haltbarkeit und Lagerfähigkeit der Pharmazeutika. Eine präzise Bestimmung des Feuchtegehalts ist besonders bei biotechnologisch hergestellten tablettierte Pharmazeutika (z.B. Antibiotika) und deren Verpackungsmitteln unerlässlich. Die wichtigsten Anwendungsszenarien für Feuchtegehaltsbestimmung im Pharmabereich aus heutiger Sicht sind:

- Tablettierung von Wirkstoffen
- Wirkstoffentwicklung (Formulierung)
- Produktionsprüfung und inline-Überwachung
- Packaging (Entwicklung sowie Qualitätskontrolle)
- Trockenmittel (Entwicklung sowie Dosierung)
- Qualitätskontrolle von Rohmaterial und Hilfsstoffen (Wareneingangsprüfung)

Gerade beim Übergang aus dem Entwicklungsbereich in die Qualifikation und spätere Produktion kommt es zu schwer handhabbaren Skalierungsproblemen. Die von der US-Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) initiierte Initiative „PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance — Guidance for Industry“ verfolgt das Ziel, mehr Kontrolle und Qualität in der Pharmaproduktherstellung durch gezielte prozessbegleitende Messung von kritischen Parametern zu ermöglichen. Im Sinne der FDA, allgemeiner Qualitätsrichtlinien, GxP-Standards und Zulassungsbestimmungen ist das konsequente Festlegen von prüfbar Zielparametern in der Entwicklung, Nachweise der Einhaltung während der Qualifizierung und prozessnahe Erfassung und Überwachung dieser in der Produktion erwünscht.

Bei der Feuchtegehaltsmessung gibt es hier allerdings noch eine sehr große Lücke. Der Feuchtegehalt ist allgemein als kritischer Parameter zu betrachten, wird aus Ermangelung geeigneter Analysetechnik aber nur stichprobenartig und nicht inline oder nearline erfasst. Auch die durchgängige Rückverfolgbarkeit der Zielparameter von Entwicklung bis zur Produktion ist somit faktisch unmöglich. Da sich Behörden und Normungsausschüsse ebenfalls an den genannten Maßgaben orientieren, birgt dieser Umstand ein nicht unerhebliches Zulassungsrisiko.

Bislang ist das vorherrschende Verfahren für die Feuchtegehaltsmessung die Dynamische Wasserdampfsorption (engl. Dynamic Vapor Sorption, DVS). DVS-Waagen trocknen die Probe unter sehr genau kontrollierbaren Bedingungen, in der Regel in trockenem Stickstoffstrom, und messen die dabei entstehende Massedifferenz mittels hochpräzisen Wägezellen. Die eigentliche Stärke der DVS liegt in der Möglichkeit, nicht nur den Wassergehalt, sondern die spezifischen Wasserdampfsorptions- und -desorptionsisothermen eines Stoffgemisches zu erfassen. Aus diesem Grund ist die DVS in der Pharmabranche der defacto Goldstandard und als Referenzmethode in fast allen Pharmalaboren verfügbar. Das Verfahren wird sehr genau, wenn die Trocknung ausreichend langsam geschieht und die Messwerte gut gemittelt werden können. Abweichungen von gerade einmal 0.05 % des Wassergehalts sind so praktisch erzielbar. Zwar variieren die Messzeiten drastisch mit den Materialeigenschaften, für typische tablettierte pharmazeutische Erzeugnisse betragen die Messzeiten jedoch in der Regel viele Stunden bis mehrere Tage.

Für den Anwendungsfall taugliche und in der Pharmaforschung übliche DVS-Systeme sind zudem sehr groß, mit 70-80 Tausend Euro pro Gerät relativ teuer, ihre Bedienung erfordert hoch qualifiziertes

Personal und eine Skalierung auf viele Kanäle für Batch-weise Chargenprüfungen ist kommerziell unattraktiv. Skalierung hin zu adäquatem Durchsatz für nearline- oder inline-Anwendung birgt derartig hohe technologische und kommerzielle Hürden, dass es in der Praxis faktisch nicht genutzt wird. So bleibt für derartige Systeme nur die Option von seltenen Stichprobenmessungen und entsprechend kleinen Stichprobenmengen.

Als Alternative findet man heute häufig die weit verbreitete Karl-Fischer-Titration. Bei diesem chemischen Analyseverfahren wird die Probe in einem geeigneten Mittel gelöst und mittels Titration das in Lösung befindliche Wasser erfasst. Die Titration nutzt aus, dass Schwefeldioxid und Iod in Anwesenheit von Wasser reagieren, wobei Wasser verbraucht wird. Am Endpunkt der Reaktion kann, aus der bis dahin zugeführten Iod-Menge der initiale Wassergehalt bestimmt werden. Bestimmt wird der Endpunkt wahlweise photometrisch oder amperometrisch und die Titration kann entweder coulometrisch oder volumetrisch erfolgen. Bei tablettierte Pharmazeutika werden typischerweise Genauigkeiten von 0.2-0.5 % erreicht.

Allerdings werden Lösungsmittel als Hilfsstoffe eingesetzt und es fallen zu entsorgende, umweltbelastende Abfallprodukte der Reaktion an. Außerdem sind gerade komplexere Proben häufig nicht ohne weiteres lösbar oder es kommt zu unerwünschten Nebenreaktion. Zwar ist die Titration inklusive Endpunktbestimmung und Offsetabgleichverfahren technisch gut lösbar und es gibt eine Reihe kommerziell verfügbarer Produkte, allerdings erfordern auch diese in der Regel bei tablettierte Proben noch Vorbereitungs-schritte, die an sich nicht kompliziert sind (bspw. Mörsern), aber ein hohes Risiko der Probenverfälschung zu Sorption-/Desorption bergen und eine vollständig automatisierte Anwendung – vor allem in Zusam-

Beispiel mit Skalierung – praktisch nicht sinnvoll umsetzbar machen.

Sowohl für die Karl-Fischer-Titration als auch für DVS stehen auch High-End-Lösungen mit automatischen Probenwechslern zur Verfügung, die allerdings aufgrund sehr langer Messzeiten pro Probe für den Routineeinsatz bei der Produktüberwachung nur selten akzeptabel sind. Beim Vergleichen der etablierten Methoden ist es wichtig zu berücksichtigen, dass die theoretisch erzielbaren Messgenauigkeiten von teilweise bis zu 0.2 % des Wassergehalts im praktischen Einsatz im Pharmabereich aufgrund der komplexen Stoffgemische in der Regel nicht erreichbar sind, bzw. im Fall von DVS nur mit extrem langen Messzeiten von Tagen bis Wochen pro Probe. Andere relevante Methoden der Wassergehaltsbestimmung schneiden im konkreten Anwendungsfall noch schlechter ab – hier sind in der Regel nur Genauigkeiten von 2 % erzielbar.

Gerade die regelmäßige Prüfung des Wassergehalts als kritische Prozessgröße in der pharmazeutischen Produktion bleibt somit praktisch unerreichbar. Während die DVS also als Goldstandard für Referenzmessungen ihren Platz im Labor verdient und Karl-Fischer-Titration in vielen Situationen des Laboralltags das Mittel der Wahl darstellt, braucht es prozesstechnisch besser geeignete alternative Lösungen für eine routinemäßige Erfassung des Wassergehalts in tablettierten Pharmazeutika. Das Ziel ist es, Feuchtemessungen von Pharmazeutika schneller, einfacher und preiswerter zu gestalten, ohne dabei Kompromisse bei der Genauigkeit eingehen zu müssen.

Eine neue Lösung

Aus dieser Motivation heraus entwickelt die Sciospec GmbH ein neuartiges System zur Bestimmung des Feuchtegehalts von Pharmazeutika, das den

Risikofaktor Feuchtigkeit sowohl im pharmakologischen Entwicklungs- als auch im Herstellungsprozess deutlich effizienter messbar machen wird. Basierend auf hochgenauer elektrischer Charakterisierung der Tabletten und einer Referenzierung auf die Sorptionskennlinien, wird die erzielbare Messgenauigkeit hier nur durch die Präzision der zugrundeliegenden Kennlinie eingeschränkt.

Kommt für diese zuvor einmalig pro Tablettentyp eine DVS Messung zum Einsatz, so sind Genauigkeiten mit den dort erzielbaren 0.05 % Wassergehalt realistisch. Im Routineeinsatz sind diese Genauigkeiten dann dank der schnellen elektrischen Methode innerhalb weniger Minuten pro Probe erreichbar. Die Messung erfolgt dabei mit sehr geringem Leistungseintrag, sodass keine chemischen oder physikalischen Veränderungen der Probe auftreten. Sie kann also bei Bedarf nach der Wassergehaltsbestimmung bedenkenlos weiteren Analyseverfahren zugeführt werden. Außerdem sind im Routineeinsatz keinerlei Hilfsstoffe oder Zusatzgerät mehr notwendig, was Betriebskosten und Arbeitsaufwand maßgeblich reduziert und auch ökologisch als Mehrwert zu betrachten ist.

Das kompakte Tischgerät mit seinem konsequent auf Nutzerfreundlichkeit und Fehlerminimierung ausgelegten Bedienkonzept, liefert einen bisher undenkbaren Mix aus Messgeschwindigkeit und Präzision. Während eine Feuchtegehaltsbestimmung mittels einer DVS-Messung oft mehrere Tage dauert, liefert das neue System bereits nach wenigen Minuten verlässliche Ergebnisse. Die Genauigkeit der Messung erreicht trotz der Zeitersparnis die des aktuellen Goldstandards DVS.

Herzstück des Systems ist die mit wenigen Handgriffen entnehmbare Messkammer. Sie bietet eine 10-fach-Probenaufnahme, eine integrierte Referenz-

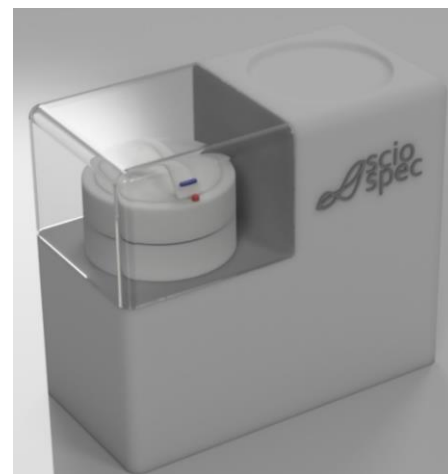


Abb. 1: Tischgerät mit Mehrfachprobenmesskammer zur schnellen und hochpräzisen Wassergehaltsbestimmung von tablettierten Pharmazeutika

renzmessstelle sowie hochpräzise Feuchte- und Temperatursensoren.

Maschinenlesbare Identifizierung aller Komponenten erleichtert die Nachverfolgbarkeit und den GMP konformen Einsatz. Das wohldurchdachte Design und die Kombination von High-Tech-Materialien erlauben eine praktisch vernachlässigbare Beeinflussung der Probenfeuchte im Praxisbetrieb – ohne den Einsatz von Klimakammern oder anderem Großgerät. Die Temperierung der Proben und Kontrolle der Atmosphärenparameter ist Bestandteil der Probenaufnahme.

Hinzu kommt, dass die Kammer für erweiterte Analysen sowie das Aufnehmen von feuchteabhängigen Kompensationsdaten eine direkt integrierte Option zur Feuchteconditionierung bietet. Die Messkammer ist außerdem einfach austauschbar, sodass bei etwaigen Reinigungs- oder Vorbereitungsarbeiten mit mehreren Kammern parallel gearbeitet werden kann und so ein hoher Messdurchsatz am System erzielbar wird.

Tab. 1: Vergleich neue Methode vs. etablierte Verfahren bezogen auf relevanten Anwendungsfall der Wassergehaltsbestimmung an tablettierten Pharmazeutika

	Weitere Methoden	Karl Fischer	DVS	Sciospec
Messgenauigkeit (Wassergehalt)	> 2 %	Bis 0.2 %	Bis 0.005 %	0.05 %
Messzeit pro Probe	Mehrere Stunden	Mehrere Stunden	Tage bis Wochen	2...10 Minuten
Skalierbarkeit zu hohen Kanalanzahlen	Schlecht	Schlecht	Schlecht	Hervorragend
Eignung für Inline/Nearline Integration	Nein	Nein	Nein	Ja
Preis relevanter Systeme	12...55 T€	15...40 T€	65 T€...120 T€	30-35 T€

Schon die Standardmesskammer mit ihren 10 Probenaufnahmen erlaubt so im kontinuierlichen Betrieb Durchsätze, die für viele Routineanwendungsfälle vollkommen ausreichend sind. Aber bei besonders kritischen Prozessen und Produkten sind große Stichprobenmengen und eine noch häufigere Überprüfung indiziert. Skalierbarkeit ist hier essenziell. Der kompakte Formfaktor des Tischgerätes (nur ca. 20 cm x 40 cm Standfläche) und eine intelligente Mehrgeräteverwaltung in der Software erlauben eine flexible Skalierung durch Parallelbetrieb mehrerer Systeme. Für noch höhere Ansprüche ist eine Mehrkammervariante des Systems geplant, die bis zu 5 Messkammern mit je 10 Probestellen in einem 19" Schrankenschub bereitstellt. In einem einzigen 19"-Geräteschrank könnten dann ohne weiteres, bis zu mehreren Hundert Probenmessstellen untergebracht werden. Häufigkeit und Probenanzahl der Messungen können deutlich erhöht werden, sodass Feuchtemessungen auch im produktionsnahen Umfeld und in der Qualitätssicherung Einzug halten können. Sicherheit und Qualität der Produkte können somit nachhaltig verbessert werden.

Sciospec arbeitet für diese Entwicklung eng mit der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG als strategischem Partner zusammen. In der Abteilung Analytical Development wird dort schon seit Jahren an derartigen Verfahren geforscht und die aktuelle Geräteentwicklung hat ihre Wurzeln in eben diesen umfangreichen Vorarbeiten und einem von Boehringer Ingelheim gehaltenen Patent.

Die enge Kooperation bei der Systementwicklung stellt sicher, dass das System nicht nur messtechnisch einwandfrei arbeitet, sondern vor allem den komplexen Bedürfnissen beim Einsatz in Entwicklung, Produktion und Qualitätskontrolle im Pharmabereich gerecht wird. Boehringer Ingelheim unterstützte das Vorhaben schon bei der Anforderungsanalyse und nimmt seither eine entwicklungsbegleitende Evaluation des Systems vor. Bereits im letzten Jahr konnte die Anwendbarkeit des Verfahrens für verschiedene pharmazeutische Produkte bestätigt werden.

Im Sommer 2022 wird das System nun in einer umfassenden Pilotstudie im Produktionsumfeld validiert. Parallel erfolgt die Einführung des Systems im Entwicklungsbereich und die Qualifizierung für die Verwendung im Produktionsbereich bis Mitte 2023 ist geplant. Der Zugang zum System für analytische Labore sowie Pharmahersteller wird bereits Anfang 2023 möglich sein.

Während das System zunächst für tablettierte Produkte etabliert wird, sieht das Gerätekonzept bereits jetzt eine Erweiterung zur Feuchtegehaltsbestimmung von Pulvern vor, die im zeitnah angestrebt ist. Das Verfahren ist potenziell auch für andere Anwendungsfelder interessant, in denen Feuchtegehaltsmessungen eine zentrale Komponente der produktionsnahen Qualitätskontrolle darstellen, z.B. für Rohstoffprüfung, Materialanalytik, Lebensmittelindustrie oder chemische Verfahrenstechnik, sodass eine Einführung in diesen Bereichen ebenfalls zeitnah folgen wird.

Das neuartige System erlaubt erstmals eine kompromisslos genaue und doch effiziente Bestimmung des Wassergehalts in tablettierte Pharmazeutika, ohne dabei drastische Einschnitte in die Prozessgestaltung oder das Projektbudget zu erfordern. Die durchgängige Erfassung und Steuerung dieses enorm bedeutsamen Parameters werden von der Produktentwicklung bis hin zur Produktion möglich. Das System leistet somit einen wichtigen Beitrag bei der Steigerung der Zuverlässigkeit und Qualität von pharmazeutischen Erzeugnissen und zur Verringerung von Prozesskosten und Entwicklungszeiten.



Abb. 2: Messkammer mit 10-fach Probenaufnahme integrierter Temperierung und Überwachung, sowie Option zur Feuchteconditionierung