Was schluckst du?

Einsicht gewinnen ins Innenleben von Tabletten

Die Analytik von Medikamenten muss akkurat und zugleich aufwandsarm sein. Das gilt sowohl für die reguläre Qualitätskontrolle als auch für die Identifizierung potenziell gefährlicher Medikamentenfälschungen. Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist ein nützliches Werkzeug für die pharmazeutische Analytik, das sich insbesondere durch seinen geringen Zeit- und Arbeitsaufwand sowie die Möglichkeit vollautomatischer Online-Analysen auszeichnet. Die zeitgleiche Analyse mehrerer Inhaltsstoffe ist dabei kein Problem. Ein Bericht an zwei Beispielen.

Effizienz durch QbD und PAT

Quality by Design (QbD) und Process Analytical Technology (PAT) sind in den Fokus der U.S. Food and Drug Administration (FDA) gerückt. Das Ziel dieser Ansätze ist die Steigerung der Effizienz in der Entwicklung und Produktion von Medikamenten. QbD bedeutet: Anstelle eines Versuchs- und Irrtumsverfahrens tritt ein Entwurf, der von Beginn an optimal abgestimmt ist auf den späteren Nutzen des Medikaments – sprich auf die Patientenpopulation, die Art der Verabreichung und so weiter. Angestrebt wird eine Produktion, die auf Anhieb das gewünschte Resultat liefert.

Der QbD-Ansatz kommt nicht aus ohne PAT. Die Prozessanalytik dient dem Überwachen der Produktion in Echtzeit – dadurch können im Laufe des Prozesses Anpassungen gemacht werden, um die verlangte Qualität zu erzielen. Zudem hilft sie, Produkt- und Prozessverständnis zu verbessern.

Fünf auf einen Streich

Die NIRS ist das Paradebeispiel der prozessanalytischen Technologien. Zahlreiche Publikationen beschreiben ihre Implementierung in der pharmazeutischen Qualitätskontrolle – vor, während und nach der Produktion. In den Bergen und Tälern von NIR-Spektren ist eine Vielfalt an chemischen und physikalischen Informationen verborgen, die sich mithilfe chemometrischer Methoden filtern und entschlüsseln lässt.

Ein Beispiel, das den aussergewöhnlichen Nutzen der Technik deutlich macht, ist die gleichzeitige Bestimmung der fünf Wirkstoffe Paracetamol, Ascorbinsäure, Dextromethorphanhydrobromid, Koffein und Chlorphenaminmaleat in Tabletten zur Linderung von Grippesymptomen[1]. Die Methode ist validiert gemäss der Richtlinien der ICH (International Conference on Harmonization), der EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) und der PASG (Pharmaceutical Analytical Sciences Group). Sie ist somit vielerorts eine zugelassene Alternative zur aufwendigeren Referenzmethode, die separate Bestimmungen mittels HPLC und Titration vorsieht.

Spektren aufschlüsseln mit Chemometrie

Das Nahinfrarotspektrum der Tabletten unterscheidet sich kaum vom Spektrum des reinen pharmazeutischen Hilfstoffs, Saccharose, denn dieser liegt in wesentlich höherer Konzentration vor als sämtliche Arzneistoffe. Trotzdem verursachen die Arzneistoffe kleine Veränderungen am Spektrum, anhand derer sie mit geeigneten Modellen identifiziert und quantifiziert werden können.

Für die Entwicklung aussagekräftiger Modelle werden geeignete Proben benötigt. Um solche zu identifizieren wird zunächst eine Hauptkomponentenanalyse (*principal component analysis*, kurz PCA) aller Spektren durchgeführt. Dadurch lassen sich die Proben erkennen, die einerseits die grösste spektrale Variabilität aufweisen und andererseits den gesamten Konzentrationsbereich aller Wirkstoffe überspannen.

Mit diesen Proben lassen sich Kalibriermodelle entwickeln, die die NIR-Spektren mit den Wirkstoffkonzentrationen korrelieren, die zuvor mit Referenzmethoden bestimmt wurden. Eine gängige Methode aus der Chemometrie ist die Partial-Least-Squares-Regression (PLS-Regression). Damit wird für jeden Analyten ein Modell entwickelt, das auf das Probenspektrum angewendet seine Konzentration vorhersagt. Die validierte Methode kann dem Anwender viel Zeit und Geld sparen: Sie bietet eine kurze Analysenzeit, benötigt keine Reagenzien und verursacht keinen Abfall.

Original oder Fälschung?

Abgesehen von Routineanalysen des Wirkstoffgehalts kann NIR-Spektroskopie auch verwendet werden, um Medikamente schnell und kostengünstig auf ihre Echtheit zu prüfen. Während Medikamentenfälschungen in den Ländern der ersten Welt nur ein geringfügiges Problem darstellen, sehen sich Behörden sowie Patienten in Entwicklungsländern permanent mit den Gefahren konfrontiert, die von solchen Fälschungen ausgehen.

Die Klassifizierung von Tabletten mit den drei Wirkstoffen Metamizol, Koffein und Orphenadrin mittels NIRS wurde 2013 veröffentlicht[2]. Die Methode ist nicht destruktiv und zudem schnell, was eine grosse Stichprobenmenge zulässt.

Viele Wege führen zum Ziel

Die Autoren der Studie entwickelten die Methode anhand von vier Präparaten unterschiedlicher Hersteller. Eines davon legten sie als Referenz fest und entwickelten dann Modelle für dessen Unterscheidung von den anderen drei Produkten. Dazu verwendeten sie unterschiedliche Algorithmen: SIMCA *(soft independent modeling of class analogies)*, GA-LDA *(genetic algorithm-linear discriminant analysis)* und SPA-LDA *(successive projection algorithm-linear discriminant analysis)*.

Die Modelle: von simpel bis elaboriert

Die Modelle, die mithilfe dieser Algorithmen entstanden, unterscheiden sich stark in ihrer Komplexität: Beim Modellieren mit dem SIMCA-Algorithmus wird der gesamte gemessene Wellenlängenbereich der Spektren verwendet. Dagegen nutzen GA-LDA und SPA-LDA im beschriebenen Beispiel nur 12 bzw. zwei ausgewählte Wellenlängen. In der Studie waren alle Modelle in der Lage, die Präparate zu 100 % korrekt zu klassifizieren. Die letzten beiden Algorithmen bieten den Vorteil einer schnellen und günstigen Modellierung und liefern bei angemessener Validierung zuverlässige Vorhersagen. Die Ergebnisse einer SPA-LDA-Modellierung sind in Abbildung 1 zu sehen.

Wachsende Bedeutung

Die Nahinfrarotspektroskopie gewinnt in der Pharmaindustrie zunehmend an Bedeutung – nicht zuletzt aufgrund der PAT-Initiative der FDA. Heute schon ein etabliertes Werkzeug in der Prozess- und Qualitätskontrolle soll sie künftig der Entwicklung und Produktion von Medikamenten zu erhöhter Effizienz verhelfen. Mithilfe der NIRS und geeigneter Modelle können pharmazeutische Produkte identifiziert und ihre unterschiedlichen Inhaltsstoffe bestimmt werden – egal ob Wirk- oder Hilfsstoffe. Das ermöglicht einerseits eine schnelle und einfache Qualitätskontrolle im Betrieb, andererseits den Nachweis der Echtheit von Präparaten, zum Beispiel am Zoll oder in Apotheken.

Referenzen

[1] Blanco, M. and M. Alcalá (2006) Eu. J. Pharm. Sci. 27, 280–286

[2] Melo, C. A. D. et al. (2013) J. Braz. Chem. Soc. 24(6), 991–997

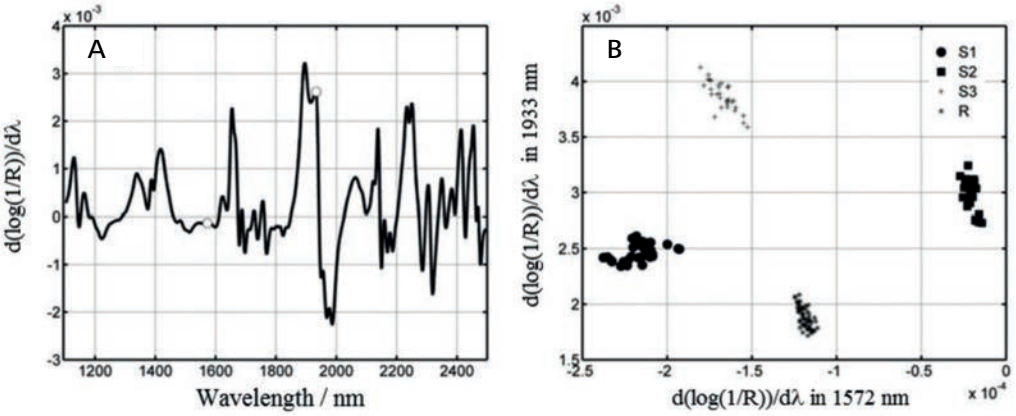

Abbildung 1. Ergebnisse der SPA-LDA-Modellierung. **A** Ableitung des NIR-Spektrums. Die für die Modellierung ausgewählten Wellenlängen (1572 und 1933 nm) sind mit Kreisen markiert. **B** Bivariater Plot von 150 Proben, die anhand des erhaltenen Modells klassifiziert wurden