

Die Charakterisierung von Materialien in der pharmazeutischen Industrie



Im Jahre 2015 beliefen sich die Ausgaben für Forschung und Entwicklung in der Pharmabranche schätzungsweise auf 58 Milliarden US-Dollar, da Unternehmen danach streben, sich einen Wettbewerbsvorteil dadurch zu verschaffen, dass sie neue Arzneimittel so rasch wie möglich auf den Markt bringen.¹

Bei Entwicklungszeiten von 10 bis 15 Jahren unterstützen die Materialwissenschaften pharmazeutischen Unternehmen darin, Aspekte wie Arzneiform und Fertigung, Struktur und Freisetzung, zu charakterisieren, zu standardisieren und zu kontrollieren.

In dem Bemühen, Qualität durch den Prozess selbst voranzutreiben, übernimmt die Pharmabranche zunehmend die Grundsätze des Quality by Design (QbD), ein Bezugsrahmen zur Durchführung von Bewertungen, welcher die Qualität während des gesamten Produktionsprozesses eines jeden neuen Arzneimittels sicherstellt und so Schwankungen reduziert.

Was ist Quality by Design (QbD)?

Die Internationale Harmonisierungskonferenz (ICH) definiert QbD als „einen systematischen Ansatz bei der Entwicklung, der bei vorab festgelegten Zielsetzungen beginnt und der die Bedeutung eines umfassenden Verständnisses des Produktes und des Prozesses sowie der Prozesskontrolle unterstreicht, und der sich auf solide wissenschaftliche Erkenntnisse und auf ein Qualitäts-Risikomanagement stützt.“²

Der Leitfaden zur Prozessvalidierung (PV) der Arznei- und Lebensmittelaufsichtsbehörde der USA, FDA, (3) fügt weitere Empfehlungen hinzu und stellt einen standardisierten und systematischen Ansatz zur Verfügung, der auf Seiten der Kliniker, Verbraucher und Investoren die Vertrauensbildung fördern soll.

Der QbD-Prozess beinhaltet die Etablierung spezifischer kritischer Qualitätsattribute (Critical Quality Attributes, CQAs) für bestimmte Aspekte der Formulierung und der Leistung von Arzneimitteln. Ein CQA kann definiert werden als eine physikalische, chemische, biologische oder mikrobiologische Eigenschaft, die gemessen und innerhalb eines bestimmten Grenzwerts, eines bestimmten Spektrums oder einer bestimmten Verteilung aufrecht erhalten werden kann.

Die Ausarbeitung von CQA liefert die Definition für akzeptable Schwankungen dieser messbaren Merkmale, wie etwa der biologischen, chemischen, mikrobiologischen und physikalischen Aspekte eines Arzneimittels.

Materialanalyseverfahren wie die dynamische Lichtstreuung zur Messung der Partikelgröße, die dynamische Gas-Bildanalyse zur Bestimmung der Form, die Pyknometrie zur Aufzeichnung der Dichte und die Quecksilberintrusion zur Beurteilung der Porosität sind wertvolle Werkzeuge für den Forscher, der danach strebt, CQA auszuarbeiten, die sicherstellen, dass das Arzneimittel akzeptable klinische Standards erreicht.

Wissenschaftler müssen wissen, wie stabil ein Arzneimittel oder eine Formulierung sein kann und wie lange sich diese sicher aufbewahren lässt. Sie müssen wissen, wie lange es dauert, bis der arzneilich wirksame Bestandteil vom Körper resorbiert wird und zu wirken beginnt.

Bei Aufnahme der kommerziellen Herstellung eines Arzneimittels ist es von entscheidender Bedeutung, dass der Fertigungsprozess vereinheitlicht ist und dass jedes Arzneimittel auf die gleiche Weise wirkt. Jede Abweichung bei unterschiedlichen Chargen ist potenziell gefährlich.

Diese detaillierten und präzisen Messungen erlauben es, dass präzise CQA für den arzneilich wirksamen Bestandteil (API) und für den Hilfsstoff (also die nicht wirksame Substanz, die den Wirkstoff transportiert) etabliert werden. Sie sind ein wesentlicher Bestandteil einer umfassenden Unternehmensstrategie und einer Verpflichtung zur Qualitätsverbesserung. Die Übernahme dieses Ansatzes ermöglicht darüber hinaus auch eine rasche Identifizierung der Ursachen etwaiger Probleme oder etwaiger Unstimmigkeiten bei unterschiedlichen Chargen.

Partikelgröße

Punkt Q6A des ICH2 beschreibt die signifikanten Auswirkungen, welche die Partikelgröße auf die Lösungsgeschwindigkeiten, auf die Bioverfügbarkeit und/oder auf die Stabilität haben kann und definiert sie als eine potenziell wichtige Variable. Im Rahmen des CQA-Prozesses ist es für Hersteller wichtig, in Erfahrung zu bringen, ob und wie sich die Partikelgröße auf die Leistung auswirkt.

Der NanoPlus DLS nutzt die dynamische Lichtstreuung und die Photonenkorrelationspektroskopie zur Messung der Partikelgröße. Die Partikelgröße von in Flüssigkeit suspendierten Proben wird im Bereich von 0,1 nm bis 12,3 µm gemessen, mit Proben-Suspensionskonzentrationen von 0,00001 % bis 40 %, was die Durchführung detaillierter und präziser Messungen erlaubt.

Der NanoPlus HD misst das Zeta-Potenzial einer Probe mittels Mess-Scans an mehreren Punkten zur Bestimmung des isoelektrischen Punkts, der Rezepturkonstanz und der

Gleichförmigkeit im kolloidalen System. Das FST-Verfahren des Geräts nutzt das Prinzip der Vorwärtsstreuung durch eine transparente Elektrode – für hoch präzise Ergebnisse in verdünnten oder konzentrierten Suspensionen. Das Gerät deckt einen Zeta-Potenzial-Bereich von -500 mV bis +500 mV bei Konzentrationen von 0,001 % bis 40 % ab.

Partikelform

Die Messung der Partikelgröße allein ist bei der Bestimmung feiner Unterschiede bei der Partikelgröße und der Partikelform nicht immer effektiv. Unterschiede, wie etwa die Partikelglätte oder das Seitenverhältnis, wirken sich unter Umständen nicht auf den äquivalenten Kreisdurchmesser aus, wie er von herkömmlichen Partikelgrößenanalysensystemen erfasst wird.

Diese feinen Unterschiede können bei der Umrechnung in den äquivalenten Kreisdurchmesser verloren gehen. Die Partikelformen dieser Komponenten können Auswirkungen auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften, auf die Bioverfügbarkeit und auf andere pharmakokinetische Systeme des Endprodukts haben.

Der Particle Insight ist ein dynamisches Bildanalysegerät, das bis zu 28 unterschiedliche Formparameter in Echtzeit für Proben in wässriger oder organischer Lösung in einem Partikelbereich von 3 µm bis zu 300 µm analysieren und dokumentieren kann.

Porosität

Die Eigenschaften einer Tablette werden beinahe gänzlich vom Verdichtungsverhalten der Hilfsstoffkomponenten während der Kompression bestimmt. Die Neigung zum Auseinanderbrechen (Bröckeligkeit), die Festigkeit und die Neigung zum Zerfallen sind

alles entscheidende Attribute, die es zu kontrollieren gilt. Die Porosität ist darüber hinaus auch intrinsisch mit dem Freisetzungsprofil einer Substanz verknüpft.

Der AutoPore V nutzt das Prinzip der Quecksilberintrusion, um die Porosität einer Tablette zu messen. Er ist in der Lage, eine breitere Porengrößenverteilung zwischen 0,003 und 1100 Mikrometern zu bestimmen. Die Prozessparameter und die Qualitätsattribute können für die Porosität

abgeleitet werden, mit dem Äquivalent einer Abweichung von weniger als 0,1 Mikrolitern Quecksilber. Dank der exakten Kalibrierung des AutoPore Porosimeters ist das Gerät in der Lage, einen Zieldruck im Bereich von bis zu 0,5 % (oder weniger) zu erreichen, was die Festlegung eines verlässlichen und quantifizierbaren CQA ermöglicht.

Dichte

Pharmazeutische Tabletten werden auf dem Wege der Walzenkompaktierung hergestellt, einem mechanisierten Verfahren, bei dem Pulver zu einer festen Masse (Tablette) verdichtet werden. Die Entwicklung dichtebezogener CQA ist nur durch die Kenntnis des Skelettvolumens und der echten/scheinbaren Dichte einer Substanz möglich.

Der AccuPyc II nutzt die Gasdichtepyknometrie, um die Gesamtdichte zu berechnen. Dabei füllt ein inertes Gas (Helium) die Probenkammer im Gerät aus. Dieses Gas entweicht dann in eine zweite Kammer, was es dem Gerät ermöglicht, das Volumen der Festphase der Probe zu berechnen.

Der AccuPyc II arbeitet in Kombination mit dem GeoPyc 1365 Rohdichte- und Klopfichte-Analysegerät. Der GeoPyc setzt ein einzigartiges Verdrängungsmessverfahren ein, das mit Dry Flo arbeitet, einer Quasi-Flüssigkeit, die sich aus kleinen, starren Kügelchen zusammensetzt.

Durch die Kombination dieser beiden Messungen kann der Bediener rasch und einfach die Skelettdichte, die Rohdichte, das Gesamtporenvolumen, die prozentuale Porosität sowie das Volumen der geschlossenen Zellporen von Tabletten bestimmen, die unter unterschiedlichen Komprimierungsbedingungen hergestellt wurden.

Diese Messungen können herangezogen werden, um den Feststoffanteil als einen CQA-Kontrollparameter zu bestimmen, der die optimalen Einstellungen des Walzenkompaktierers für Geschwindigkeit, Verdichtung und Eingangswinkel definiert.

Literatur

1. <http://phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-profile.pdf>
2. ICH, Q8(R2) Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development [http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf)
3. Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf FDA, Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices, Revision 1 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070336.pdf>