

Knapp eine Millionen für Tabletten im Stresstest – wie stabil sind Medikamente?

Nichts auf der Welt ist von Ewigkeit, auch Medikamente büßen mit der Zeit ihre Wirkung ein. Zudem hat die Pharmaindustrie erkannt, dass einzelne Komponenten einer Arznei durchaus mit der handelsüblichen Verpackung chemisch in Wechselwirkung treten können. Gängige Stabilitätstests erweisen sich als zu wenig aussagekräftig. Das Leibniz-Institut für Katalyse (LIKAT) in Rostock erhielt den Zuschlag für ein Projekt, das chemische „Zersetzungsprofile“ in Tabletten erkundet und arbeitet zukünftig an einem Vorhersagemodell für die Langzeit-Stabilität von Pharmaka. Das Projekt wird in den nächsten drei Jahren mit einem Volumen von knapp einer Millionen Euro von der Leibniz-Gemeinschaft gefördert.

Bis ein Medikament den Weg zum Patienten findet, ist es in jahrelanger Forschung entwickelt und auf Wirkung und Nebenwirkung genauestens geprüft worden. Hat es alle Tests bestanden, gelangt es als Tablette oder Granulat in Blister, Kapseln, Döschen – und damit gewissermaßen in eine Blackbox. Denn die Hersteller geben zwar eine Haltbarkeitsdauer an, doch es ist nicht ausgeschlossen, dass die Verpackung mit der Arznei oder Komponenten davon in Wechselwirkung tritt.

Harmlos, doch nicht unbedingt neutral

Ein Beispiel ist Lactose, Milchzucker, der im Medikament oft als Füllstoff dient. „Lactose verhält sich keineswegs nur chemisch neutral in ihrem Umfeld“, sagt Dr. Norbert Handler, Geschäftsführer der Pharma-Consultingfirma RD&C in Wien, die Pharmaproduzenten in Sachen Stabilität und Reinheit von Wirkstoffen berät. Nun ist Milchzucker ein harmloser Stoff, wie alle anderen Arznei-Komponenten auch – von der gewünschten pharmazeutischen Wirkung einmal abgesehen. Dennoch interessieren sich Industrie und Zulassungsbehörden zunehmend für die Frage: Was geschieht mit einem Pharmaprodukt in der Verpackung? Wie wirken sich etwa wechselnde Temperaturen und Licht sowie die Lagerzeit auf seine Stabilität aus?

Um das zu erkunden, kann man die Medikamentenpackung drei, vier Jahre sozusagen auf die sonnige Fensterbank legen und immer mal nachschauen, was mit der Arznei passiert. Es gibt allerdings einen eleganteren Weg, und zwar die Zersetzungserscheinungen zu beschleunigen, um die einzelnen Phasen gezielt untersuchen zu können. In der Chemie gelingt das mit Katalysatoren.

Modell für Zersetzungsprofile

Die Gruppe um Dr. Torsten Beweries und Prof. Detlef Heller in Rostock staunte nicht schlecht, als die Firma RD&C sich mit diesem Ansinnen an das LIKAT, das Leibniz-Institut für Katalyse, wandte. RD&C entwickelte zunächst ein Grundkonzept, mit dem sich Zersetzungsprofile von Arzneimitteln schnell und zuverlässig abbilden lassen. Das LIKAT erforscht Katalysatoren, mit denen sich unentbehrliche Dinge für Industrie und Alltag umweltschonender als bisher herstellen und auch völlig neue Wege, etwa der grünen Chemie, beschreiten lassen. „Uns mit der Katalyse von Zerfallsprozessen in Pharmaka zu befassen, fühlte sich zunächst seltsam an“, sagt Torsten Beweries. „Wir sind ja keine Pharmazeuten.“

Natürlich reizt es den Chemiker und sein Team ein Modell zu entwickeln, mit dem sich künftig die

Langzeit-Stabilität unterschiedlicher Substanzen vorhersagen lässt: „Das heißt, spontane Prozesse, die Jahre brauchen, auf vielleicht eine halbe Stunde zu verkürzen. Und dafür auch entsprechende experimentelle Tools für die Arzneimittelentwicklung bereitzustellen.“ Und das Institut verfügt, das wissen auch die Kollegen von RD&C, über erstklassige Expertisen.

Titandioxid und Photokatalyse

Es gibt übrigens durchaus Parallelen zwischen der Pharma- und der Katalyseentwicklung, sagt Torsten Beweries. „Tabletten enthalten oft Titandioxid als Matrix und Hilfsstoff. Und das verwenden wir häufig in Katalysatoren.“ Wie die Lactose ist Titandioxid „an sich“ eine stabile Substanz. Doch unter bestimmten Konstellationen kann es eben auch Nachbarn zu chemischen Reaktionen anregen. Zudem gibt es am LIKAT u.a. in der Gruppe um Prof. Dr. Jennifer Strunk reiche Erfahrungen in der Photokatalyse, einem vergleichsweise neuen Zweig der Katalysforschung. Im Chemieunterricht lernten wir noch, dass man Wärme zuführen muss, damit Ausgangsstoffe miteinander reagieren. In Rostock gelingt es Forschern Reaktionen photochemisch anzuregen. „Wenn sich herausstellen sollte, dass bestimmte Pharmaprodukte tatsächlich an Stabilität verlieren, dann wird das auch am Einfluss von Licht liegen“, vermutet Torsten Beweries. Und am LIKAT weiß man bestens darüber Bescheid, welche Substanzen, ja sogar einzelne Moleküle, auf die unterschiedlichen Spektren von Strahlung reagieren.

Blick auf die Ebene der Moleküle

Vor allem ist es reizvoll für das LIKAT, solche Vorgänge grundsätzlich zu erkunden. So kann man zum Beispiel mit Hilfe einer speziellen Infrarotspektroskopie bis in die molekulare Ebene hinab verfolgen, welche funktionellen Gruppen des Wirkstoffs mit den anderen Bestandteilen wechselwirken und durch Medien verändert werden, also durch die Verpackung, durch Licht oder Luft, die Wasser und CO₂ enthält.

Solche Analysemethoden sind in der organischen Chemie, wie sie in der Pharmaentwicklung betrieben wird, gänzlich unüblich. Insofern beschreitet dieses Projekt Neuland. Es wird im Rahmen des Wettbewerbs der Leibniz-Gemeinschaft gefördert. Für die „kooperative Exzellenz“, wie von der Förderrichtlinie vorgeschrieben, holten die Rostocker neben drei weiteren Gruppen am LIKAT auch zwei externe Partner mit ins Boot: Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe, eine Pharmazeutin von der Universität Würzburg, und Prof. Dr. Carsten Bolm (Organische Chemie) von der RWTH Aachen. Das Projekt läuft ab Januar 2019 für drei Jahre und wird mit knapp einer Million Euro gefördert. Ziel ist ein Vorhersageinstrument, mit dem Hersteller eine präzise Aussage über die Langzeit-Stabilität ihrer Pharmaka treffen können.