

# **Diodenlaser-basierte Terahertz- und Ramanspektroskopie für die pharmazeutische Qualitätskontrolle**

**Dipl.-Ing. Hendrik Jähme**

Die patientenspezifische Verblisterung von Medikamenten stellt einen wichtigen Beitrag zur sicheren Versorgung von chronisch kranken Patienten dar. Hierbei werden Tabletten entsprechend der ärztlichen Verordnung in einzelnen Tüten verpackt. Der maschinelle Prozess weist durch eine abschließende automatisierte Kontrolle deutlich geringere Fehlerraten auf als eine manuelle Verblisterung. Die aktuell verwendeten Kontrollsysteme führen eine optische Überprüfung durch, die nicht spezifisch für die medizinische Funktion eines Medikaments ist. Da es eine Vielzahl optisch sehr ähnlicher Medikamente gibt, ist in manchen Fällen bei herkömmlichen Verfahrensweisen eine individuelle Nachkontrolle notwendig. An ihrer Stelle kann eine Verifizierung durch spektroskopische Methoden die Fehlerquote des Systems deutlich verringern.

Hierzu werden Systeme verwendet, die durch THz- und Ramanspektroskopie Informationen erzeugen, welche aufgrund von Molekülschwingungen der pharmazeutischen Bestandteile der Medikamente entstehen und eine Unterscheidung von ähnlichen Tabletten ermöglichen. Der Analyseprozess muss unter dem Gesichtspunkt des industriellen Einsatzes robust und schnell durchführbar sein.

Das zur THz-Spektroskopie vorgestellte Konzept basiert auf schnell durchstimmbaren 2-Farben-Lasern, die eine Schwebung im THz-Bereich aufweisen und über photoleitende Antennen THz-Strahlung erzeugen und detektieren. Als Grundlage hierzu wird ein schnell schaltender optoelektronischer Modulator vorgestellt, welcher die Laseremission vorgeben kann und somit das schnelle Ansprechen bestimmter Absorptionsbanden des Medikaments ermöglichen soll. Diese Modulatoren wurden in Duisburg speziell zur Integration in Laserresonatoren hergestellt. Durch die grobe Rasterung dieser Bauelemente ist die Frequenzabtastung des Gesamtsystems für die Spektroskopie zu gering. Ein alternativer Ansatz mit einem Mikrospiegelarray ermöglicht eine deutlich feinere Abtastung, führt aber aufgrund von Problemen mit den photoleitenden Antennen nicht zum Ziel. Die spektroskopische Untersuchung im Frequenzbereich bis 1 THz mit einem kommerziellen System zeigt, dass die messbare Absorption und die Reproduzierbarkeit der Messung für den industriellen Einsatz nicht ausreichen.

Kompakte Ramanspektrometer erlauben schnelle Messungen und sind kommerziell verfügbar. Drei verschiedene Systeme werden auf deren Eignung für die Spektroskopie von Medikamenten hin untersucht. Als Testgruppe dienen verschiedene optisch ähnliche Kapseln und Tabletten. Die aufgenommenen Spektren weisen spezifische Banden für fast alle untersuchten Medikamente auf.

Da eine maschinelle Differenzierung der Medikamente im laufenden Kontrollprozess das Ziel ist, muss eine rechnergestützte Klassifizierung durchgeführt werden. Hierfür ist eine Fluoreszenzunterdrückung notwendig, welche den niederfrequenten Hintergrund aus den aufgezeichneten Spektren filtert. Für eine effiziente Klassifizierung wird mittels Hauptkomponentenanalyse eine Reduktion der Dimension des Datensatzes durchgeführt.

Zur Klassifizierung der Medikamente wird eine Support Vector Machine genutzt, welche mit einem Referenzdatensatz angelernet wird. Die anschließende Klassifizierung von unabhängig davon aufgenommenen Testmessungen kann mit großer Sicherheit durchgeführt werden. 90% der Medikamente des Testdatensatzes werden ohne Fehler korrekt zugeordnet. Lediglich zwei mit Flüssigkeit gefüllte Kapseln sind aufgrund ihres geringen Wirkstoffgehalts und der schwachen Streuung nicht hinreichend zu unterscheiden.

Es kann erfolgreich eine automatisierte Differenzierung zwischen ähnlich aussehenden Medikamenten durchgeführt werden. Das verwendete System ist kompakt, günstig und schnell genug, um in naher Zukunft in der Industrie eingesetzt werden zu können.