



● **ALPHA** Kompaktes FT-MIR-Spektrometer zur Identitätsprüfung gemäß Ph. Eur. Kapitel 2.2.24

Die aktuelle Apothekenbetriebsordnung fordert unter §2a ein Qualitätsmanagementsystem, das den Apothekenleiter verpflichtet sicherzustellen, "dass die Arzneimittel nach Stand von Wissenschaft und Technik hergestellt, geprüft und gelagert werden und dass Verwechslungen vermieden werden."

Das FT-MIR Spektrometer ALPHA hilft diese Anforderungen der Prüfung zu erfüllen und Verwechslungen zu vermeiden. Das Gerät ist sehr einfach zu bedienen und benötigt zudem keine Reagenzien.

In den allgemeinen Vorschriften zur Herstellung und Prüfung der Apothekenbetriebsordnung wird unter §6 weiterhin gefordert, dass in der Apotheke hergestellte Arzneimittel "nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln" zu prüfen sind und mindestens die Identität festzustellen ist. Dies gilt auch für Ausgangsstoffe nach §11. Die Identitätsprüfungen sind bis auf wenige Ausnahmen in den Monographien des Europäischen und Deutschen Arzneibuchs geregelt. Bei fast allen apothekenrelevanten Stoffen wird im Europäischen Arzneibuch die Prüfung der Identität nach Kapitel 2.2.24 genannt, der Prüfung mit Hilfe der Infrarotspektroskopie im Mittleren Infrarot (MIR).

Eine Prüfung mit Methoden, die nicht in den jeweiligen Monographien genannt sind, wie z. B. der Nahinfrarot (NIR)-Spektroskopie, ist laut §6 nur zulässig „unter der Voraussetzung, dass die gleichen Ergebnisse wie mit den beschriebenen Methoden und Geräten erzielt werden“. Dies bedeutet beispielsweise, dass erst mit der Messung und Auswertung eines MIR-Spektrums das Ergebnis der Identitätsprüfung mit NIR bestätigt und dokumentiert werden muss, bevor diese Untersuchung dann immer nur mit NIR durchgeführt werden kann.



Abb. 1: Aufbringung der Probe auf dem Diamant ATR-Kristall zur Vermessung mit dem FT-MIR Spektrometer ALPHA.

ALPHA FT-MIR-Spektrometer: Messprinzip

In der MIR-Spektroskopie hat sich die abgeschwächte Totalreflexion (ATR) als Messtechnik bewährt. Sie ist wie die klassischen Messtechniken Transmission und diffuse Reflexion durch das Europäische Arzneibuch anerkannt. Im Vergleich mit diesen zeichnet sich die ATR-Technik durch die einfachste Vorgehensweise bei Probenvorbereitung und Messung aus und ermöglicht somit die kürzesten Analysenzeiten.

Sowohl Feststoffe, Pasten, Cremes als auch Flüssigkeiten und Öle werden ohne weitere Probenvorbereitung direkt auf den ATR-Kristall aufgebracht bzw. mit einem Stempel angepresst und gemessen (Abb.1). Hierfür sind bereits sehr kleine Probenmengen ausreichend, wie z. B. eine Spatelspitze Pulver oder wenige Tropfen Flüssigkeit, wodurch der Verbrauch an Referenzsubstanzen deutlich gesenkt werden kann. Der zur Vermessung von Flüssigkeiten im NIR verwendete, reflektierende Stempel wird bei

der ATR-Technik nicht benötigt so dass dessen Reinigung nach der Messung entfällt.

Das ALPHA verfügt über einen Diamant als ATR-Kristall, der fest in einer Keramikfassung eingelötet ist. Dieser Aufbau bedingt eine hohe chemische und mechanische Robustheit. Der ATR-Kristall wird nach jeder Messung mit einem Labortuch gereinigt. Bei sehr fetthaltigen Proben wird dieses dazu mit Isopropanol getränkt.

Identitätsprüfung: Auswertung der MIR-Spektren

Um der Anforderung aus §2a der Apothekenbetriebsordnung zu entsprechen und Verwechslungen eindeutig auszuschließen, wird in der OPUS Mess- und Auswertesoftware des ALPHA der zu prüfende Arzneistoff mit allen verfügbaren Arzneistoffen der hinterlegten Referenzbibliothek verglichen. Dies ist ein entscheidender Unterschied zu der gängigen Datenauswertung bei NIR-Geräten, die ebenfalls für Apotheken angeboten werden. Die Trennschärfe von NIR-Spektren reicht nicht aus um mit der gesamten Datenbank verglichen zu werden. Die Auswertung erfolgt somit über sogenannte chemometrische Verfahren. Die Vielzahl der dabei zugrunde liegenden mathematischen Methoden benötigt allerdings ein fundiertes Hintergrundwissen. Dies hat zur Folge, dass eine Erweiterung mit eigenen spektralen Daten nicht einfach vom Anwender selbst durchgeführt werden kann.

Bei der Substanzidentifikation mit dem ALPHA wird das gemessene Spektrum hingegen mit den Spektren von allen hinterlegten Referenzsubstanzen verglichen. Der Ergebnisreport zeigt das Probenspektrum zusammen mit

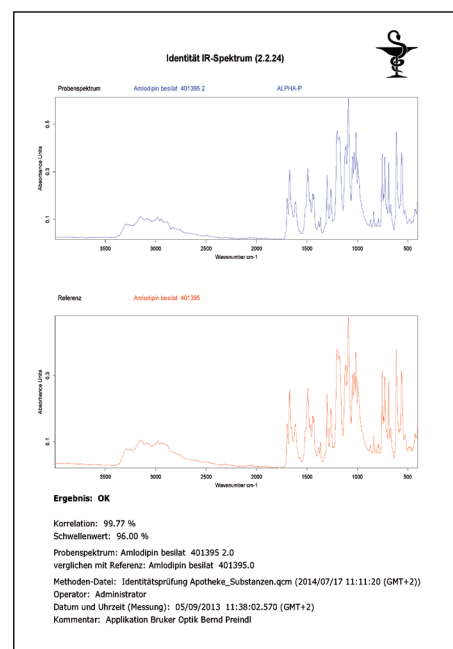
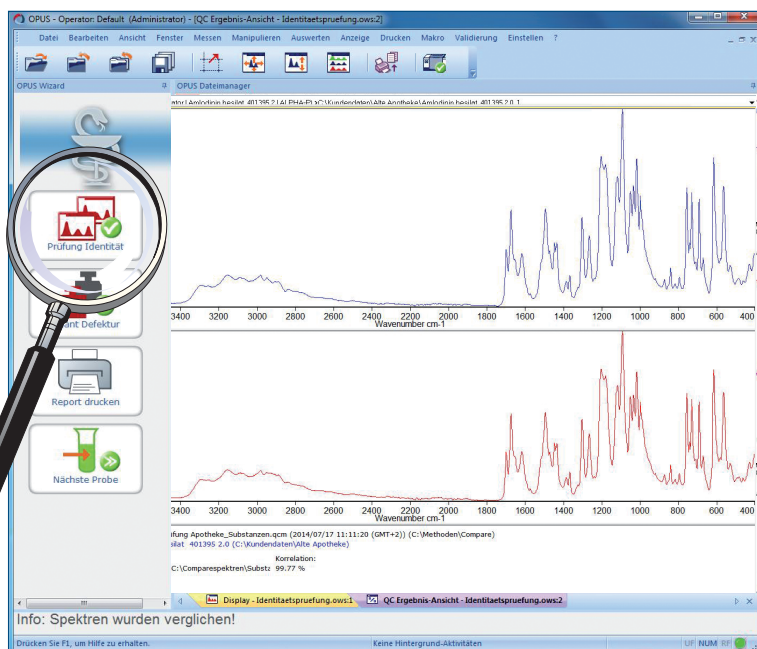


Abb. 2: Ergebnisdarstellung der Identitätsprüfung gemäß Ph. Eur. Kapitel 2.2.24. Links die Ergebnisansicht auf dem Bildschirm, rechts der digitale Ergebnisreport.

● ALPHA FT-IR Spektrometer

dem am besten übereinstimmenden Referenzspektrum und dem ermittelten Prozentwert (Abb.2).

Optional können auch die nächstbesten Treffer dargestellt werden, so dass sich eindeutig feststellen lässt, wie sich die Probe gegenüber den anderen Stoffen in der Datenbank abgrenzt.

Die Ergebnisdarstellung ermöglicht einen visuellen Vergleich des spektralen Musters von Proben- und Referenzspektralen, so dass auch spektroskopisch unerfahrene Anwender das errechnete Ergebnis leicht nachvollziehen können.

Spektralen-Datenbank und Software

Das ALPHA ist ein integriertes Spektrometersystem, das die Spektren-Datenbank und die zugehörige Auswertemethode bereits enthält. Die Datenbank kann vom Anwender selbstständig und auf sehr einfache Weise mit eigenen Spektren erweitert werden. Somit fallen keine zusätzlichen Kosten für Software und Referenzdaten an.

Neben der klassischen Identitätsprüfung erlaubt die MIR-Spektroskopie auch die Identifizierung einer unbekannt Probe wie z.B. der in einem Produkt gefundenen Kontamination oder einer nicht ordnungsgemäß etikettierten Substanz. Durch einen automatischen Vergleich des Probenspektrums mit einer Spektrenbibliothek können übereinstimmende Referenzspektren gefunden und damit die wahre Identität der Probe bestimmt werden.

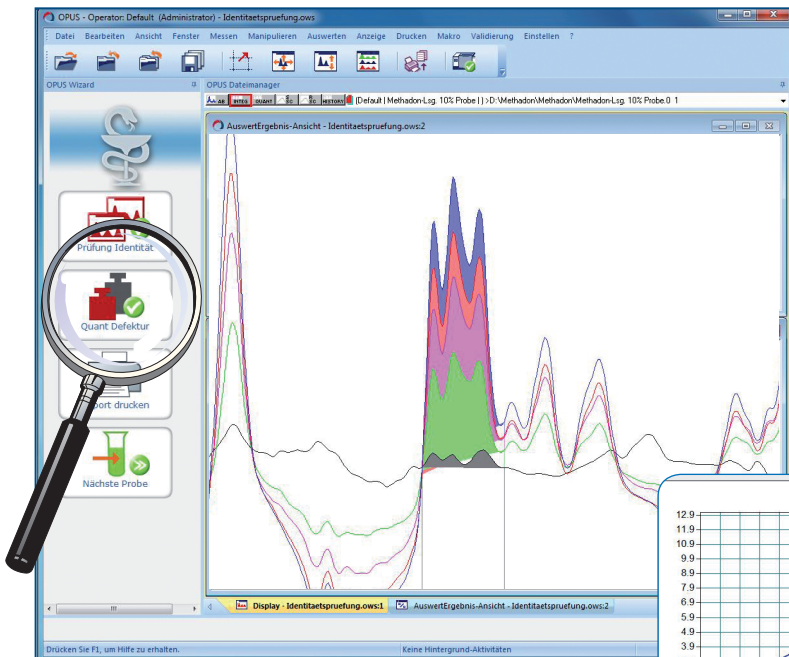


Abb. 3: Quantifizierung von Methadon in Wasser im Konzentrationsbereich 1 - 12%. Die Kalibration beruht auf der Integration einer Bande des Methadonspektrums.

Quantitative Bestimmung

Die Apothekenbetriebsordnung sieht auch für die Defekturen eine Prüfung vor. Die MIR-Spektroskopie ist sehr geeignet diese Anforderung zu erfüllen, da das Spektrum eine quantitative Analyse nach dem physikalischen Gesetz von Lambert-Beer ermöglicht.

Die Konzentration der Hauptbestandteile wird dabei nach Kalibration über die Flächen charakteristischer Absorptionsbanden bestimmt (Abb. 3). Die Kalibrierungserstellung ist in der Gerätesoftware enthalten und von dem Anwender leicht durchführbar.

Zur Erfassung von Bestandteilen ab einer Konzentration von ca. 1% in Salben und Lösungen lässt sich das ALPHA um ein ATR-Multireflexionsmodul erweitern (Abb. 4).

Überprüfung des ALPHA MIR-Spektrometers

Die Funktion des ALPHA FT-MIR Spektrometers wird über automatisch ablaufende Gerätetests geprüft, deren Ergebnis anschließend in einem Report gespeichert wird. Dabei erfolgt die Prüfung der Wellenzahlgenauigkeit mit Hilfe eines im Gerät eingebauten, nach NIST zertifizierten Polystyrol-Standards (BRM1921) gemäß der Vorschrift im Europäischen Arzneibuch Kapitel 2.2.24.

Auf diese Weise wird die unter §2a der Apothekenbetriebsordnung geforderte Selbstinspektion und Dokumentation durch das Gerät automatisch durchgeführt (Abb. 4).

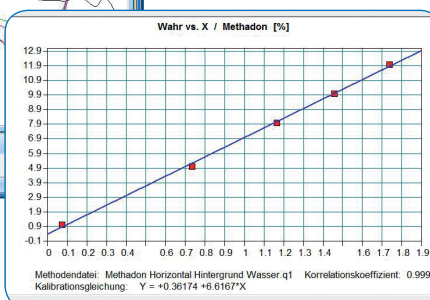
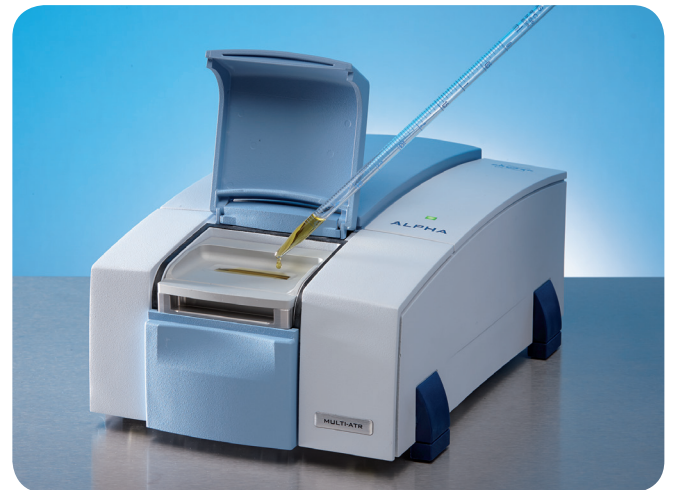


Abb. 4: Das ATR-Multireflexionsmodul erlaubt die Erfassung von Konzentrationen um ca. 1%.



Abb. 5: Automatisch erstellte Dokumentation des ALPHA Gerätetests gemäß der Vorschrift des Ph. Eur. Kapitel 2.2.24.

Einsatz des ALPHA Spektrometers in mehreren Apotheken

Die aktuelle Apothekenbetriebsordnung schreibt vor, dass in jeder Apotheke mindestens die Identität von Ausgangsstoffen festzustellen ist; eine zentral in der Hauptapotheke durchgeführte Identitätsprüfung für verschiedene Filialapotheken ist nicht zulässig.

Das ALPHA ist sehr kompakt und robust, so dass es für die erforderlichen Identitätsprüfungen sehr leicht von einer in eine andere Apotheke transportiert werden kann. Nach dem Anschalten des Gerätes dauert es etwa 15 Minuten bis die Betriebsbereitschaft erreicht und der automatische Gerätetest durchgeführt ist.

Betriebskosten und Garantie

Das ALPHA ist für eine langjährige Nutzung mit geringen Betriebskosten ausgelegt. Die garantierte Lebensdauer der zentralen Spektrometer-Komponenten Interferometer, Laser und ATR-Einheit beträgt 10 Jahre. Seine Infra-

rotquelle stellt eine garantierte Betriebsdauer von 5 Jahren sicher und lässt sich nach deren Ende leicht vom Nutzer selbst wechseln.

Abgerundet durch den geringen Energiebedarf stellen diese Merkmale sicher, dass keine unerwarteten Folgekosten entstehen.

Resümee

Mit dem ALPHA-MIR Spektrometer können Arzneibuch-konforme Identitätsprüfungen für fast alle apotheken-relevanten Stoffe durchgeführt werden. Die verwendete ATR-Messtechnik ist sehr einfach, schnell und komfortabel. Sie erfordert zudem keine Probenvorbereitung oder Prüfreagenzien. Sowohl Feststoffe, Flüssigkeiten, Öle als auch Pasten und Cremes können in sehr kleiner Menge direkt auf den Diamant ATR-Kristall aufgebracht und gemessen werden. Um Verwechslungen zu vermeiden, wird bei der Auswertung das gemessene Spektrum generell mit der gesamten Referenzdatenbank und nicht nur mit dem Spektrum einer Substanz abgeglichen. Eine umfassende Datenbank ist beim Systemkauf enthalten und kann vom Anwender selbstständig und jederzeit erweitert werden.

Das ALPHA kann über die Identitätsprüfungen hinaus auch für die Identifizierung unbekannter Proben und die quantitative Bestimmung von Hauptbestandteilen einer Defekture eingesetzt werden.

Die verwendeten Technologien sind durch eines oder mehrere der folgenden Patente geschützt: DE 102004025448; DE 19940981; US 5923422; DE 19704598

Bruker Optics ist ISO 9001 zertifiziert.

Laserklasse 1

www.bruker.de/optik

● **Bruker Optik GmbH**

Ettlingen · Germany
 Phone +49 (7243) 504-2000
 Fax +49 (7243) 504-2050
 info@brukeroptics.de

Bruker Optics Inc.

Billerica, MA · USA
 Phone +1 (978) 439-9899
 Fax +1 (978) 663-9177
 info@brukeroptics.com

Bruker Hong Kong Ltd.

Hong Kong
 Phone +852 2796-6100
 Fax +852 2796-6109
 hk@brukeroptics.com.hk