

# Pimp your Labor NIRS für Apotheken

powered by HiperScan

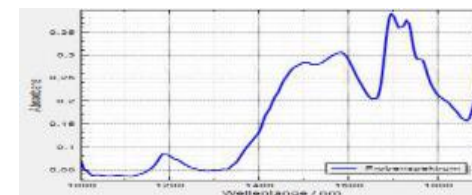
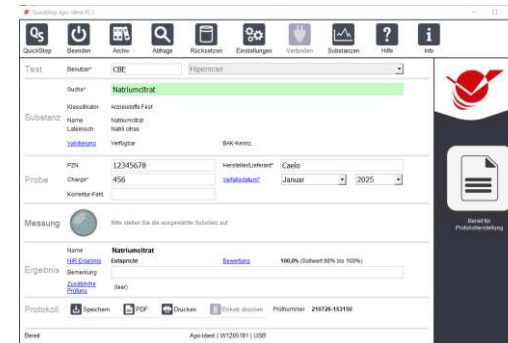
9. Juni 2022

- NIR = Nahinfrarot-Spektroskopie
- zerstörungsfreie Prüfmethode
- Identifizierung von organischen Arzneistoffen
  - Stoffe müssen Schwingungsbanden im Bereich des nahinfraroten Lichts aufweisen
- Anorganische Stoffe können nicht mit NIR- Spektroskopie geprüft werden
- Spektralbereich: 750-2500 nm
- Referenzdatenbank mittels Chemometrie (statistische Auswertung)

# Arbeitsweise des NIR-Analysesystems

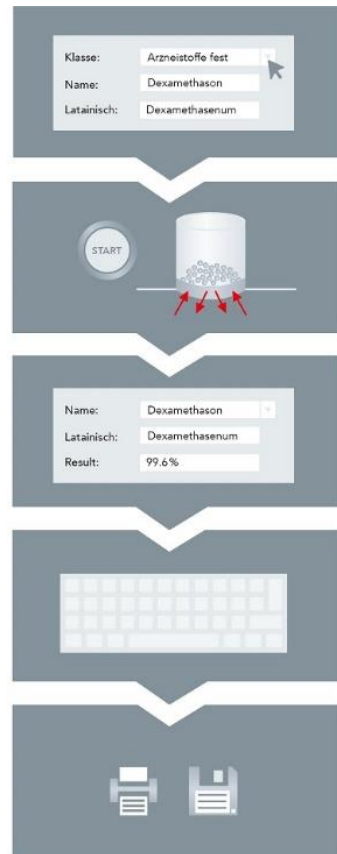
Apo-Ident besteht aus 3 Komponenten:

- NIR-Analysegerät mit Spektrometer
  - beleuchtet die Probe
  - misst reflektiertes Licht der Probe
- Spektroskopiesoftware
  - bewertet Absorbanzspektrum
- Auswertungssoftware und Referenzdatenbank
  - Auswertung der Spektren



# Messablauf mit Apo-Ident

## In 5 Schritten zum Ergebnis



1. Auswahl der Substanz

2. Start der Messung

3. Ergebnisanzeige

4. Angaben zur Messung

5. Prüfprotokoll speichern/drucken

# Messmethoden

## ■ Diffuse Reflektion

- Pulver streuen das Licht zurück



## ■ Transflexion

- klare Flüssigkeiten reflektieren nicht
- Flüssigkeiten und halbfeste Proben werden mit Stempel vermessen
- Stempel mit rauer Oberfläche wirft transmittiertes Licht zurück



## Ausgabe des Ergebnisses

- Eindeutiges Ergebnis „entspricht“
- Mehrdeutiges Ergebnis „ist eine Substanz von mehreren einer Gruppe“- für eine eindeutige Identifizierung müssen ergänzende Prüfungen vorgenommen und dokumentiert werden
- ✗ Die Probe konnte nicht identifiziert werden

# Prüfprotokoll zur Feststellung der Identität von Ausgangsstoffen (§§ 6,11 ApBetrO)

## Beispiel eines Prüfprotokolls

### NIR Messprotokoll

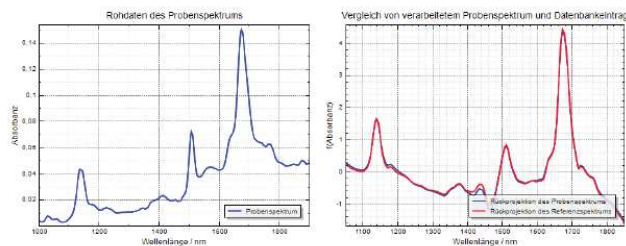
See Apotheke  
Seeweg 1, 01815 Seefeld  
Prüfende/r: SL

Datum: 24.01.2022  
Prüfnummer: Z20124-080502

Geprüfte Substanz: Diclofenac-Natrium  
Diclofenacum natrium  
Hersteller/Lieferant: Caelo  
Charge: 21000065  
Verfallsdatum: April 2025  
Einwaagekorrekturfaktor: k.A.

Prüfmethode: NIR-Spektroskopie (Ph.Eur 10.0/2.2.40) in diffuser Reflexion  
Gerät: W1129093 / Seriennummer: W1129093  
Substanzklasse: Arzneistoffe Fest  
Modell: Kombiniertes Modell (2021-11-08 12:48)  
Proben-/Substanz-ID: 20883/20022  
Protokolldatei: Diclofenac\_21000065\_2022-01-24\_08-05-02.pdf

Bemerkung:



Ergebnis NIR: **OK** Die Probe wurde identifiziert als:  
Diclofenac-Natrium  
Bewertung: 99,9% (Sollwert 98,0% bis 100%)

Zusätzliche Prüfung:  
(Methode und Ergebnisse)

### Validierungs-Informationen zum Datenbankeintrag

Substanz/Substanzgruppe: Diclofenac-Natrium

IdentModul: 2.4-2021-04

Validierungsergebnisse	Anzahl unabhängiger Proben	Falsch-positive Ergebnis	Spezifität	Erkennungsrate
Kriterium		=0	=100%	>=85%
Aufbau der Datenbank (Typ A)	7 von 12	0	100,000 %	100,000 %
Validierung (Typ B)	5 von 12	0	100,000 %	100,000 %
Felddaten zur Optimierung (Typ C)	130	0	100,000 %	99,7877 %

12 unabhängige Proben (aus unterschiedlichen Chargen) wurden verwendet, 7 davon für den Aufbau der Datenbank (Typ A) und 5 davon für die Validierung (Typ B).

130 Chargen-Nummern wurden bei Messungen im Feld angegeben (Typ C). Diese dienen zur Optimierung der Spezifität und zur Sicherstellung und Kontrolle der Robustheit.

Abgrenzung zu verwandten Arzneibuch-Substanzen und Abstand zur nächsten Fremdprobe  $M \geq 9$

Die drei nächsten chemometrischen Nachbarn (mit den ähnlichsten Spektren) sind:

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	141,53	-

Erreicht der Mahalanobis-Abstand im Hauptmodell nicht  $M \geq 9$ , kann ein Zweite-Stufe-Modell mit  $M \geq 9$  die Abgrenzung zwischen den beiden Substanzen doch noch sicherstellen ("grüne Substanz"). (Der Abstand in der ersten Stufe ist dann nicht von Belang).

Alternativ kommen die nicht sicher abgrenzbaren Substanzen in eine Gruppe ("gelbe Substanz").

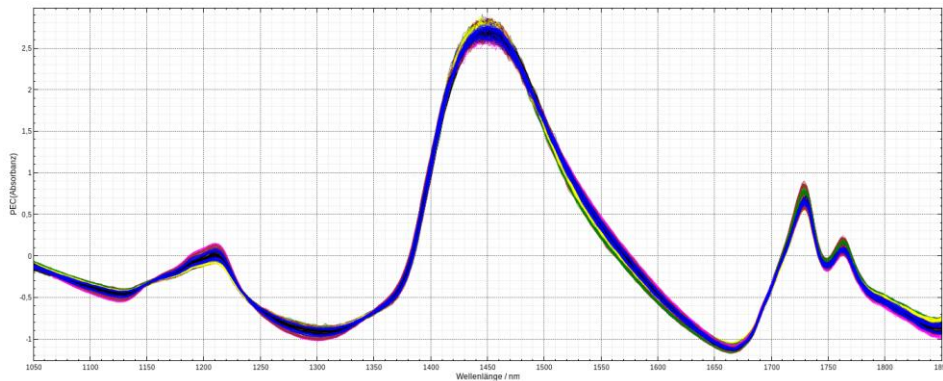
Zur vereinfachten Kontrolle ist in der folgenden Tabelle für einige verwandte Substanzen angegeben, wie die Abgrenzung überprüft wird:

	Art der Abgrenzung
Diclofenac-Kalium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Indometacin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

- Prüfergebnisse sind nachvollziehbar dokumentiert
- Ergänzende Prüfungen **oder Identitätsprüfungen von roten Substanzen** können in einem Eingabefeld dokumentiert werden
- Wichtige Angaben des Datenbankeintrags auf der Rückseite des Prüfprotokolls
- Freigabe Prüfprotokoll durch Apotheker\* In

# Nur bei Apo-Ident: Zwei Methoden der Spektrenauswertung

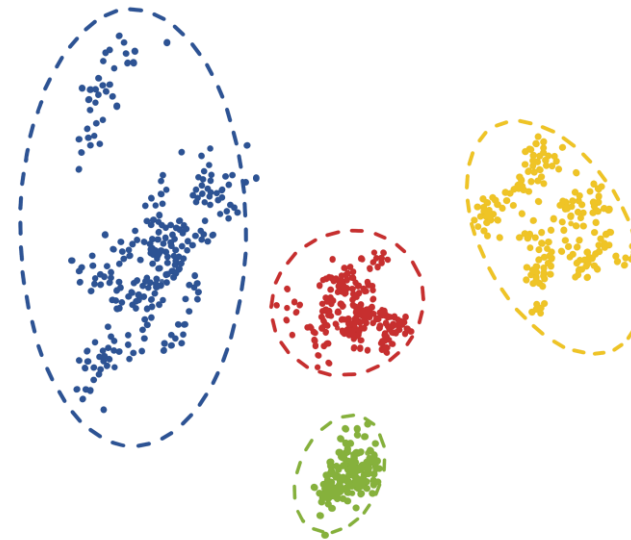
- Korrelation (Ähnlichkeit mit hinterlegtem Spektrum)



+

- Chemometrisches Modell (Abstandsmaß)

+



**Merke:**

Die Chemometrie sind mathematisch-statistische Methoden, um die NIR-Spektren der einzelnen Substanzen eindeutig zu unterscheiden.

NIR-Spektroskopie ist der erste Anwendungsbereich der Chemometrie im Ph. Eur.  
Apo-Ident Datenbank entspricht diesen Anforderungen.



- **Ph. Eur. 2.2.40 NIR-Spektroskopie** (seit 1997) Allgemeine Methoden
  - Anforderungen an Gerät, Messmethoden, Leistungsfähigkeit
  - Erstellung der Referenzdatenbank - Nachweis von Spezifität und Robustheit der Datenbank
- **Ph. Eur. 5.21 Chemometrische Methoden** (seit 2017)
  - Überwachung der Validierungsparameter
  - Pflege von chemometrischen Modellen

**Die Anwendungsfähigkeit der Referenzdatenbank ist über einen längeren Zeitraum sicher zu stellen.**

- **Geräteanbieter muss dies durch wissenschaftliche Arbeitsweise gewährleisten und Anforderungen des Ph. Eur. umsetzen**

- Nahinfrarotspektrometer sind Prüfmittel
- einfache, schnelle, zuverlässige Prüfmethode
- Apothekenbetriebsordnung § 6 schreibt mind. eine Identitätsprüfung vor

*„... Dabei können für die Prüfung **auch andere Methoden** angewandt **und** andere **Geräte** benutzt werden, **als im Deutschen Arzneibuch beschrieben** sind, unter der **Voraussetzung**, dass die **gleichen Ergebnisse** wie mit den beschriebenen Methoden und Geräten erzielt werden...“*

# Anforderungen der APD



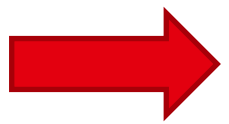
## Resolution der APD\* 2014 zu NIR:

NIR-Spektroskopie als anerkannte Prüfmethode nach Ph. Eur. bedarf der:

- ausreichenden und nachweisbaren Validierung des Gerätes
- Qualität der hinterlegten Datenbank
- Berücksichtigung chargenspezifischer Unterschiede

\* Arbeitsgemeinschaft der Pharmazierate Deutschlands

- NIR-Spektren werden beeinflusst von:
  - Auftreten eines Arzneistoffes in verschiedenen Kristallformen
  - Kristallwasser, absorbiertem Wasser, Restlösemittel, Herstellungsverfahren
  - Temperatur und Luftfeuchte



Die Abbildung chargenbezogener Unterschiede ist zur Pflege der Referenzdatenbank notwendig, um Fehlidentifikationen zu vermeiden.

# Valider Datenbankeintrag bei Apo-Ident



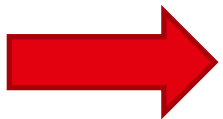
- Die **Validität** ist ein Kriterium für die **Gültigkeit** einer wissenschaftlichen Untersuchung und deren Ergebnissen
  - bei Apo-Ident: wissenschaftliche Erstellung der Referenzdatenbank
- jedes Updates der Datenbank wird vollständig validiert
- 4-5 Updates pro Jahr werden i. d. R. online zur Verfügung gestellt
- pro Update werden mehrere hundert Chargen veröffentlicht

- Nachweis der Erfüllung der Anforderungen des Arzneibuchs
- Offenlegung der Arbeitsweise
- Aufbau und Kontrolle des Datenbankeintrags - alle Hersteller und Chargen nachvollziehbar
- Nachvollziehbarkeit des Validierungsergebnis → Sicherheit der Referenzdatenban
- **Dokumentation für jede Substanz – stoffspezifische Validierung**

Entwicklung, Pflege und Fortführung der Spektrenbibliothek nach Ph. Eur. 2.2.40 und 5.21


# Abschließende Zusammenfassung

- NIR ist eine allgemeine Prüfmethode nach Ph. Eur. 2.2.40
- Wichtig: Erstellung einer Referenzdatenbank mittels Chemometrie nach Ph. Eur. 5.21
- Erstellung der validen Referenzdatenbank und ihre fortlaufende Pflege gewährleistet hohe Funktionalität von Apo-Ident



**NIR-Spektroskopie mit Apo-Ident ist einfach, schnell und zuverlässig**

Kontaktieren Sie uns gern für Fragen!

 **HiperScan GmbH**  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden

 0351 212 496 33

 [info@apo-ident.de](mailto:info@apo-ident.de)