

A colorful, radial light pattern resembling a spectrum or a light source, with colors transitioning from yellow and green on the left to red, purple, and blue on the right, set against a dark background.

Link / Wätzig

# Gute NIR-Praxis

Moderne Infrarotspektrometrie  
in der Apotheke

WVG

Wissenschaftliche  
Verlagsgesellschaft  
Stuttgart

Link / Wätzig  
Gute NIR-Praxis



Link / Wätzig

---

# Gute NIR-Praxis

Moderne Infrarotspektrometrie  
in der Apotheke

Andreas Link, Greifswald  
Hermann Wätzig, Braunschweig

Mit 22 farbigen Abbildungen

## Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

## Anschriften der Autoren

Prof. Dr. Andreas Link  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
Institut für Pharmazie  
Abteilung Pharmazeutische/  
Medizinische Chemie  
Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 17  
17487 Greifswald  
link@uni-greifswald.de

Prof. Dr. Hermann Wätzig  
Technische Universität Braunschweig  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Beethovenstr. 55  
38106 Braunschweig  
h.waetzig@tu-bs.de

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2016  
ISBN 978-3-8047-3456-2 (Print)  
ISBN 978-3-8047-3510-1 (E-Book, PDF)

© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH  
Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart  
[www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)  
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen  
Druck und Bindung: MEDIALIS Offsetdruck, Berlin  
Umschlagabbildung: pandawild/fotolia  
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

## Vorwort

---

Die Infrarotspektroskopie im mittleren Infrarotbereich das wichtigste instrumentelle Analyseverfahren zur Identifizierung von Arzneistoffen nach dem Europäischen Arzneibuch, spielt im Apothekenlabor nicht die Rolle, die ihr auf Grund dieser Stellung in den Arzneibuchmonographien zukommt. Bei den allermeisten Monographien niedermolekularer organischer Arzneistoffe wird die Infrarotspektroskopie als Werkzeug zur Ausgangsstoffidentifizierung aufgeführt, häufig kann dann eine Kombination mit einer Schmelzpunktbestimmung oder nasschemischen Reaktionen genutzt werden, um eine Verwechslung schnell und sehr sicher auszuschließen. Diesen Status hat die Infrarotspektroskopie schon seit Jahrzehnten und scheinbar hat sich daran nichts geändert. Es gibt aber doch einige Änderungen, die bemerkenswert sind. Insbesondere ist die im Arzneibuch als Standardprobenvorbereitungstechnik enthaltene Transmissionsmessung von Kaliumbromidpresslingen in der Praxis längst durch sehr viel schnellere und leichter durchführbare Techniken ersetzt worden. Die dafür notwendigen, aufwändiger konstruierten Geräte mit Diamantmessfenstern waren noch vor zehn Jahren mit Preisen über 40.000€ für Apotheken unwirtschaftlich, die Preise sind aber heute deutlich niedriger und haben sich praktisch halbiert. Dies erscheint sehr wichtig, denn der hohe Anschaffungspreis für ein Infrarotspektrometer muss als entscheidendes Hemmnis bei der Anwendung dieser seit vielen Jahren an allen deutschen pharmazeutischen Instituten in der Lehre etablierten Methode gelten. Jeder Apotheker in Deutschland kennt die Infrarotspektroskopie aus eigenem Erleben, hat den theoretischen Hintergrund studiert und selbst erfolgreich damit Stoffe identifiziert. Deshalb kommt die Theorie zu dieser wichtigen Standardmethode in diesem Buch absichtlich viel zu kurz. Nicht jeder Apotheker hat aber mitbekommen, wieviel kleiner, schneller und einfacher zu bedienen Infrarotspektrometer heute sind. Die Autoren selber mussten noch auf lange Papierrollen mit Filzschreibern aufgezeichnete Spektren an einer Fensterscheibe übereinanderlegen, um die Übereinstimmung im durchscheinenden Tageslicht abzuschätzen. Dass das heute viel besser geht wird an dieser Stelle berichtet und die an den meisten Hochschulinstituten nicht praktisch unterrichtete Eignung zur Wirkstoffquantifizierung in Salben wird in diesem Buch nachgeholt, ansonsten kann man alles zur Spektroskopie im mittleren IR-Bereich z. B. in dem nach wie vor erstklassigen Klassiker von Rücker, Neugebauer und Willems nachlesen. Neben den Anschaffungskosten ist Infrarotspektroskopie ausgesprochen wirtschaftlich durchführbar, benötigt sehr wenig Wartung und sehr wenig wertvolle Stellfläche. Wenn der Preis für apothekentaugliche Systeme im DIN-A4-Format wegen der zunehmenden Verbreitung noch weiter sinken würde, stünde einer flächendeckenden Einführung dieser wissenschaftlich unumstritten leistungsfähigen Geräten nichts im Wege. Und diese Einführung wäre im Sinne der Arzneimittelsicherheit und aus Gründen der wissenschaftlichen Kompetenz und des Selbstverständnisses als Apotheker sehr erstrebenswert. Bis dahin bietet sich der Einsatz der preisgünstiger herstellbaren Infrarotspektrometer für den Nahinfrarotbereich als Alternative an. Nahinfrarotspektroskopie haben viele Kolleginnen und Kollegen im Studium nicht selber anwenden können und auch die Lehrbuchtexte in Büchern über Pharmazeutische Analytik zu dieser Methode sind häufig sehr dünn. Nicht zuletzt deswegen wird NIR-Spektroskopie in der Apotheke nicht vorbehaltlos akzeptiert. Aus diesem Grund ist der Textumfang in diesem Buch andersherum einseitig, es wird viel mehr über die weniger bekannte NIR-Spektroskopie gesagt als über die bekannte MIR-Spektroskopie, die immer noch häufig auch nur als IR-

Spektroskopie bezeichnet wird. Apothekentaugliche NIR-Systeme sind nur halb so teuer wie MIR-Systeme und damit für viele Apotheker erschwinglich und damit der leichteste Einstieg in die instrumentelle Analytik. Die Vorteile bei der Messung im NIR-Bereich, z. B. bei der Messung von Teedrogen wird in diesem Buch genauso erläutert wie der Nachteil, das die Methodenerstellung mathematisch-statistisches Expertenwissen erfordert. Am Ende dieses kurzen Buches haben wir hoffentlich genug Argumente dafür geliefert, die Apotheke oder einen Kreis von Nachbarapotheken mit einem NIR- oder MIR-System, am besten mit beiden, auszustatten.

Greifswald, Braunschweig,  
im Frühjahr 2016

Andreas Link  
Hermann Wätzig

## Inhaltsverzeichnis

---

Vorwort.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
Prolog.....	X
<b>1 Überblick und Einstieg.....</b>	<b>1</b>
1.1 IR-Spektroskopie im Europäischen Arzneibuch.....	2
1.1.1 NIR-Spektrometer-Gerätetypen.....	6
1.1.2 Messverfahren für NIR-Geräte.....	7
<b>2 Probenvorbereitung und Probenpräsentation in der NIRS.....</b>	<b>12</b>
2.1 Einflussfaktoren auf NIR-Messungen im Laboralltag.....	15
2.2 Qualitative Analyse (Identifizierung und Charakterisierung) mittels NIR.....	17
<b>3 Überprüfung der Funktionsfähigkeit eines NIR-Geräts.....</b>	<b>20</b>
3.1 Anforderungen bei der Anwendung und Entwicklung individueller Methoden.....	22
3.1.1 Betriebssicherheit von NIR-Geräten.....	24
3.1.2 NIRS in der Defekturanalytik.....	25
3.2 Reicht NIRS alleine aus?.....	27
<b>4 Installation und Praxistipps.....</b>	<b>31</b>
4.1 Hiperscan apo-ident.....	31
4.1.1 Praktische Tipps.....	34
4.2 Sentronic Sentroid APO.....	36
4.3 Dokumentation der Validierung.....	37
4.3.1 Betrieb von NIR- und MIR-Spektrometern.....	37
<b>5 NIRS und Chemometrie.....</b>	<b>43</b>
5.1 Vergleich von Spektren.....	43
5.2 Datenvorbehandlung.....	44
5.2.1 Rauschen.....	44
5.2.2 Verzerrung: Multiplikative Signal-Korrektur (MSC).....	45
5.3 Spektrenvergleich.....	47



<b>6</b>	<b>Validierung und Kalibrierung .....</b>	<b>52</b>
<b>6.1</b>	<b>Prüfmittelüberwachung gemäß Arzneibuch .....</b>	<b>52</b>
<b>6.2</b>	<b>Dokumentation, Validierung und Instrumentenqualifizierung....</b>	<b>54</b>
6.2.1	Prüfprotokoll .....	54
6.2.2	Instrumentenqualifizierung.....	55
6.2.3	Validierung .....	56
6.2.4	Ablage der Roh-Messdaten, der Daten zur Gerätequalifizierung und Validierung, und der generierten Prüfprotokolle .....	57
	<b>Glossar.....</b>	<b>58</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
	<b>Sachregister .....</b>	<b>65</b>
	<b>Die Autoren .....</b>	<b>67</b>