



NIR und Raman-Spektroskopie für Qualitätskontrolle, PAT und Fälschungsanalytik

Daniel Glauser Philippe Girard

OMCL Swissmedic

Inhaltsverzeichnis

- Einleitung
- Grundlagen
 - NIR
 - Raman
 - Chemometrie
- Anwendungen
 - Qualitätskontrolle
 - Process Analytical Technology (PAT)
 - Fälschungsanalytik
- Fragen







- Near Infrared Spektroskopie (NIR)
- Raman Spektroskopie
- Chemometrie





Schwingungen

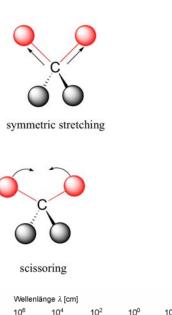
- Anregung von kovalenten Molekülbindungen
- Oberton- und Kombinationsschwingungen

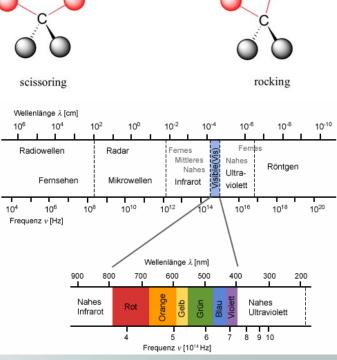
Detektion

- 760–2500 nm (Nahes Infrarot)
- 4000 10000 cm⁻¹

Spektren

 Werden nicht direkt interpretiert, sondern mit Hilfe von statistischen Verfahren ausgewertet







asymmetric stretching

Near Infrared Spectroscopy (NIR) III

Vorteile

- Sekunden-schnelle Messung
- Tiefe Kosten
- Nicht destruktiv
- Messung durch transparente Verpackung
- Minimale Probenvorbereitung
- Grosse Eindringtiefe in Probe
- Spezifisches Fingerprinting
- Lichtleitertechnologie ermöglicht ausgelagerte Messung
- Modelle für ca. 1000 "Apotheken-Substanzen" zur Identifikation erhältlich
- Nahezu ideales Verfahren zur Bestimmung des Wassergehalte

Nachteile

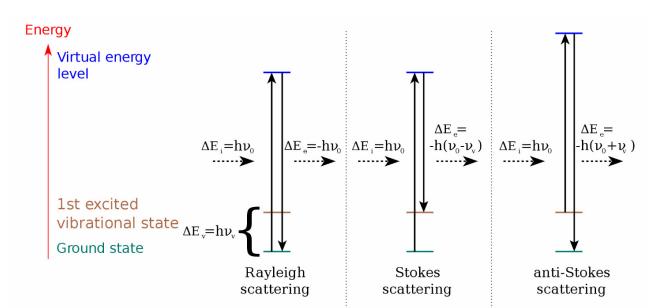
- Aufwendige Kalibrier- und Validierungsmuster Beschaffung
- Aufwendige Modelentwicklung
- Kalibriermuster mit bekannten Eigenschaften, welche den Scope der Prüfmuster abdecken
- Unterhalt vom Modell
- Einfluss von Wasser (wenn nicht Analyt)
- Empfindlichkeit





Raman Spectroskopie I

- Anregung mit einer monochromatische Laser-Strahlung: 99,99 % des Laserlichtes durchstrahlt die Probe, ein sehr kleiner Anteil streut in alle Raumrichtungen (Rayleigh-Streuung) und nur ca. 10-6 % entfällt auf die Raman-Streuung
- 10³ bis 10⁴ weniger intensiv als Rayleigh Streunung
- Anregung- und Emissions Wellenlängen sind verschieden (Raman-Verschiebung)
- Aus den Spektrum lassen sich Rückschlüsse auf die untersuchte Substanz ziehen





Sir Chandrasekhara Raman



Referenz: http://de.wikipedia.org

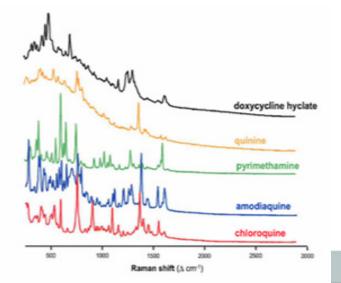
Raman

Vorteile

- Sekunden-schnelle Messung
- Nicht destruktiv
- Messung durch transparente Verpackung
- Minimale Probenvorbereitung
- Kommerzielle Datenbanken
- Direkt Interpretierbar
- Modelentwicklung einfacher als bei NIR
- Analyse auch in wässrigen Systemen

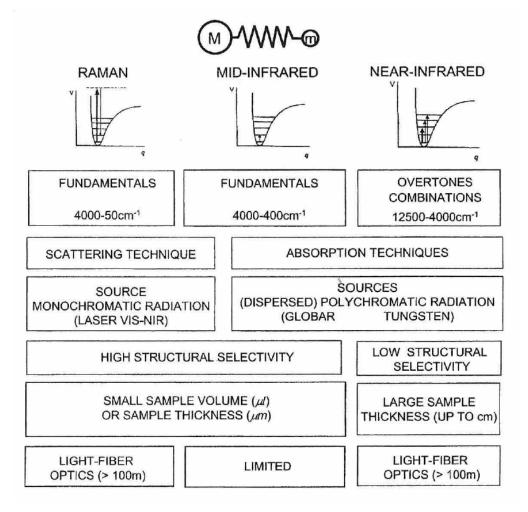
Nachteile

- Ramaneffekt ist sehr schwach d.H. eine hohe Konzentration an Molekülen oder eine hohe Laserintensität wird benötigt
- Empfindlichkeit
- Erwärmung der Probe (Minimierung mit modernen Lasern)
- Fluoreszenz der Proben





Vergleich Raman und NIR





Vergleiche

•NIR vs. Raman

- NIR eher für quantitative Analysen, galenische Parameter (Details)
- Raman: eher für qualitative Bestimmungen (Ws)
- Raman: einfacherer Aufbau, benötigt mehr Laserenergie (Stress für Probenmaterial)
- Raman: einfachere
 Modellbildung (kleineres
 Kalibrierset, 1 batch kann
 reichen)



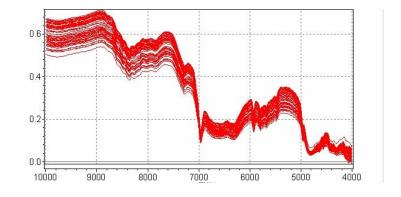
•Laborgerät vs. Mobil

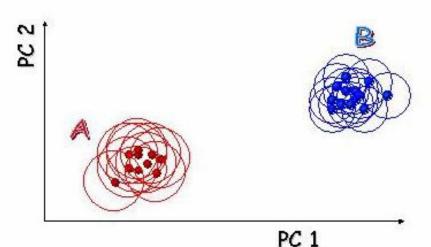
- Mobile Geräte: i.d.R ohne Fourier-Transformation – S/N
- Grossartiges "PR tool"
- Einfachere Bedienung
- Limitierungen bei Auswertung und Modellbildung – Falschnegative
- Erreichen teilweise Ph.Eur. Anforderungen nicht
- <u>Laborgeräte</u> benötigen kleinere Mustermengen



Chemometrie

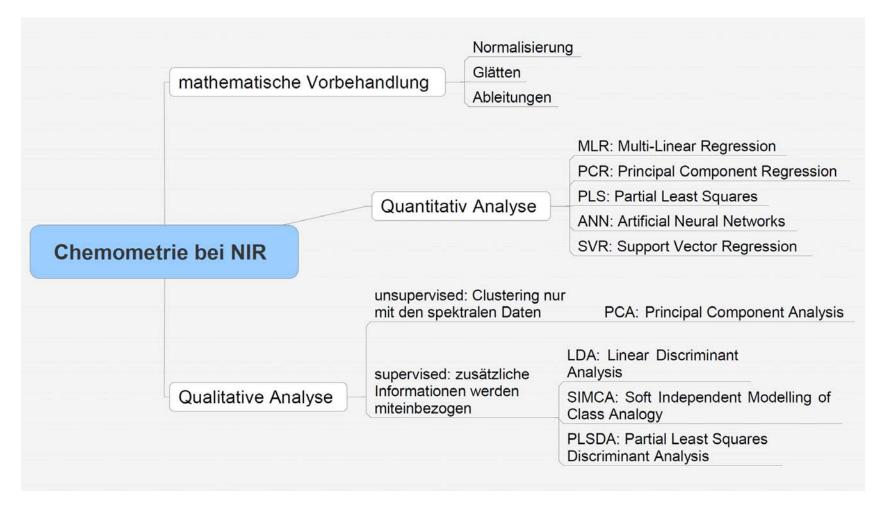
- Extrahieren und Nutzbarmachen von Informationen aus grossen Datensätzen mit Hilfe von mathematischen und statistischen Methoden
- Mathematische Vorbehandlung der Daten (i.e. Messbereich, Ableitungen)
- Clusterbildung: Modellierung der Daten (PCA)
- Regressionsmethoden







Chemometrie





Referenz: Yves Roggo u.a.; A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies; Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 44 (2007) 683–700

Einfluss der mathematische Vorbehandlung

Messungen

- Wasser, 0.2% und 1% Natriumsalicylatlösung
- Messungen mittels NIRFlex N-500, Büchi AG
- Liquids Messoption mit 1 mm Messküvette

•mathematische Vorbehandlung

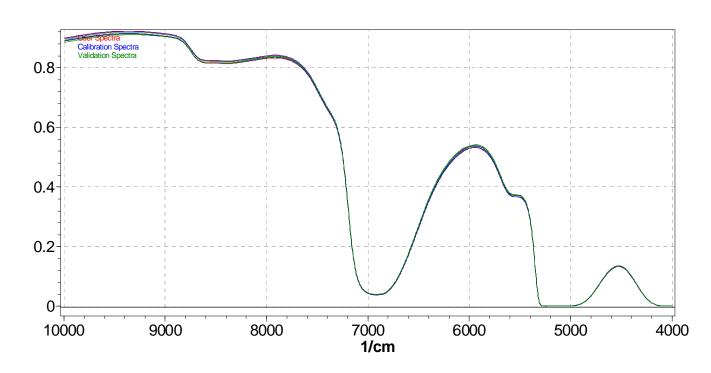
- 1. Ableitung
- 2. Ableitung
- 3. Ableitung





Originalspektren

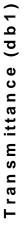


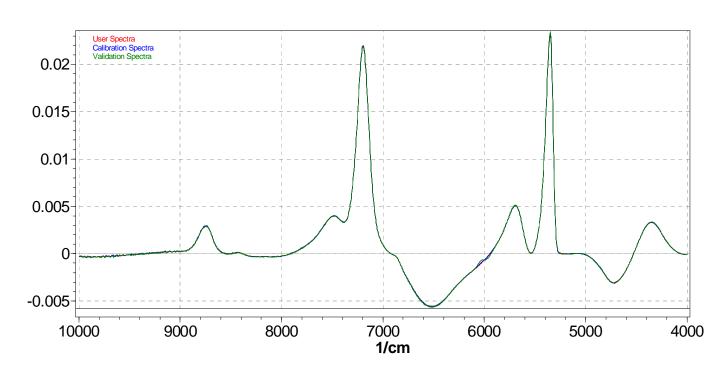


Rot: Wasser MilliQ



1. Ableitung

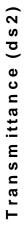


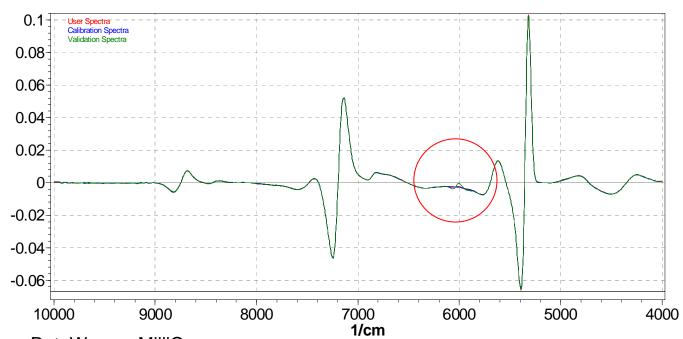


Rot: Wasser MilliQ



2. Ableitung

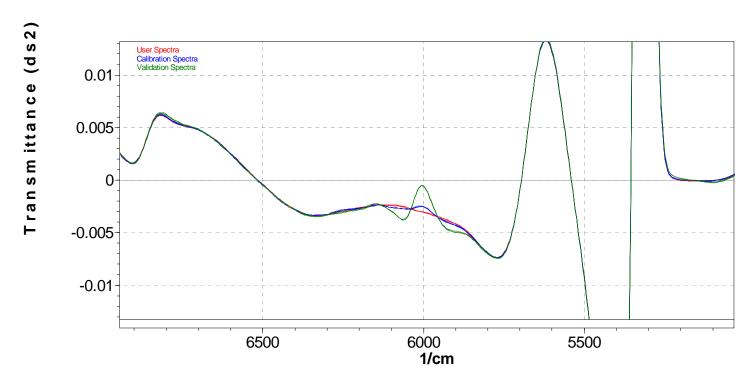




Rot: Wasser MilliQ



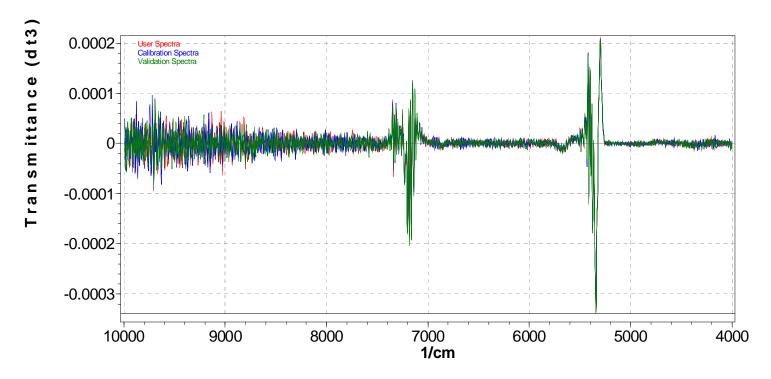
2. Ableitung (Ausschnitt)



Rot: Wasser MilliQ



3. Ableitung



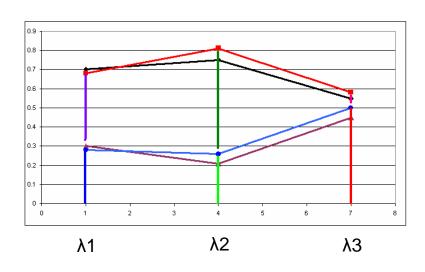
Rot: Wasser MilliQ

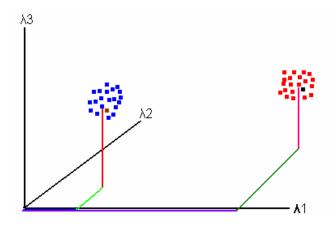


Principal component analysis (PCA)

1. N dimensionaler Raum

- 3 Messpunkten
- Ca. 40 Spektren
- Festlegung auf 3 dimensionaler Raum (λ 1-3)







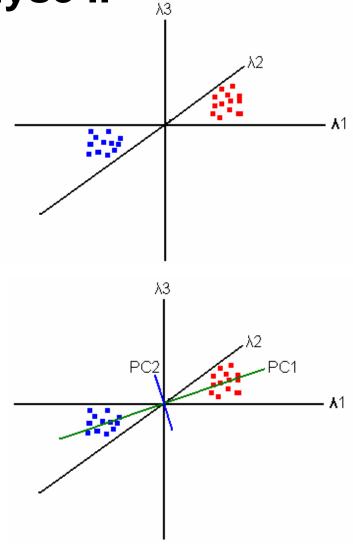
Hauptkomponentenanalyse II

2.Koordinatensystem

- Mittelwert aller Messpunkte
- Neuer Ursprung Koordinatensystem

3. Hauptkomopnenten (PC)

- 1. PC wird so gelegt, dass sie die grösste Streuung abbildet
- 2. PC liegt orthogonal dazu und erfasst die zweit grösste Streuung usw.

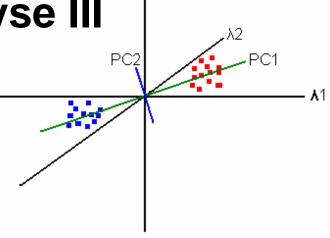




Hauptkomponentenanalyse III

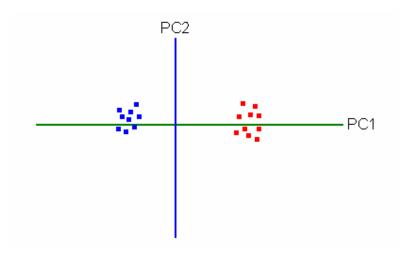
4. Neues Koordinatensystem

- Aus den PC
- Neuer Ursprung Koordinatensystem



5. Reduktion der Dimensionen

- Trennung Punktewolke mit 1 PC
- Reduktion um 2 Dimensionen (vom 3 auf 1)







- Qualitätskontrolle
- Process Analytical Technology (PAT)
- Fälschungsanalytik



Qualitätskontrolle

Messung

- Noninvasiv
- Keine Probenahme
- Durch die Primärverpackung
- Sehr schnell (innert Sekunden)
- Wenig Schulungsaufwand
- Einfache Dokumentation

•Anwendungen

- Identifikation in der Eingangskontrolle
- Identifikation bei der Herstellung
- Uniformity of dosage
- Konzentration
- Filmdicke
- Feuchtigkeit

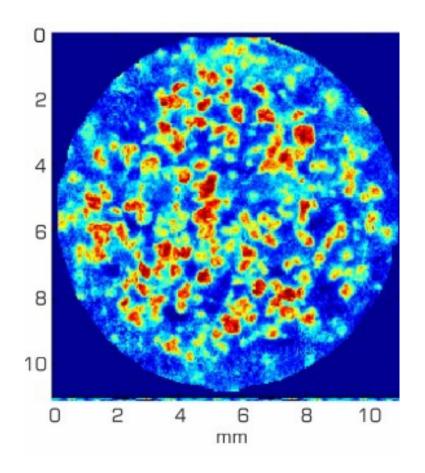




Qualitätskontrolle (Entwicklung)

Anwendungen

- Chemical Imaging
- Uniformity of dosage unit
- Prozess Stabilitätsanalyse
- Konzentration
- Filmdicke
- Feuchtigkeit
- ...





Process Analytical Technology (PAT)

Messung

- Online oder Atline
- Bis 100%
- Sehr schnell (innert Sekunden)
- Noninvasiv

Anwendungen (Beispiele)

- Wirkstoff Konzentration
- Filmdicke (im Coater)
- Härte
- Feuchte (Feuchtgranulation)
- Prozesssteuerung
- Reaktionsfortschritt
- Uniformity of dosage





Fälschungsanalytik

Messung

- Noninvasiv
- Ohne Probenvorbereitung
- Sehr schnell (innert Sekunden)

Anwendungen (Beispiele)

- Analytik vor Ort (i.e. Zoll)
- Identifikation
- Fingerprinting
- Wirkstoff Konzentration
- Clustering (i.e. Ursprung, Synthese)
- Zusammensetzung



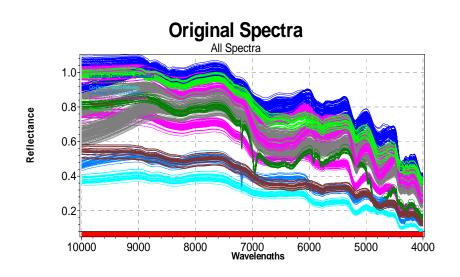


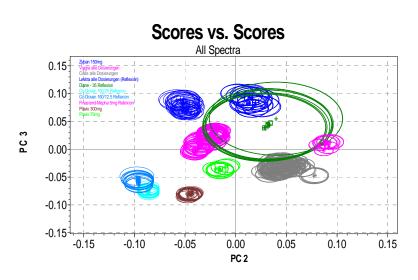


Präparate- Identifikation

Beispiel

- > 1500 Datenpunkte pro Spektrum
- 10 Präparate
- Nur 3 Hauptkomponenten notwendig



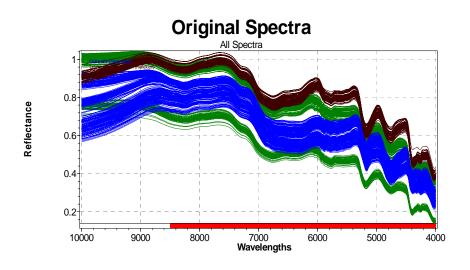


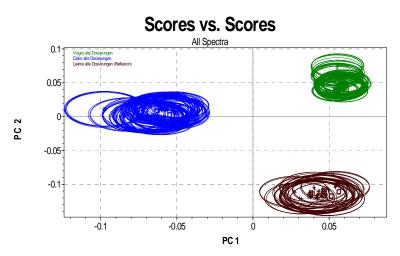


Identifikation von Fälschungen

Beispiel

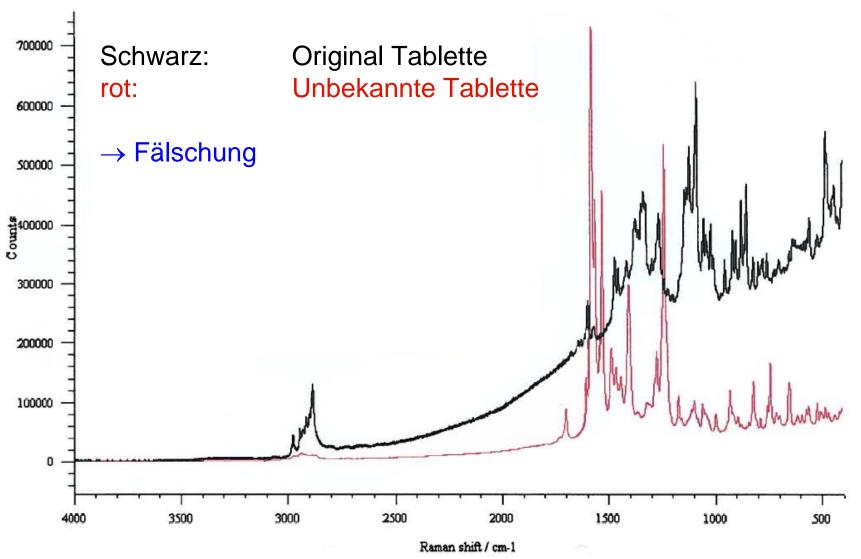
- > 1500 Datenpunkte pro Spektrum
- 3 Präparate
- 3 Hauptkomponenten notwendig





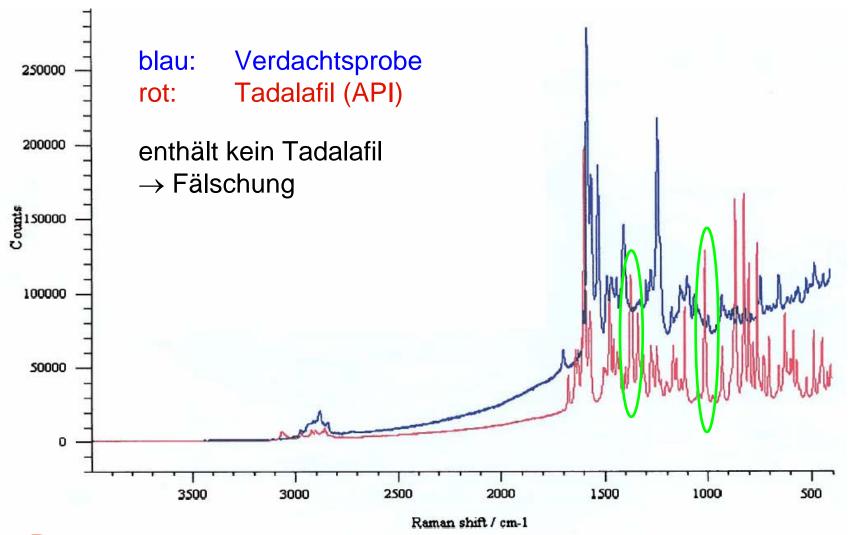


Raman-Spektroskopie: Vergleich Original / potentielle Fälschung





Raman-Spektroskopie: Nachweis von APIs





Ausblick



•QC / PAT / ICP

- Weitere Verbreitung zur Stoffund Präparate-Identifikation
- Kontrolle der Verblindung bei klinischen Versuchen
- 100% Kontrollen
- Echtzeit Freigabe (Realtime Release)

•Fälschungsanalytik

- Ausbau von Präparate Datenbanken, c.f. Stoffdatenbanken
- NIR in der Gehaltsabschätzung von illegalen Arzneimittel
- Auslagerung der Erstanalysen an die Vollzugsbehörden. i.e. Zoll, Polizei

