

Bei der Übergabe des Gerätes an die Apotheke sind 1-2 Key User in der Apotheke zu schulen, die durch diese Schulung befähigt sind, das Wissen an andere Apothekenmitarbeiter weiterzugeben.

Mit meiner Unterschrift als geschulter Key-User bestätige ich, dass ich die Inhalte der Geräteschulung verstanden habe und in der Lage bin, das NIRS-Gerät selbständig zu bedienen, sowie dieses Wissen weitergeben kann.

Name	
Datum	
Eingewiesen durch (Name und Unterschrift)	
Thema	Ersteinweisung in das apotec® NIRS-System
Inhalt der Schulung (Alle Punkte sind abzuhaken)	<p>Theoretischer Teil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Möglichkeiten und Grenzen der NIR-Spektroskopie <input type="checkbox"/> Studium der Bedienungsanleitung <input type="checkbox"/> Tägliche Geräteprüfung <input type="checkbox"/> Probenvorbereitung <input type="checkbox"/> Durchführung der Messung üblicher Substanzen <input type="checkbox"/> Durchführung der Messung von Cannabisblüten <input type="checkbox"/> Interpretation des Messergebnisses <input type="checkbox"/> Erstellen des Prüfprotokolls <p>Praktischer Teil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Durchführung von mind. 2 Messungen Feststoffe <input type="checkbox"/> Durchführung von mind. 2 Messungen Cannabisblüten <input type="checkbox"/> Durchführung von mind. 2 Messungen flüssig / halb feste Zubereitungen <p>HINWEIS: Die Messung von Cannabisblüten kann nur bei Vorhandensein des Cannabis-Moduls durchgeführt werden!</p> <p>Erfolgskontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Abschlusstest
Praxistest	
Messung von mind. 2 festen Substanzen	Stoff 1: _____ Stoff 2: _____ Stoff 3: _____
Messung von mind. 2 Cannabisblüten-Sorten unterschiedlicher Klassifikation	Cannabisblüte 1: _____ Cannabisblüte 2: _____ Cannabisblüte 3: _____
Messung von mind. 2 flüssigen oder halb festen Substanzen	Stoff 1: _____ Stoff 2: _____ Stoff 3: _____
Unterschrift	Einweiser _____ geschultes Personal _____

Schulungsthemen:**Schulung und Studium der Bedienungsanleitung:**

Siehe NW_Bedienungsanleitung

Allgemeines zur NIR-Spektroskopie und zum NIRS-Gerät:

Im apotec® NIRS-System integriert ist ein Gitterspektrometer mit NIR-Dioden-Array-Detektor. Die Detektorzeile deckt den Spektralbereich von typisch 900nm bis 1700nm, mindestens jedoch von 910nm bis 1690nm ab. Unabhängig von dem physikalischen Messbereich wird jedes Spektrum im Bereich von 900nm bis 1700nm aufgenommen und auf eine Schrittweite von 1nm interpoliert. Als Lichtquelle wird eine stabilisierte gasgefüllte Wolframlichtquelle (Halogen Lampe) mit einer maximalen Leistung von 5W verwendet.

Die Lichtquelle wird typischerweise mit weniger als 3W betrieben, um eine unnötige Proben- und Geräteerwärmung zu vermeiden. Über Lichtleiter im Inneren des Messkopfes wird das Licht durch ein Saphirfenster auf die zu messende Probe geleitet.

Die Verwendung des apotec® NIR-Spektrometers mit der zugehörigen Referenzbibliothek zur Identitätsprüfung in der Apotheke ist an die Validität des gesamten Systems geknüpft. Anderenfalls ist eine der Apothekenbetriebsordnung gemäße Identitätsprüfung von in der Rezeptur verwendeten Ausgangsstoffen nicht gewährleistet.

Im Gerät ist eine Referenzbibliothek in Form eines passwortgeschützten ZIP-Archivs hinterlegt, die jeweils Spektren und Erkennungskriterien der in der Referenzbibliothek unterstützten Stoffklassen (Substanzen) beinhaltet.

Neben den validierten Stoffklassen sind auch nicht validierte Stoffklassen in der Referenzbibliothek enthalten. Bei nicht validem oder nicht eindeutigen Prüfergebnis obliegt es dem verantwortlichen Apotheker zusätzliche Prüfungen durchzuführen, um die Identität sicher nachzuweisen.

Ein entsprechender Hinweis ist auch auf dem NIRS-Messprotokoll vermerkt.

Als nicht valide werden Stoffklassen klassifiziert, für die weniger als 3 unabhängige Chargen unter validen Bedingungen gemessen wurden. Stoffklassen mit vorhandenen Spektren, die als nicht messbar eingeschätzt werden, sind nicht in der Referenzbibliothek enthalten. Eine Liste der messbaren Stoffe ist für jede Version der Referenzbibliothek separat verfügbar.

Grenzen der NIR-Technologie:

Obwohl die NIR-Technologie eine sehr spezifische Methode zur Identifikation ist, gibt es eine Reihe von Grenzen, die dem Anwender bewusst sein müssen:

Es gibt viele Substanzen, die kein signifikantes NIR-Spektrum haben (NaCl, KCl, einige Sulfate, einige Oxide, Metalle, Fluorpolymere wie PTFE, weitere anorganische Substanzen).

Es gibt Substanzgruppen, deren Unterschiede so gering sind, dass eine eindeutige Identifikation mit NIR nicht möglich ist (die meisten Triglyceride, viele Salbengrundlagen, Wachse / Fette, u.a.). Hier kann die NIRS-Methode nur die Zugehörigkeit zu einer Gruppe feststellen. Ggf. ist eine zusätzliche Prüfung erforderlich.

Mischungen von NIR-aktiven und NIR-inaktiven Stoffen werden sich im Spektrum kaum vom Spektrum der NIR-aktiven Substanz unterscheiden (z.B. Gemische mit Zinkoxid).

Wasser hat sehr starke Absorptionsbanden (OH-Bande). Diese sind ein Vielfaches stärker als andere Bandengruppen (CH, NH, SH). Substanzen mit starker Wasseraufnahme können daher bei längerer Exposition an Luft so viel Feuchtigkeit aufnehmen, dass sich das NIR Spektrum relativ stark verändern kann. Die Identifikation mittels NIR ist in solchen Fällen deutlich erschwert, solange diese Varianz nicht auch in den Identifikationsmodellen erfasst ist. Tinkturen sind nur sehr schwer mit NIRS analysierbar, da der Wirkstoffgehalt im Alkohol-Wasser-Gemisch meist sehr gering ist und das exakte Alkohol-zu-Wasser-Verhältnis eine relativ große Variabilität zeigt.

Tägliche Geräteprüfung durch Anwender:

Mindestens täglich bzw. bei jedem Neustart des Gerätes erfolgt eine Prüfung mit dem mitgelieferten WC1920-Standard. Der Anwender wird nach Erreichen der Mindestbetriebstemperatur automatisch aufgefordert, diesen Standard zur Prüfung zu messen. Das Ergebnis dieser Systemprüfung wird gespeichert und bei allen nachfolgenden Messungen dem NIR-Messprotokoll im Abschnitt „Letzte Systemprüfung:“ hinzugefügt. Wird die Prüfung nicht durchgeführt oder nicht erfolgreich bestanden, so werden alle weiteren Messungen im Messprotokoll an dieser Stelle als „nicht valide“ gekennzeichnet.

Bei der Messung des Standards wird die Korrelation zu einem Referenzspektrum ermittelt, welches aus dem Mittelwertspektrum mehrerer validierter Systeme bestimmt wurde.

Die Korrelation zu diesem Referenzspektrum muss $> 0,995$ sein, anderenfalls wird das System als nicht valide gekennzeichnet. Durch diesen sehr hohen Korrelationswert gegen ein für alle Systeme einheitliches Standardspektrum wird auch die Gerätevergleichbarkeit nachgewiesen.

Im Falle einer versehentlichen Kontamination des Standards mit Chemikalien wird das Prüfungsergebnis automatisch schlechter und führt im Regelfall zum Nichtbestehen des Tests.

Probenvorbereitung:

Generell sind folgende Punkte bei der Probenvorbereitung zu beachten: Proben aus dem Kühlschrank werden erst nach Aufwärmen auf Raumtemperatur gemessen. Diese Anforderung betrifft insbesondere Salben und deren Grundlagen.

Inhomogene Proben (Proben, die sich zum Beispiel durch Temperatureinfluss entmischt haben), müssen zunächst homogenisiert werden. Die Probenvorbereitung hängt ansonsten von der Beschaffenheit der Probe ab. Es wird zwischen festen sowie flüssigen und pastösen Substanzen unterschieden. Relevante Hinweise werden nachfolgend beschrieben.

Feste Substanzen

Die Messung erfolgt für feste Substanzen (Pulver, Granulate, etc.) in diffuser Reflexion. Dabei wird die zu untersuchende Probe in direkten Kontakt mit dem Messfenster gebracht. Die Schichtdicke der Probe sollte dabei 5mm nicht unterschreiten, um Einflüsse des Gefäßes oder der Messgrundlage auf das Spektrum zu vermeiden. Bei dichteren Pulvern sind auch geringere Schichtdicken für eine korrekte Messung ausreichend. Geringere Dickenangaben sind jedoch nicht verlässlich und materialabhängig. Im Fall eines spektralen Einflusses durch das Gefäß auf die Messung wird die Probe ggf. nicht erkannt. Die Messung ist dann mit ausreichender Schichtdicke zu wiederholen.

Flüssige und pastöse Substanzen

Flüssige und pastöse Stoffe werden in Transflexion mit einer effektiven optischen Schichtdicke von ca. 1mm gemessen. Die Schichtdicke ergibt sich durch den definierten Radius der Vertiefung der zum System gehörenden Keramikprobenschale. Die Probenschalen werden werkseitig jedem System zugeordnet, um eine enge Tole-

ranz der effektiven Schichtdicke zu gewährleisten. Bei der Messung mit der Probenschale ist zu beachten, dass der Messkopf vollständig auf der Probenschale aufsitzt und sich keine Blasen oder Luft einschlüsse im Strahlengang befinden. Deutliche Abweichungen von diesen Bedingungen können zu Fehlmessungen führen.

Durchführung der Messung:

Nach der Probenvorbereitung wird die Messung durch Auslösen auf dem Touch-Display des Gerätes ausgelöst. Es erfolgt ein Abgleich auf dem internen Weissstandard (Meldung „interner Abgleich läuft“) und direkt anschließend die Messung der Probe. Während dieser Zeit muss die Probe im Kontakt mit dem Messkopf bleiben. Sobald die Messung abgeschlossen ist und „Berechnung läuft“ angezeigt wird, kann der Probenkontakt beendet und anschließend der Messkopf gereinigt werden.

Ablauf der Substanzerkennung:

Die Substanzerkennung der Probe erfolgt automatisch nach Abschluss der Messung, während auf dem Display des Gerätes „Berechnung läuft“ angezeigt wird.

Als Identifikationsmethoden kommen der Korrelationskoeffizient oder der Konformitätsindex zum Einsatz. Im Rahmen der Entwicklung und Validierung der Referenzbibliothek wird die Methode für jede Stoffklasse individuell festgelegt.

Für alle Substanzen, die zu einer Gruppe zusammengefasst sind, wird die gleiche Identifikationsmethode verwendet.

Die Identifikation erfolgt ohne Vorauswahl von Substanzen durch den Anwender.

Grundlage der Erkennung ist das gemessene Probenspektrum. Im ersten Schritt erfolgt die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten des gemessenen Spektrums zu jedem Mittelwertspektrum der Referenzbibliothek.

Die Ergebnisse werden anschließend nach fallendem Korrelationskoeffizienten sortiert und geprüft, ob der Korrelationskoeffizient größer ist als der für die Stoffklasse definierte Minimalwert. Ist dieses Kriterium für keine Stoffklasse erfüllt, so wurde keine Substanz erkannt. In diesem Fall ist die Identifikation hier beendet.

Ist dieses Kriterium für mindestens eine Stoffklasse erfüllt, wird geprüft, ob für eine dieser Stoffklassen die Methode Konformitätsindex vorgesehen ist. Von dieser Bedingung ist der weitere Erkennungsprozess abhängig:

- a) Die Methode Korrelationskoeffizient wird verwendet, wenn der Konformitätsindex für keinen Treffer definiert ist. Eine Stoffklasse gilt als sicher identifiziert, wenn der Korrelationskoeffizient zwischen dem gemessenen und vorbehandelten Spektrum der Probe und dem Mittelwertspektrum der Stoffklasse größer ist als der für die identifizierte Klasse hinterlegte Minimalwert und der Abstand zur nächstähnlichen Klasse das Separationslimit, also den Mindestabstand zum nächsten Nachbarn (im Regelfall 0,05), einhält.
- b) Die Methode Konformitätsindex wird verwendet, wenn diese Methode für mindestens einen Treffer definiert ist. In diesem Fall wird für alle Stoffklassen mit einem Korrelationskoeffizienten $> 0,7$ zusätzlich der Konformitätsindex berechnet. Die Ergebnisse werden nach aufsteigendem Wert sortiert. Ist der niedrigste Konformitätsindex kleiner als der definierte Maximalwert für diese Stoffklasse und der nächsthöhere Wert des Konformitätsindex, der nicht zur gleichen Gruppe gehört, mindestens um das Separationslimit für den Konformitätsindex höher, so gilt diese Stoffklasse als erkannt.

Praxistest des Gerätes:

Im Rahmen der Ersts Schulung sollen die Key User selbsttätig Messungen (siehe hier die „AA Messung“)

durchführen.

Dazu sollten in der Apotheke folgende Substanzen jeder Eigenschaftsklasse: fest, halbfest / pastös, flüssig (incl. wässrig) gemessen und getestet werden:

- Mannitol
- Harnstoff
- Cetylsterylalkohol Typ A emulgierend
- Gereinigtes Wasser
- Basiscreme DAC
- Cajeputöl

Wenn diese Substanzen nicht zur Verfügung stehen, sind ähnliche, in der Stoffliste als „valide“ gekennzeichnete Stoffe zu verwenden.

Sofern das Cannabis-Modul im Spektrometer verfügbar ist, sollten zusätzlich auch unterschiedliche Cannabisblüten-Klassen gemessen/getestet werden.

Die dabei erstellten Prüfprotokolle sind über USB- oder WLAN-Verbindung (siehe NW_Bedienungsanleitung) auszudrucken, bzw. können digital (Acrobat Reader) bearbeitet werden.

Bedienungsbesonderheiten:

- Das apotec® NIR-Spektrometer lässt sich nur bei abgezogenem Netzstecker-Kabel ausschalten.
- Durch eine aktivierte Kamerafunktion kann die Reaktionsgeschwindigkeit des NIR-Gerätes leicht herabgesetzt werden. Sollte das Gerät innerhalb der Ausführung der Kamerafunktion „hängenbleiben“, ist dies nur durch einen Neustart des Gerätes zu beheben.

Abschluss:

FB_Überprüfung des Schulungserfolges (Fragen)