



Das Refraktometer – Funktion und Einsatzgebiete

Zur Identifizierung und Reinheitsprüfung von Ausgangsstoffen sowie Überprüfung von Rezeptur- und Defekturarzneimittel über die Bestimmung des Brechungsindex.

Messungen des Brechungsindex/der Brechzahl erfolgen lt. Ph. Eur. 2.2.6 bei 20 °C und einer Wellenlänge von 589 nm, was der Wellenlänge der Natrium-D-Linie entspricht. Die Brechzahl wird als dimensionslose Zahl mit $n_{\frac{20}{D}}$ angegeben. Häufig verfügen Refraktometer zusätzlich über eine BRIX Skala¹ (in %Brix) zur Bestimmung des Zuckergehalts (Konzentration Saccharose).

Praxistipp:
Ein Thermometer mit der Genauigkeit von mind. ±0,5 °C ist in jedem Fall von Nöten!

Anforderungen laut Ph. Eur.

Ablesegenauigkeit: mind. ± 0,0005

Bei manuellem Ablesen muss die dritte Nachkommastelle noch exakt ablesbar und die 4. Stelle abschätzbar sein. Hierbei sind die Ziffern 1-4 der 4. Dezimale auf 0, die Ziffern 5-9 auf 10 zu runden.

Temperatur: Messgenauigkeit ± 0,5 °C

Faustregel: die Abweichung von bereits einem °C hat eine Auswirkung auf die 4. Dezimalstelle. Deshalb muss, wenn keine geräteinterne Temperatureinstellung auf 20 °C möglich ist, das Ergebnis mit Hilfe eines Faktors in der DAC-Anlage O unter Berücksichtigung der Raumtemperatur korrigiert werden.

Übersicht der auf dem Markt verfügbaren Geräte

Geräte	Funktionsweise	Vorteile beim Einsatz in der Apotheke	Grenzen beim Einsatz in der Apotheke
Abbe-Refraktometer	analog und digital	<ul style="list-style-type: none"> • „der Klassiker“ • Standgerät • in der Regel $n_{\frac{20}{D}}$ und %Brix Skala • großer Messbereich • Anschluss Umwälzthermostat zur Temperierung des Gerätes möglich, falls keine geräteinterne Temperierung vorhanden • keine tägliche Kalibrierung nötig 	
volldigitale Refraktometer	volldigital	<ul style="list-style-type: none"> • Standgerät • GPM-konform • für hohen Probendurchsatz mit Autosampler kombinierbar • verschiedene Temperaturprogramme einstellbar 	

¹ Die Brix Skala (für Zuckermessungen) geht oft von einer linearen Temperaturkompensation aus und bezieht sich bei Geräten mit Temperaturkompensation (ATC) auf den Saccharose Korrekturfaktor zur Berechnung der Zuckerkonzentration. Für eine Brechungsindex Messung ist die BRIX Skala nicht zwangsläufig geeignet, da unterschiedliche Stoffe unterschiedlichen spezifischen Korrekturfaktoren (K_n) vermessen werden (s.DAC/NRF Anlage O).

Praxishilfe Refraktometer

Hand- refraktometer	analog und digital	<ul style="list-style-type: none"> • mobil 	<ul style="list-style-type: none"> • meist kleinerer Messbereich • analoge Geräte besitzen meist keine integrierte Temperierung, deshalb ist stets eine Korrektur des gemessenen Brechungsindex erforderlich • bei mobilem Einsatz wird eine arbeitstägliche Kalibrierung mit gereinigtes Wasser empfohlen, um die Messgenauigkeit zu gewährleisten • große Auswahl verschiedenster Geräte bzw. Skalen, deshalb muss genau darauf geachtet werden, dass das Gerät die n_{D}^{20} Skala besitzt und diese die Anforderungen des Ph. Eur. erfüllt! • vom Hersteller eventuell ausgelobte Temperaturkompensation bezieht sich nur auf die BRIX Skala
------------------------	--------------------	---	---

Überlegungen vor dem Kauf:

Messbereich: Um möglichst viele Arzneibuch-Substanzen abdecken zu können, empfiehlt sich ein möglichst großer Messbereich. Als Hilfe für die Auswahl des für die Apotheke relevanten Messbereiches kann die DAC-Anlage N herangezogen werden, diese beinhaltet eine Übersichtstabelle für Brechungsindices diverser Stoffe aus dem Ph. Eur., DAB, DAC und NRF-Defekturarzneimitteln. Die Brechzahl erstreckt sich über einen Bereich von 1,330 (Methanol; Ausnahme bildet Sevofluran mit 1,2475) bis 1,591 (Zimtöl).

Weitere Entscheidungskriterien: Soll der Messwert direkt ablesbar sein? Das bedeutet weniger Zeitaufwand für Temperaturregulierung aber höhere Investitionskosten. Oder steht der Preis im Vordergrund? Dann könnte man auf preiswertere Geräte zurückgreifen und das abgelesene Ergebnis rechnerisch korrigieren.

Die Messung

Tipps für die praktische Messung

Wie gehe ich vor, wenn mein Refraktometer keine Temperaturanzeige besitzt?

Für die Messung des Brechungsindex spielt die Temperatur eine wichtige Rolle. Laut Ph. Eur., DAB und auch DAC/NRF wird der Brechungsindex bei $20^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ gemessen. Ein Thermometer ist daher für eine korrekte Messung unbedingt erforderlich. Dieses muss aber nicht zwingend im Gerät verbaut sein. Alternativ ist es möglich ein Thermometer (mit einer Genauigkeit von mind. $0,5^{\circ}\text{C}$) in die Nähe des Geräts und im Idealfall auch

Praxistipp:

Vorteil von digitalen Geräten:
Die Brechzahl wird direkt angezeigt, während analoge Geräte erst eingestellt werden müssen, um dann die Brechzahl auf der Skala abzulesen!

Praxishilfe Refraktometer

neben der Prüfsubstanz zu stellen. Alle drei sollten mind. 1 h unter den gleichen Raumbedingungen stehen gelassen werden (möglichst in einem geschlossenen Raum, nicht direkt neben einer Heizquelle). Nach erfolgtem Temperaturangleich wird entsprechend der Bedienungsanleitung die Probe vermessen, die Temperatur abgelesen und mit Hilfe der DAC-Anlage O der temperaturkorrigierte Brechungsindex berechnet.

Wie kann ich die Temperatur meines Refraktometers auf 20°C einstellen, wenn es keine Temperaturregulierung besitzt?

Da die Raumtemperatur in der Regel höher liegt, kann man das Gerät einfach in den Kühlschrank stellen. Meist ist es allerdings nicht möglich, den exakten Zeitpunkt abzapfen, wenn das Gerät im Kühlschrank auf 20°C temperiert ist. Deshalb kann man es stärker abkühlen lassen, herausnehmen und langsam wieder auf 20°C ±0,5 bringen.

Wie reinige ich das Prisma?

Die aufgebrauchte Substanz kann mit einem fusselfreien, weichen Tuch entfernt und die Prismen mit einem geeigneten Lösungsmittel (welches die gemessene Substanz löst bzw. mit welchem sich die Substanz mischt) gründlich gereinigt werden. Zur Reinigung keine harten oder scheuernden Gegenstände verwenden, um die relativ weichen Prismengläser nicht zu beschädigen.

Kalibrierung

Was muss kalibriert werden?

Die Messgenauigkeit mittels Kalibrierstandard. Die Temperaturüberprüfung wird indirekt über das Entsprechen der Messgenauigkeit sichergestellt.

Wann muss kalibriert werden?

Die Kalibrierung ist bei Erstinbetriebnahme sowie turnusmäßig (je nach Frequentierung können Abstände von 6 – 12 Monaten festgelegt werden) notwendig. Außerdem bei auffälligen Messergebnissen und Veränderungen am Gerät z.B. Prismenaustausch. Bei Handgeräten empfehlen manche Hersteller eine arbeitstägliche Kalibrierung mit (bi-)destilliertem Wasser.

Womit kann kalibriert werden?

Mit bidestilliertem oder gereinigtem Wasser **und** einem Kalibrierstandard der entweder in einem sehr hohen Messbereich liegt oder den Messbereich widerspiegelt, bei dem die meisten Proben in der Apotheke vermessen werden. Es werden diverse Kalibrierlösungen angeboten. Achtung: Bei der Auswahl der Kalibrierlösung auf die Temperaturangabe achten, denn einige werden bei 25 °C ausgewiesen.

Qualitätssicherung

Mögliche Ursachen von abweichenden Ergebnissen

- Die überprüfte Substanz ist nicht in Ordnung (Identität oder Reinheit) → keine Freigabe erteilen, in Quarantäne aufbewahren, Meldung an die AMK / Behörde
- Das verwendete Thermometer zeigt nicht die korrekte Temperatur an → Thermometer kalibrieren
- Das Gerät misst fehlerhaft → Gerät kalibrieren

Praxistipps:

- Zimtöl als Referenzstandard für den hohen Messbereich geeignet!
- Beachten Sie auch die ZL-Musterkalibrieranweisung