

Inline-Konzentrationsbestimmung in flüssigen Pharmazeutika

Schallgeschwindigkeitsmessgeräte optimieren Pharmaproduktion

Rebecca Dettloff • SensoTech GmbH, Magdeburg-Barleben

Korrespondenz: Rebecca Dettloff, SensoTech GmbH, Steinfeldstr. 1, 39179 Magdeburg-Barleben;
e-mail: rebecca.dettloff@sensotech.com

Zusammenfassung

Die Schallgeschwindigkeit wird in der pharmazeutischen Industrie zur Konzentrationsgenauen Bestimmung von Stoffzusammensetzungen, zur exakten Phasentrennung oder zur Reaktionsverfolgung zum Beispiel von Kristallisationen eingesetzt. Die Messgeräte werden direkt in den Prozess integriert und dienen der Qualitätsüberwachung, Ressourceneffizienz und Prozesssicherheit. Bei der Produktion von pharmazeutischen Wirkstoffen setzt ein internationaler Pharmahersteller in Österreich die LiquiSonic Schallgeschwindigkeitsmessgeräte von SensoTech ein. Die Messgeräte bestimmen inline die Wirkstoffkonzentration in der flüssigen Lösung und stellen die Messwerte online zur Verfügung. Da es sich hierbei um Kohlenhydrate handelt, werden die Messwerte in Grad Brix angegeben.

Prozessanalysetechnik

Von der Rezeptur über das Herstellungsverfahren bis hin zum Endprodukt sind pharmazeutische Prozessschritte mit der Überwachung, Dokumentation und Validierung verbunden. Kritische Parameter können durch Prozessanalysetechnik erfasst, überwacht und protokolliert werden. Ein Beispiel ist die Konzentration in flüssigen Pharmazeutika, die durch Schallgeschwindigkeitsmessgeräte kontrolliert werden kann. Um zeitaufwendige und diskontinuierliche Probeentnahmen und Laboranalysen zu reduzieren, wird die Messtechnik in die Produktionsanlage integriert. Dadurch werden die Messdaten inline, kontinuierlich und direkt im Prozess erfasst. Dies sichert eine gleichbleibend hohe Qualität des Produkts, da bei Messwerten außerhalb des Toleranzbereiches sofort ein Warnsignal gesendet wird, um rechtzeitig Gegenmaßnahmen einleiten zu können. Im Sinne eines präventiven Qualitätsmanagements lassen sich so Fehlchargen

von vornherein vermeiden. Zudem ermöglicht die Inline-Analysentechnik eine Steigerung von Anlagenauslastung und Ressourceneffizienz, da anhand der Konzentrationswerte der Prozessstatus genau definiert und somit der weitere Prozessverlauf zielgerecht gesteuert werden kann.

Schallgeschwindigkeitsmessgeräte zur Konzentrationsbestimmung

Das Messprinzip von Schallgeschwindigkeitsgeräten zur Konzentrationsbestimmung basiert auf einer Laufzeitmessung, bei der ein Schallsignal von einer Seite der Sensorgabel zur anderen Seite gesendet wird. Dabei wird die Zeit gemessen, bis das Signal den Empfänger erreicht. Aus den beiden Größen Weg und Zeit ergibt sich die Schallgeschwindigkeit. Da diese von der Temperatur beeinflusst wird, muss zusätzlich in der Prozessflüssigkeit die Temperatur erfasst werden. Aus der temperaturkompensierten Schallgeschwindigkeit lässt sich

Keywords

- Konzentrationsmessung
- Inline-Analysentechnik
- Prozessanalysetechnik
- Schallgeschwindigkeitsmessgeräte
- Ultraschallsensoren
- Dichtesensoren
- Online-Prozessüberwachung

schließlich die Konzentration berechnen. Abb. 1 veranschaulicht das Messprinzip. Vorteile gegenüber anderen Messverfahren erläutert Tab. 1.

Autor



Rebecca Dettloff

Rebecca Dettloff ist Diplom-Kauffrau und studierte Betriebswirtschaftslehre an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Spezialisierung auf Marketing und Unternehmensführung & Organisation. Währenddessen und nach ihrem Studium arbeitete sie bei der Daimler AG und Volkswagen AG. Im Jahr 2010 übernahm sie die Marketingabteilung der SensoTech GmbH. Im Rahmen des Produktmanagements ist Rebecca Dettloff in unterschiedlichen technischen Projekten aus dem Bereich Ultraschall-Technologie engagiert.

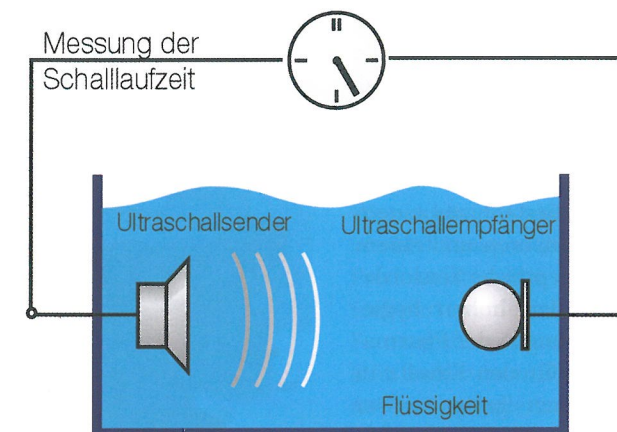


Abb. 1: Zur Konzentrationsbestimmung wird ein Schallsignal durch die Flüssigkeit gesendet und die Schallgeschwindigkeit ermittelt (Quelle alle Abbildungen: SensoTech GmbH).

Insbesondere der bypass-freie Einbau in Rohrleitungen, die Wartungsfreiheit und die lange Lebensdauer machen Schallgeschwindigkeitsmessgeräte zur anwenderfreundlichen Lösung.

Pharmazeutische Einsatzgebiete sind zum einen die Konzentrationsmessung in einer Vielzahl pharmazeutischer Produkte und Wirkstoffe. Bei den Prozessflüssigkeiten kann es sich zum Beispiel um Nährlösungen, Emulsionen oder Suspensionen handeln. Zum anderen detektieren Schallgeschwindigkeitsmessgeräte

hochgenau Phasenänderungen, so dass Phasentrennprozesse sicher und exakt gesteuert werden können. Darüber hinaus werden die Messgeräte zur Reaktionsverfolgung wie Kristallisationen oder Polymerisationen eingesetzt. Bei einer Kristallisationsverfolgung besteht das Ziel in einer Prozessoptimierung in Hinblick auf Kühlrate, Kristallisationszeitpunkt und Kristallgehalt, während bei einer Polymerisationsverfolgung die Bestimmung des Polymerisationsgrades entscheidend ist. Auch in Neutralisationsprozessen haben

sich die Sensoren bewährt und überwachen beispielsweise die Konzentration von Natronlauge und Salzsäure.

Applikationsbeispiel

Um die Prozesssicherheit und -effizienz zu erhöhen, stellte sich bei einem internationalen Pharmahersteller mit Sitz in Österreich die Aufgabe, die Konzentration von Hydroxyethylstärke (HES) und Lactulose während der Produktion zu überwachen. Das Pharmaunternehmen ist auf dem Weltmarkt einer der größten Anbieter für Hydroxyethylstärke (HES) und Lactulose und produziert Medikamente und Medizintechnik zur Infusion, Transfusion und klinischen Ernährung. Die Messwerte sollten direkt im Prozess erfasst und online zur Verfügung gestellt werden. Der Einsatz der Inline-Analysentechnik beruht auf einem Qualitätsmanagement des Pharmaunternehmens, das höchste Produktionsstandards, Produktqualität und Effizienz gewährleisten soll. Dazu entschied sich das Unternehmen für die LiquiSonic Messsysteme von SensoTech. Die Systeme werden in unterschiedlichen Prozessstufen der Produktionsanlagen betrieben. Die Schall-

Tabelle 1					
Messverfahren im Vergleich.					
Messverfahren	Einsatztemperatur	Einsatzdruck	Standzeit	Investition	Bemerkung
Brechungsindex	150 °C	25 bar	eingeschränkt	mittel	verschmutzungsempfindlich
Leitfähigkeit	180 °C	40 bar	uneingeschränkt	niedrig	nur bei anorganischen Stoffen einsetzbar
pH-Wert	140 °C	15 bar	eingeschränkt	niedrig	laufender Wartungsaufwand durch Kalibrierung
Dichte	150 °C	100 bar	eingeschränkt	mittel	Bypass erforderlich, verschmutzungsempfindlich
Schallgeschwindigkeit	200 °C	250 bar	uneingeschränkt	mittel	korrosionsbeständig durch Sondermaterial

Schallgeschwindigkeitsmessgeräte benötigen keine Wartung und keinen Bypass, haben eine robuste Konstruktion und können sowohl in anorganischen als auch organischen Stoffen eingesetzt werden.

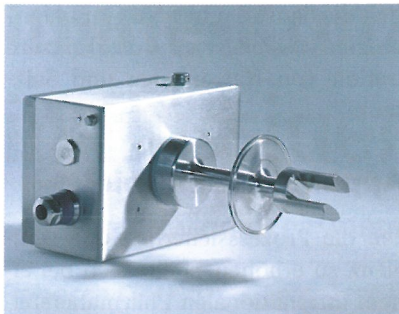


Abb. 2: Der 3-A-zertifizierte Tauchsensormit 3" Clamp Prozessanschluss entspricht den hohen Anforderungen der pharmazeutischen Industrie.

geschwindigkeitssensoren sind direkt in den Rohrleitungen eingebaut und benötigen weder Bypass noch Beruhigungsstrecken. Die Installation erfolgte meist nach der Pumpe, da hier die Prozessflüssigkeit gut durchmischt ist und den Sensor direkt anströmt, was gute Messbedingungen schafft. Für den Prozessanschluss stehen verschiedene Varianten wie zum Beispiel DIN-Flansch, ANSI-Flansch oder Clamp zur Verfügung.

HES, hauptsächlich als Blutplasmaersatzstoff eingesetzt, wird beim österreichischen Pharmahersteller aus Wachsmaisstärke gewonnen, während Lactulose aus einem natürlichen Milchzucker hergestellt wird. Beide Wirkstoffe gehören zur Gruppe der Kohlenhydrate. Das Messsystem gibt die Konzentration daher in der Maßeinheit Grad Brix aus, die den Zuckergehalt in einer Flüssigkeit angibt. Bei der Produktion von HES und Lactulose messen die Sensoren die Konzentration zwischen 0 °Brix und 90 °Brix bei Prozesstemperaturen zwischen 0 °C und 100 °C. Die Messgenauigkeit liegt bei kleiner $\pm 0,1$ °Brix und die Messwerte werden jede Sekunde aktualisiert. Ein Anwendungsbeispiel zeigt der Einbau der Sensoren in den Eindampfern der Produktionslinie. Durch die Online-Konzentrationsüberwachung kann der Verdampfungsprozess genau verfolgt und bei Erreichung der gewünschten Konzentration gezielt beendet werden. Dies gewährleistet die gewünschte Qualität, spart Zeit,

Energie sowie Rohstoffe und erhöht die Anlagenauslastung.

Prozesstauglichkeit und Aseptik

Das Messsystem besteht aus einem oder mehreren Sensoren und einem Controller. Das aseptische Sensordesign entspricht den hohen hygienischen Anforderungen der Pharmaindustrie und ist für den Einsatz in Dampfsterilisationen geeignet. Der auf Abb. 2 dargestellte 3-A-zertifizierte Phasensor mit 3" Clamp Prozessanschluss ist komplett aus Edelstahl DIN 1.4404 in elektropolierter Qualität gefertigt. Für den Einsatz in chemisch-aggressiven Prozessflüssigkeiten können die Sensoren auch aus korrosionsbeständigem Material wie Hastelloy oder Tantal gefertigt oder mit Halar, PFA oder ETFE beschichtet werden. Ein Abnahmeprüfzeugnis nach DIN EN 10204 3.1 sowie Rauigkeitszertifikate wurden dem österreichischen Pharmahersteller zur Verfügung gestellt. Für den Einsatz in explosionsgefährdeten Bereichen sind Sensoren mit ATEX- und IECEx-Zertifizierung, Zone 0, erhältlich.

Die robuste Sensorkonstruktion benötigt weder Dichtungen noch bewegliche Teile oder optische Lichtquellen. Die Sensoren arbeiten daher wartungsfrei, langzeitstabil und ohne Messwertdrift. Die Sensorik an der Messgabel ist vollständig geschlossen verkapselt und kann standardmäßig unter Druck und in Temperaturen von bis zu 120 °C, optional bis zu 200 °C, eingesetzt werden. Zwei Pt1000 Temperaturmessfühler sind zusätzlich im Sensor integriert. Die Elektronik befindet sich in einem Edelstahlgehäuse mit Schutzart IP69, das optional auch vom Sensor abgesetzt montiert werden kann.

Der Sensoreinbau kann in Behältern oder Rohrleitungen beginnend ab DN 10 erfolgen. In sehr klein dimensionierten Rohrleitungen werden Adapter verwendet. Sind die Rohrleitungsdurchmesser sehr groß, werden Tauchsensoren mit erhöhter



Abb. 3: Zur Konzentrationsmessung im Behälter kann der Sensor in das abgebildete Bodenablassventil integriert oder alternativ am Behälter angebracht werden.

Einbaulänge gefertigt. Für die Messung in einem Behälter kann der Sensor entweder direkt am Behälter installiert oder in ein Bodenablassventil integriert werden – wie auf Abb. 3 dargestellt.

Die Sensoren sind mit einer Ultraschall-Keramik ausgerüstet, die eine effektive Messung auch bei Auftreten von Gasblasen oder Kristallen ermöglicht. Die Realisierung einer effektiven Messung hängt von den jeweiligen Prozessbedingungen ab und ist von Fall zu Fall verschieden. Beim Pharmaunternehmen konnte bei Bedarf das Empfangssignal hinreichend verstärkt werden, um ein Durchdringen ohne hohen Messgenauigkeitsverlust zu erreichen. Mithilfe des SonicGraphs, einer oszillographischen Darstellung des Empfangssignals, lassen sich das Messsignal im Con-



Abb. 4: Der Controller zeigt die direkt im Prozess gemessenen Konzentrationswerte an und stellt diese online zur Verfügung.

troller verfolgen und die Stärke und Frequenz überprüfen.

Integration in den Prozess

Abb. 4 zeigt den Controller, der die Brix- und Temperaturmesswerte anzeigt. An einen Controller können bis zu vier Sensoren angeschlossen werden, so dass sich bei mehreren Messstellen die Investitionskosten reduzieren. Die Messwerte werden im Controller gespeichert. Für eine lückenlose Nachvollziehbarkeit und die Erstellung von Protokollen sind alle kritischen Prozessparameter und Konfigurationen vollständig im Controller-Logbuch dokumentiert. Die Daten können online zum Beispiel PCs oder Prozessleitsystemen zur Verfügung gestellt werden. Beim österreichischen Pharmahersteller werden die Daten über 4-20 mA Signale an das Prozessleitsystem übertragen. Dies ermöglicht eine automatisiert gesteuerte Produktion von HES und Lactulose. Alternativ zu Analogausgängen kann der Controller auch über Feldbus (Profibus DP, Modbus), Digitalausgänge, serielle Schnittstellen oder Ethernet in das Leitsystem integriert werden. Klare Trendverläufe geben einen schnellen Überblick über den Prozessstatus. Werden Grenzwerte über- oder unterschritten, wird sofort ein Signal gesendet.

Der Zusammenhang zwischen Schallgeschwindigkeit, Temperatur und Konzentration ist als mathemati-

sches Modell bereits bei Auslieferung im Controller hinterlegt, so dass sofort die Produktkonzentration im Controllerdisplay angezeigt wird. Die Inbetriebnahme der Messsysteme entspricht dem Plug&Play-Standard. Wenn sich im Laufe der Zeit die Prozessbedingungen ändern, können die Produktdatensätze im Controller aktualisiert werden. Auch die sicheren Fernzugriffsoptionen schaffen Flexibilität. Indem zum Beispiel ein Modem an den Controller angeschlossen wird, kann bei Bedarf schnell umfassende Unterstützung geleistet werden. Darüber hinaus stehen verschiedene Prüf- und Validierungsprozeduren zur Verfügung, die den GMP-Vorgaben entsprechen. So wird zum Beispiel eine Installations- und Operationsqualifizierung angeboten, um die korrekte Inbetriebnahme und Funktionsweise der Messsysteme sicherzustellen und zu bestätigen.

Fazit

Für die Konzentrationsmessung, Phasentrennung oder Reaktionsverfolgung von flüssigen Pharmazeutika können Schallgeschwindigkeitsmessgeräte eingesetzt werden, die direkt im Prozess die Messwerte erfassen. Dadurch entfallen zeitverzögerte Laboranalysen und Fehlproduktionen. Die Online-Prozessüberwachung findet kontinuierlich im Sekundentakt statt, so dass Prozesse ressourcenschonend und produkt optimal geregelt werden können. Bei Abweichungen vom Referenzwert lässt sich rechtzeitig in den Prozess eingreifen. Dies gewährleistet eine hohe Produktqualität und Prozesssicherheit. Vorteile von Schallgeschwindigkeitsmessgeräten sind die Wartungsfreiheit, einfache Prozessintegrierbarkeit, hohe Messgenauigkeit und lange Lebensdauer. Die Messgeräte entsprechen den hygienischen Anforderungen der Pharmaindustrie. Zur automatisierten Steuerung können die Messwerte an das Prozessleitsystem übertragen werden.

Innovatives Prüfsystem für Autoinjektoren

Zur Ermittlung der

- ☒ Kappenabzugskraft
- ☒ Nadelschutzkraft
- ☒ Aktivierungskraft
- ☒ Injektionszeit
- ☒ effektiven Nadellänge
- ☒ maximalen Flüssigkeitsmenge



Auch für Pen-Prüfung einsetzbar!

Live zu erleben auf der
Medizininsel während der
testXpo in Ulm:
FACHMESSE FÜR PRÜFTECHNIK
10. - 13. Oktober 2016

www.zwick.de/autoinjektor