

Farmacéutica

Soluciones para la analítica de líquidos de proceso



12 News

INGOLD

Leading Process Analytics

Supervisión de producción y control en línea de soluciones inyectables

La medición exacta de oxígeno durante la inertización es un aspecto crítico para prevenir la oxidación de la solución del producto. Los sensores de oxígeno de METTLER TOLEDO con tecnología ISM («Intelligent Sensor Management» – gestión inteligente de sensores) garantizan una medición precisa y fiable con posibilidades avanzadas de diagnóstico.

Elaboración de soluciones inyectables

En líneas generales, las soluciones inyectables se elaboran disolviendo sustancias activas. Se ha de prestar una especial atención a la no alteración de la sustancia activa y/o reactivos. Si se produce una alteración, el resultado es la no conformidad del producto y unas consecuencias negativas en la eficacia de producción y facturación.

La inertización es la clave para reducir la oxidación

Si los productos son sensibles a la oxidación, las propiedades de sustancias activas, reactivos o soluciones inyectables pueden alterarse si se disuelven, almacenan o transfieren a las líneas de distribución. Para evitar riesgos, debería elimi-

narse cualquier contacto con el oxígeno. Esto se efectúa realmente con inertización, donde el aire de las líneas de proceso se sustituye por un gas inerte. La mejor forma de perfeccionar la eficacia de la inertización consiste en medir el oxígeno de la fase de gas residual existente en el sistema. Regulando la aplicación de gas inerte puede eliminarse cualquier riesgo de oxidación sin uso excesivo de gas.

Control de umbral con medición de oxígeno en línea

Un sensor de oxígeno de fase gaseosa conectado a un transmisor se coloca directamente en el depósito, y se fija un umbral crítico de oxígeno con muestras fuera de línea. Si el nivel de oxígeno supera el umbral ajustado, comienza la fase de inertización y ha de aplicarse gas inerte adicio-



METTLER TOLEDO

nal. Una vez alcanzado el umbral crítico, la fase de inertización puede detenerse automáticamente o a mano.

La medición de oxígeno en línea optimiza la cantidad de gas usado y evita interrupciones de producción para fines de control; se hace así a fin de reducir costes y prevenir riesgos de alteración del producto durante la producción.

La elaboración de soluciones inyectables es sensible al pH

La prevención de cualquier alteración de la sustancia activa y/o de los reactivos realizando mediciones en línea es un aspecto imprescindible para controlar el proceso de preparación de soluciones inyectables. También es importante garantizar la calidad de los reactivos o sustancias activas.

Por tanto, la medición del pH en línea juega un papel crucial en la garantía de calidad y el control de los procesos. Las mediciones en línea permiten ahorrar

tiempo de respuesta con respecto a las pruebas de laboratorio. Una reacción rápida gracias a la medición en línea reduce los errores, aumenta la fiabilidad del proceso y de los productos que salen de producción. Por otra parte, los costes de producción pueden disminuirse reduciendo tiempos de espera debido a muestreo cuando se realicen mediciones en muestras de laboratorio.

Proceso de inertización

Durante la elaboración y transferencia a las líneas de distribución se añade nitrógeno para inertizar la instalación a fin de prevenir que se oxide la solución. La fase de inertización dura entre 20 y 30 minutos, y el valor crítico de oxígeno disuelto gira en torno a 0,5 ppm. A lo largo del proceso de elaboración, el pH ligeramente ácido de la solución se supervisa en el depósito de preparación.

Solución de METTLER TOLEDO para medición de pH

La solución recomendada por METTLER TOLEDO para supervisar el pH en los depósitos de preparación incluye:

- Un transmisor de pH M400,
- un electrodo de pH InPro 2000 i ISM y
- una carcasa retráctil InTrac 777 e.

El transmisor M400 es un componente de vanguardia que ofrece un diagnóstico avanzado del sensor y transmisor, y proporciona un control y regulación eficaz del proceso. El M400 incluye 2 salidas de corriente para medición simultánea de pH y temperatura, un controlador PID y diagnóstico continuo del electrodo («Senso-Check™»).

El electrodo InPro 2000 i con electrólito líquido proporciona una excelente precisión de medida, así como una vida prolongada. El mismo integra un sensor de tem-



Transmisor multiparámetro M400



Carcasa retráctil InTrac 776 e.

Electrodo de pH InPro 2000 i.

Bucle de medición de pH.

Editor/Producción

Mettler-Toledo AG
Analítica de Procesos
Im Hackacker 15
CH-8902 Urdorf
Suiza

Ilustraciones

Mettler-Toledo AG
Schering, Alemania

Sujeto a modificaciones técnicas.
© Mettler-Toledo AG 07/08
Impreso en Suiza.



peratura que permite la compensación automática de temperatura durante el muestreo y la medición, y es resistente a temperaturas de esterilización de hasta 140 °C (284 °F), hecho que lo convierte en un electrodo ideal para CIP/SIP («Cleaning/Sterilization In Place» – limpieza/esterilización in situ) frecuentes.

La adaptación del proceso se realiza por medio de una conexión higiénica INGOLD de acero inoxidable que permite una mayor fiabilidad gracias a su diseño.

La carcasa retráctil InTrac 776 e combina seguridad con costes reducidos de funcionamiento del bucle de medida. Su cámara incorporada de lavado y limpieza permite realizar todas las tareas de mantenimiento sin interrumpir el proceso.

Este completo bucle de medición INGOLD permite sacar partido de la medición del pH directamente en el centro del depósito de preparación, lográndose la máxima flexibilidad de mantenimiento y muestreo del sensor sin interrumpir el proceso.



Transmisor multiparámetro M400

Carcasa retráctil InTrac 776 e.



Sensor de oxígeno InPro 6850 i.

Bucle de medición de oxígeno.

Solución de METTLER TOLEDO para medición de oxígeno

METTLER TOLEDO ofrece una solución escalable y altamente fiable para la medición de oxígeno disuelto basada en los siguientes componentes:

- Un transmisor M400,
- un sensor InPro 6850 i ISM
- y
- una carcasa retráctil InTrac 776 e.

El transmisor de O₂ M400 Tipo 2 incluye todas las características principales junto con funciones específicas para la medición de oxígeno disuelto, como corrector de presión o indicador dinámico y duradero (DLI – «Dynamic Lifetime Indicator») del sensor ISM.

El sensor InPro 6850 i ISM garantiza mediciones continuas muy precisas en las condiciones más rigurosas, lo cual exige alta sensibilidad y conformidad sanitaria con las normas de seguridad. Este sensor tiene un límite de detección de 0,006 ppm, y su mantenimiento sólo requiere un par

de minutos, gracias a los módulos con membrana fácil de sustituir, y al elemento sensible de desconexión rápida. Su conector VP IP 68 garantiza una obturación perfecta y una manipulación muy fiable. Su diseño higiénico se adapta perfectamente a las recomendaciones del EHEDG y de la FDA («Food and Drug Administration» – Administración de Drogas y Alimentos). Por último, el sensor es autoclavable y esterilizable.

Nota: EHEDG significa «European Hygienic Engineering & Design Group» (Grupo Europeo de Diseño de Equipos Higiénicos).

Ventajas importantes de estas soluciones para el cliente

- Los componentes en línea fiables satisfacen los requisitos de calidad y seguridad asociados con la elaboración de lotes de soluciones inyectables.
- Por medio de una salida de 4–20 mA, el transmisor controla la entrada de nitrógeno y por tanto la fase de inertización.
- La supervisión en línea de oxígeno en fase gaseosa durante la medición de la fase de inertización ofrece una información en tiempo real, pero indica también la ejecución de cualquier adición o interrupción de gas inerte.
- Las funciones y el diseño de los productos de medición de pH u oxígeno disuelto de METTLER TOLEDO permiten mediciones precisas, acciones predictivas y en última instancia la reducción de tiempos de parada muy costosos, lo cual constituye una ventaja considerable para el usuario.

► www.mt.com/pro-pH

► www.mt.com/DO

El nuevo sensor óptico de oxígeno que permite una alta precisión y fiabilidad

El nuevo sensor óptico InPro 6880 i para determinar el oxígeno disuelto en procesos de fermentación ofrece una alta precisión combinada con excelente reproducibilidad y mantenimiento especialmente bajo.

La mejora de la estabilidad del proceso y la reducción de mantenimiento

El sensor óptico InPro 6880 i con componentes electrónicos integrados se basa en un principio de medición óptico-química. El sensor utiliza la luz para determinar con exactitud el oxígeno disuelto durante la fermentación. Las moléculas marcadoras inmovilizadas en una capa sensible al oxígeno se excitan con luz verde y emiten luz roja gracias a un proceso óptico-químico de fluorescencia. El sensor óptico no necesita electrolito ni polarización, lo cual amplía su disponibilidad operativa y elimina errores involuntarios de manipulación. Ello permite reducir también el riesgo de contaminación de los lotes, así como retrasos en la producción. Para sacar el máximo provecho al InPro 6880 i se recomienda terminar el bucle de medición con el nuevo transmisor M400.

La tecnología ISM permite un mejor diagnóstico de sensor

El InPro 6880 i utiliza la tecnología ISM («Intelligent Sensor Management» – gestión inteligente de sensores), permite una planificación optimizada del mantenimiento y aumenta la fiabilidad de proceso. La información adicional del estado se analiza en línea y proporciona al usuario advertencias en tiempo real sobre el fin de la vida útil de la tapa óptica del marcador.

Seguridad de proceso y consistencia lote-a-lote

Esta innovadora tecnología se ha combinado con la tradicional excelencia de INGOLD en el control de aplicaciones de biorreactor para obtener el sistema de medición más avanzado. El resultado obtenido fue un nuevo estándar para un mayor rendimiento y uso sencillo.

El InPro 6880 i proporciona:

- Resultados extremadamente reproducibles con
- precisión extraordinaria, que permite una
- medición altamente consistente y
- un desarrollo más rápido del proceso.

Ventajas para el cliente

Los sensores InPro 6880 i ofrecen ventajas significativas lo cual constituye la respuesta perfecta a aspectos cruciales para las tareas, como la fiabilidad de proceso y la consistencia lote-a-lote:

- Alta disponibilidad operativa combinada con
- excelente calidad de medición y
- mantenimiento mínimo y fácil de realizar.

ISM



Sensor de oxígeno InPro 6880 i.



Transmisor multiparámetro M400.

M400 – el transmisor versátil para mediciones avanzadas de proceso

El nuevo transmisor flexible M400 está diseñado para aplicaciones exigentes y ofrece tecnología ISM con un innovador y singular indicador dinámico de vida útil (DLI). Éste sirve para mediciones de pH/ORP, oxígeno y conductividad, y es compatible con sensores analógicos e ISM®.

M400 – el transmisor de múltiples parámetros para una mayor flexibilidad

Mantenga un bajo volumen de existencias gracias al versátil M400:

- Cada modelo puede utilizarse para varios parámetros de entrada
- Existen 3 tipos para satisfacer sus necesidades de proceso
- El M400 puede dar entrada a un sensor analógico o a un innovador sensor ISM. Usted decide el tipo de sensor que mejor se adecue a cada aplicación

Información de estado en tiempo real con tecnología ISM®

ISM («Intelligent Sensor Management» – gestión inteligente de sensores) facilita mucho el manejo de sistemas analíticos de proceso, desde la instalación inicial hasta el mantenimiento, pasando por la sustitución del sensor. ISM se halla disponible para todos los parámetros importantes de medición analítica. La informa-

ción del estado del sensor ISM en tiempo real permite un auténtico mantenimiento predictivo:

- El indicador dinámico de vida útil (DLI – «Dynamic Lifetime Indicator») le indica cuándo ha de sustituirse el sensor
- Efectúe una calibración sólo cuando sea necesario: El temporizador adaptado de calibración (ACT – «Adaptive Calibration Timer») supervisa la fecha de la siguiente calibración
- Ayuda de rastreabilidad gracias al contador incorporado de limpieza/esterilización in situ («Cleaning / Sterilization In Place») e historial de calibración

La característica «Plug and Measure»™ (enchufar y medir) minimiza costes de mantenimiento

«Plug and Measure» permite al usuario iniciar la medición en pocos segundos:

- Riesgo minimizado de problemas de instalación gracias a una puesta en servicio simplificada
- Los datos de calibración actualizados se guardan en sensores ISM y se envían directamente al transmisor

Alta fiabilidad incluso en aplicaciones avanzadas de proceso

Gracias a su alta fiabilidad y funciones ISM avanzadas, el transmisor M400 es la opción adecuada para aplicaciones punteras en la industria de farmacéutica. El mismo puede dar entrada a un sensor analógico o a un sensor ISM innovador.

Además, el singular iSense Asset Suite para pH y OD (que aparecerá en el mercado en el cuarto trimestre de Q4/2008) ofrece una calibración de control fiable en un entorno de gestión de calidad y garantiza un registro totalmente rastreable de cada sensor a lo largo de su vida útil.

► www.mt.com/m400



ISM



El transmisor de múltiples parámetros M400 es compatible con electrodos y sensores ISM®.

iSense es un software único y muy fácil de usar. No tiene más que conectar su sensor a su ordenador a través de un puerto USB.

Valoración de la fabricación de productos inyectables controlada con sistema de medición de pH

El proceso de neutralización durante la fabricación de productos farmacéuticos inyectables puede controlarse acertadamente con el electrodo de pH InPro 3253 i, evitando la superación del valor de pH objetivo.

Producción de productos farmacéuticos inyectables

En el proceso de «formulación farmacéutica», los ingredientes y excipientes farmacéuticos activos se combinan para obtener sustancias medicamentosas puras que se utilizan para fabricar productos médicos. En el proceso de fabricación de productos farmacéuticos inyectables, en un depósito portátil se mezclan sustancias sólidas pesadas previamente y agua para inyección (WFI – «Water For Injection»). Por regla general, la solución resulta totalmente ácida y debe neutralizarse añadiendo una solución cáustica (habitualmente NaOH). El pH final de una solución inyectable es muy importante, pues se ha de evitar cualquier reacción no deseada en el cuerpo del paciente después de la inyección. En un proceso de valoración puede elevarse el valor de pH. Este proceso de neutralización parece ser una aplicación muy sencilla. Sin embargo, la técnica es muy complicada, tal y como se demuestra en la práctica.

Posible problema en el proceso de valoración

¿Por qué se ha mostrado tan crítico el proceso de la valoración? Mientras que la adición de sosa cáustica es necesaria para aumentar los valores de pH según lo requerido, el exceso de sosa cáustica puede dañar o destruir todo el lote. Si se utiliza demasiada sosa cáustica, no se permite realizar una nueva corrección volviendo a añadir ácidos. Se tiene que

evitar una alta concentración de sosa cáustica como consecuencia de una adición demasiado rápida. La mezcla inadecuada originará mediciones incorrectas del valor de pH debido a retrasos y ruidos. Una vez llenados los frascos y las bolsas de infusión, el valor de pH tiene que controlarse y corresponder con el valor de la solución del lote a fin de mantener la calidad requerida. El proceso de valoración se realiza en un depósito portátil de acero inoxidable – en la mayoría de los casos con una entrada superior para la instalación del electrodo de pH – situado en una sala limpia. Con el sistema de medición de pH se controla una bomba peristáltica que se encarga de la dosificación adecuada de la sosa cáustica.

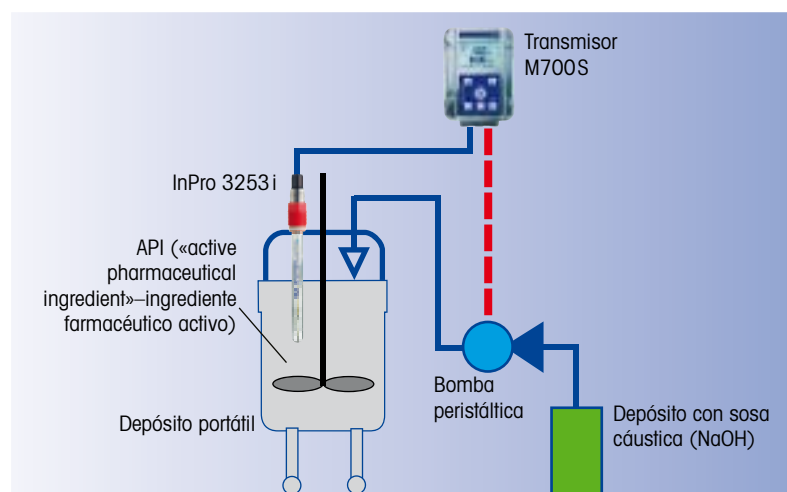
Solución de METTLER TOLEDO

Más allá de un buen sistema de mezcla y de un ajuste apropiado del controlador de pH, resulta esencial un sistema de medi-

ción de pH que responda rápidamente. Como la valoración es el paso final de fabricación antes del llenado de los frascos o las bolsas de infusión, se tiene que aplicar el máximo nivel de conformidad con las regulaciones FDA/USP («Food and Drug Administration / US Pharmacopeia» – Administración de Drogas y Alimentos / Farmacopea de EE.UU.). Debería registrarse la rastreabilidad y documentación de todos los pasos operativos relacionados con el ajuste del pH. METTLER TOLEDO ofrece su singular sistema ISM para cumplir con estos requisitos (ISM significa: «Intelligent Sensor Management» – gestión inteligente de sensores).

El sistema de medición de pH se compone de:

- Electrodo de pH InPro 3253 i (modelo digital con tecnología ISM)
- Transmisor de pH M700S





iSense™ ISM Asset Suite

Con iSense™ ISM Asset Suite se maximizan las prestaciones de cada sensor ISM. Los electrodos de pH pueden precalibrarse fácilmente con iSense instalado en un PC del laboratorio. El sensor precalibrado puede conectarse al transmisor y está listo para su uso, pues todos los datos de calibración se guardan en la cabeza del electrodo de pH ISM. No se requiere ningún trabajo de calibración con soluciones amortiguadoras dentro de la sala limpia.

Ventajas directas para el cliente

- El electrodo de pH InPro 3253 i tiene una respuesta rápida y evita que se supe el valor de pH perseguido y que tenga que rechazarse el lote completo.
- La rápida respuesta del sistema de medición junto con un ajuste perfecto del controlador optimiza el tiempo de ciclo y evitando una dosificación de sosa cáustica demasiado lenta.



Transmisor multiparámetro M700S.

Sensor InPro 3253i.



- Decir que la alta seguridad del proceso no sólo mejora la fiabilidad, sino que también ayuda a optimizar el proceso, lo que por otra parte reduce los costes y el mantenimiento.

La solución de medición de THORNTON garantiza una alta calidad de agua para inyectables (WFI)

De acuerdo con su utilización en el presente artículo, WFI tiene que cumplir los máximos requisitos tal y como se indica en las diferentes farmacopeas internacionales. Mettler-Toledo Thornton es líder internacional en el control de WFI en base a mediciones de TOC («Total Organic Carbon» – carbono orgánico total) y conductividad. Para más información, rogamos contacte con su distribuidor local de METTLER TOLEDO.

Características principales del electrodo de pH InPro 3253 i

- Precisión fiable y elevada
- El electrolito de líquido presurizado previamente evita cualquier penetración de medio de proceso en el sistema de referencia

- Funcionalidad «Plug and Measure» (enchufar y medir)
- Diagnóstico avanzado del sensor
- Temporizador de calibración de desgaste / adaptativa de sensor susceptible de integrarse en su PLC a través de PROFIBUS® PA o FOUNDATION fieldbus™
- Contador CIP/SIP

Características principales del transmisor multiparámetros M700S

- Mide dos parámetros con temperatura
- Supervisor de protección de contraseña
- La gestión inteligente de sensores (ISM) permite la función «Plug and Measure» y diagnóstico avanzado. La misma simplifica la instalación, la manipulación y el mantenimiento del equipo de medición.

iSense™ Asset Suite

- Calibración rápida y sencilla
- Documentación rastreadable del historial del sensor
- Diagnóstico predictivo del sensor

ISM

► www.mt.com/pro-pH

Catálogo de productos

Disponible nueva edición 08/09

Obtenga con el nuevo catálogo de productos 08/09 una vista general de los últimos productos INGOLD y THORNTON disponibles para su aplicación de proceso.

El catálogo ofrece una amplia vista general de características y especificaciones de productos, ventajas y ámbitos de aplicación recomendados, detalles de pedido y mucha más información para soluciones de medición analítica de proceso.

El catálogo de productos incluye soluciones completas de medición para los parámetros siguientes:

- pH
- Oxígeno disuelto y O₂ en gases
- Ozono
- CO₂ disuelto
- Conductividad
- Turbidez
- TOC (carbono orgánico total)
- Caudal

La gama de productos presentada incluye:

- Electrodos / sensores
- Carcasas
- Conexiones de proceso
- Transmisores / analizadores
- Sistemas de limpieza y calibración
- Cables
- Accesorios

Encargue hoy su copia de esta práctica herramienta desk tool.

