



**2011**

**RIGGTEK**

*The Evolution in Dissolution Testing*

Mediumaufbereitung

# Mediumaufbereitung

warum gibt es behördliche Anforderungen?



*Die richtige und wiederholbare Mediumaufbereitung hat einen bedeutenden, oft unterschätzten Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Dissolutiontest-Ergebnisse!*

Folgende Parameter sind bedeutend:

1. präzises und wiederholbares Mixen von Medium
2. präzises und korrektes dosieren des Mediums in die Vessels
3. zeitsparendes Erwärmen des Mediums
4. Entgasung des Mediums
5. Dokumentation der Mediumaufbereitung

# Mediumaufbereitung

behördliche Anforderungen bzgl. mischen,  
erwärmen und dispensieren / abfüllen



USP:

*„Place the stated volume of the dissolution medium with an ...  
... accuracy of 1% in the vessels ...  
... and equilibrate it to 37 +/- 0,5 °C...“*



„Standard –Bedingungen“ für das Füllen der Vessels sind:

- Referenz-Temperatur nach der USP sind 25°C:  
1 Liter Wasser wiegt demnach 998,3g
- Standard-Bedingungen nach der EP sind 20°C und 1bar:  
1 Liter Wasser wiegt demnach 997,1g

Schlussfolgerungen:

- Die gewünschten Volumina sind – beim mischen aller Bestandteile eines Mediums – unter „Standard-Bedingungen“ kalt in die Vessels zu füllen und dann zu erwärmen.
- Nach der USP wiegen damit zum Beispiel 900ml Wasser, die in ein Vessel abzufüllen sind 897,4g. Nur das Gewicht einer Flüssigkeit ändert sich nicht, wenn man sie erwärmt! Die Dichte und das Volumen der Flüssigkeit ändern sich! **Daher ist das Messen des Gewichts zur Dosierung des Mediums die einzig korrekte Methode!**
- Es ist daher falsch ein auf z.B. 37°C erwärmtes Medium in einem auf 20°C kalibrierten Meßzylinder zu messen.
- Es ist auch falsch die spezifische Dichte des Mediums bei z.B. 37°C zu verwenden, um damit mit dem gewünschten Volumen die resultierende Masse zu errechnen. Denn nach USP soll die Masse des Mediums bei 25°C verwendet werden.

# Mediumaufbereitung

behördliche Anforderungen bzgl. der Entgasung

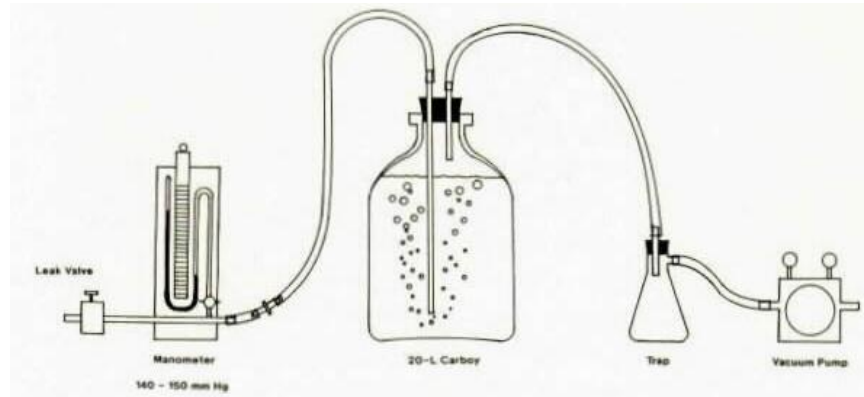
RIGGTEK<sup>®</sup>

USP:

*„The USP recognizes that dissolved gases in the dissolution media may affect dissolution test results and ...  
... recommends that gases be removed by filtering, warming and stirring under vacuum before the test is performed\*.“*

FDA:

*The FDA targeted the degassing more than ever as an area of concern. The recommended method\* refers to parameters of the USP recommendation „filtering, warming, stirring, vacuum and process time“. Stirring is realized by feeding air bubbles in the media bin. Additionally feeding air bubbles causes an Avalanche-Effect .*



\*Dissolution Technologies, May 1996



### Erfahrungen:

- es gibt bis jetzt nicht viele und eindeutige Erfahrungsberichte bzgl. der Ergebnisse von verschiedenen Entgasungsmethoden\*. Gewöhnlich werden firmen-interne Erfahrungen nicht veröffentlicht.
- eine hohe theoretische Entgasungs-Effizienz einer beliebigen Entgasungs-Methode wird durch die schnelle Wiederaufnahme von gelöster Luft im Medium wieder verschlechtert. Die Wiederaufnahme geschieht während zwischenzeitlicher Lagerung des Mediums, des Abfüllens, der Wartezeiten und in der Anfangsphase des Dissolution Tests.
- unter Dissolutiontest-Bedingungen wird zumindest die gelöste Luft in einem entgasten Medium nicht übersättigen, so dass sich keine Luftblasen bilden werden.
- Im Fall von Wasser mit einer Temperatur von 20°C und einem Umgebungsdruck von 1 bar sind 9,08ppm Sauerstoff und Luftkomponenten gelöst. Im Fall von 37°C sind es 6,72ppm. Wenn die Temperatur bis 100°C erhöht wird und / oder der Luftdruck auf 0 bar (absolutes Vakuum) abgesenkt wird, kann keine Luft mehr gelöst sein.

### Schlussfolgerungen:

- Das Entgasen ist notwendig, um eine Übersättigung zu vermeiden..
- Das Medium kann mit den Parametern „Temperatur“ oder „Vakuum“ entgast werden.
- Das Ergebnis verschiedener Entgasungs-Methoden muss nach dem Dosieren in die Vessels oder vor dem Start des Dissolution-Test verglichen werden. Die theoretische Entgasungs-Effizienz ist nicht aussagekräftigt.

\*Dissolution Technologies, May 1996 / Dissolution Technologies, Feb 2004 / Dissolution Technologies, Aug 2008



GLP / GMP:

*Die GLP / GMP Regeln verlangen eine vorgeschriebenen Handhabungs-SOP für die Produktion des Mediums...*

***... die Dokumentation aller Arbeitsschritte muss erfolgen (lückenlose Nachvollziehbarkeit).***

# Mediumaufbereitung

Leistung des DissoPrep X8 bzgl.  
filtrieren, erwärmen und mischen

**RIGGTEK**

*Der Dissoprep X8 filtert, mischt, erwärmt, entgast und dosiert das Medium gemäß USP, FDA, EP, GLP / GMP.*



➤ **filtrieren:**

gefiltert wird das Medium **durch eine einfach auswechselbare Filterkartusche**, die restliche Filterkapazität wird automatisch überprüft, das System weist den Anwender auf einen notwendigen Filterwechsel hin. Das Durchflussprinzip verhindert Bakterienwachstum.

➤ **erwärmen:**

Ein **spezieller Heizer erwärmt das Medium** vor dem Entgasen. Dies bewirkt einen verstärkten Entgasungseffekt und spart erheblich Zeit beim Heizen im Dissolution Tester.

➤ **mischen:**

Für die **präzise Zugabe von Salzsäure, Puffer oder Tensid (SLS)** steht ein zweiter Einlasskanal zur Verfügung.  
**Die Mischung von Additiv und Wasser wird gravimetrisch (gewichtsbezogen) mittels einer Präzisions-Wägezelle durchgeführt und überwacht.**

**Nur der DissoPrep X8 macht dies nach dem einzig richtigen gravimetrischen Verfahren!**

Ein **elektronischer Rührer mischt die Medien-Komponenten** im Tank und garantiert eine gleichmäßige Konzentration für das gesamte Medium (Funktion wird überwacht).

Die Präzision der Mischung ist sehr hoch (**die typische Abweichung ist < 0,2%**)

# Mediumaufbereitung

Leistung des DissoPrep X8 bzgl. entgasen

**RIGGTEK**



➤ entgasen:

Das Medium ist während dem Ansaugen einem **hohen Vakuum** ausgesetzt.

Das Zusammenspiel von erwärmen, mischen und entgasen unter Vakuum bewirkt ein **effektives Entgasen des Mediums, z.B. für Wasser mit typisch 3 - 5ppm Rest-O<sub>2</sub> (nach dem Füllen in die Vessels)**.

Die USP und die FDA hat die Entgasung nicht in Zahlen spezifiziert, weil die Messung von gelöstem Sauerstoff nicht stabil und es sind keine nachvollziehbaren Standards für die Kalibrierung von Sauerstoffmessgeräten verfügbar. Nur die physikalischen Parameter Temperatur, Vakuum und die Zeit, die das Medium diesen beiden Parametern ausgesetzt ist, kann verlässlich gemessen werden.



# Mediumaufbereitung

## DissoPrep X8 – Tests bzgl. der Entgasungsleistung



### Degassing Efficiency Investigation with DissoPrep X8

© 2010

[www.riggtek.com](http://www.riggtek.com)

Dipl.- Ing. Hansjuergen Riggemann

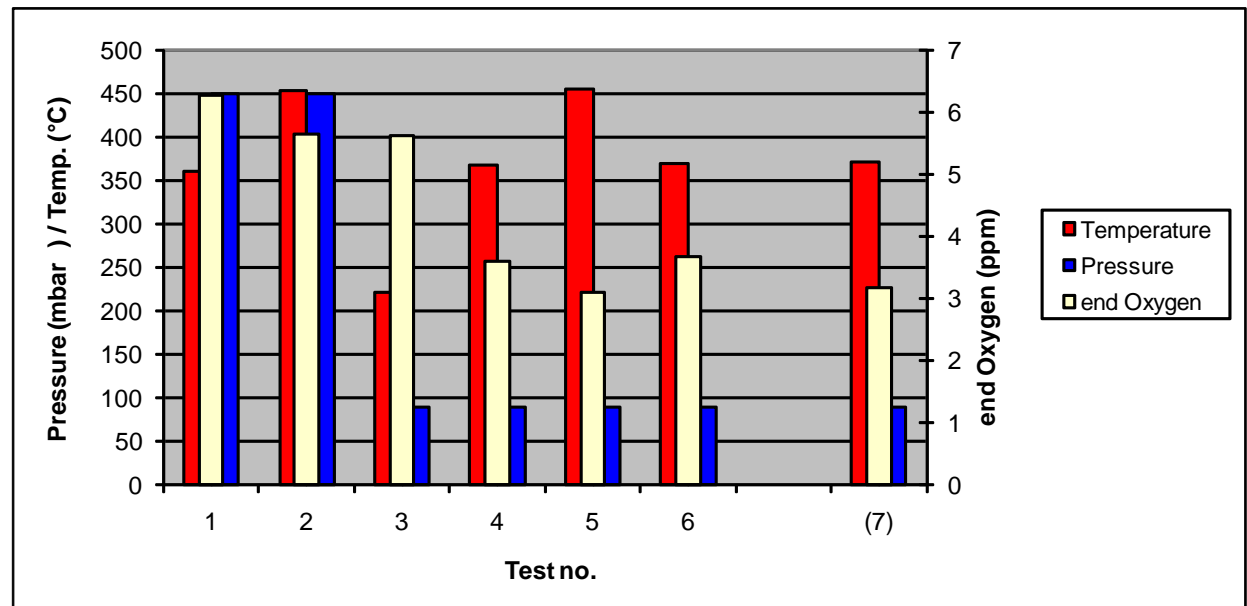
*niedriges Vakuum von 90mbar, „normale“ Temperatur von 36,7°C und zusätzliche Entgasungszeit von 120 Sekunden liefert am schnellsten eine sehr gute Entgasung*

Oxymeter from WTW OXI 330

DissoPrep X8 with Firmware 7.108



Method Parameter	Test No.	1	2	3	4	5	6	(7)
Temperature	°C	36	45,2	22,1	36,7	45,5	36,9	37,1
Temperature eff.	°C/10	360	452	221	367	455	369	371
min. Pressure (vacuum)	mbar	450	450	90	90	90	90	90
Volume	mL	1x 5000	1x 5000	1x 5000	1x 5000	1x 5000	6x 1000	6x 1000
add. Degas Time	sec	120	120	120	120	240	120	120
start Oxygen	ppm O <sub>2</sub>	8,54	8,47	8,36	8,24	8,55	8,1	8,55
<b>end Oxygen</b>	<b>ppm O<sub>2</sub></b>	<b>6,26</b>	<b>5,64</b>	<b>5,62</b>	<b>3,59</b>	<b>3,09</b>	<b>3,66</b>	<b>3,18</b>
DPX8 routine application (time saving method without add. Degas Time)					YES		YES	YES



# Mediumaufbereitung

Leistung des DissoPrep X8 bzgl.  
dosieren und dokumentieren

**RIGGTEK**



➤ dosieren:

Die Vessels im Dissolution Tester werden direkt mit einem Schlauch befüllt.

Die **hoch präzise Dosierung** (<1% bei 500 - 8.000ml (g), typ. 2g) von 900mL braucht ca. **25 Sekunden** und wird durch die Präzisions-Wägezelle kontrolliert.

Das gewünschte Volumen kann zwischen 150mL und 8000mL liegen (in Gewichts-Äquivalenten)

➤ dokumentieren:

Alle internen Prozesse der Mischung und Dosierung werden durch die **Präzisions-Wägezelle** genauestens kontrolliert und dokumentiert.

Die einzelnen Dosierungen werden dokumentiert und können auf einem **externen Drucker ausgedruckt werden oder mit dem PC verwaltet werden** (Option: RC Software).

Nach jedem Dosier-Zyklus bietet der DissoPrep X8 ein **DOSIERUNGS-Protokoll** an, das das Gewicht, das Mischverhältnis, das Vakuum und die Temperatur ausweist.

Auch ein **KALIBRIERUNGS-Protokoll** wird zur Verfügung gestellt. **Der DissoPrep X8 kann mittels eines Software-geführten Ablaufs einfach kalibriert werden.**

# Mediumaufbereitung

## das Dosierungs-Protokoll des DissoPrep X8



```

DISPENSE PROTOCOL
No: 14
for the media dosage
with DosaPrep X8
Serial Number   : 22020999
Firmware Version:    6.000
General Data:
Nominal   filter capacity [l]:    5000
Remaining filter capacity [l]:    4827
Volume throughput up to now   :    173
Method: 0
Standard Media 0,1N HCL
Result of the dosages [g]:
          MEDIUM ADDTV  RATIO  DEV%
Fill Nominal:   5400   0.0  0.000
Fill Actual  :   5504   0.0  0.000  +0.0
          MEDIUM  DEV%  ADDTV  DEV%
Vessel No. 6:   899  -0.1   0.0  +0.0
Vessel No. 5:   901  +0.1   0.0  +0.0
Vessel No. 4:   900  +0.1   0.0  +0.0
Vessel No. 3:   900  -0.0   0.0  +0.0
Vessel No. 2:   900  +0.0   0.0  +0.0
Vessel No. 1:   900  -0.0   0.0  +0.0
Temperature (average): 37.1 C
MAX.VACUUM at 144 mbar absolute pressure  *
Date, Time:
.....
Name:
.....
Signature:
.....
    
```

# Mediumaufbereitung

## das Kalibrierungs-Protokoll des DissoPrep X8



```

MANUAL CALIBRATION PROTOCOL
No: 7
for the media dosage
with DOSAPREP X8
Serial Number   : 20100056
Firmware Version: 4.25
General Data:
Nominal filter capacity [l]: 5000
Remaining filter capacity [l]: 4950
Volume throughput up to now : 50
Result of the quantity measurings [g]
      INTERN  EXTERN  DEV%
No. 8:  1003  1005  -0.2
No. 7:  1004  1004  +0.0
No. 6:  1004  1005  -0.1
No. 5:  1004  1003  +0.1
No. 4:  1003  1003  +0.0
No. 3:  1004  1003  +0.1
No. 2:  1004  1005  -0.1
No. 1:  1003  1002  +0.1
Result (average):
      1004  1004  -0.0
Result of the temperature measurings[C]
      INTERN  EXTERN  DEV
No. 8:  36.2  36.2  +0.0
No. 7:  36.3  36.3  +0.0
No. 6:  36.2  36.2  +0.0
No. 5:  36.2  36.2  +0.0
No. 4:  36.3  36.3  +0.0
No. 3:  36.3  36.3  +0.0
No. 2:  36.3  36.3  +0.0
No. 1:  36.3  36.3  +0.0
Result (average):
      36.2  36.2  +0.0
Date, Time:
Name:
Signature:
2000-10-03 21:21:21 (UTC)
    
```

# Mediamaufbereitung

Die Remote-Control Software des DissoPrep X8



Remote Control for DPX8

File User Settings Help

Protocol Audit Trail Methods Setup Data Ini Data System Monitor

Cancel Get Clear

Protocols

- 131
- 130
- 129
- 128
- 127
- 126
- 125
- 124
- 123
- 122
- 121
- 120
- 119
- 118
- 117
- 116
- 115
- 114
- 113
- 112
- 111
- 110
- 109
- 108
- 107
- 106
- 105

```
PROTOCOL
No: 125

for the media dosage
with DOSAPREP X8
Serial Number : 99120042
Firmware Version: 4.25

General Data:
Nominal filter capacity [1]: 5000
Remaining filter capacity [1]: 4235
Volume throughput up to now : 783

Method: 0

Result of the dosages [g]:

          MEDIUM  ADDTV  RATIO  DEV%
Fill Nominal:  5358   0.0  0.000
Fill Actual :  6949   0.0  0.000  +0.0

          MEDIUM  DEV%  ADDTV  DEV%
Vessel No. 6:  893  -0.0   0.0  +0.0
Vessel No. 5:  893  +0.0   0.0  +0.0
Vessel No. 4:  893  +0.1   0.0  +0.0
Vessel No. 3:  893  -0.0   0.0  +0.0
Vessel No. 2:  893  +0.0   0.0  +0.0
```

Offline Master

# Mediumaufbereitung

der DissoPrep X8 erfüllt alle behördlichen Anforderungen



## **zur Erinnerung...**

*Die richtige und wiederholbare Mediumaufbereitung hat einen bedeutenden, oft unterschätzten Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Dissolutiontest-Ergebnisse!*

Folgende Parameter sind bedeutend:

**mit dem DissoPrep X8:**

1. präzises und wiederholbares Mixen von Medium
2. präzises und korrektes dosieren des Mediums in die Vessels
3. zeitsparendes Erwärmen des Mediums
4. Entgasung des Mediums
5. Dokumentation der Mediumaufbereitung



# Mediumaufbereitung

außerdem bietet der DissoPrep X8 viele weitere Vorteile

# RIGGTEK<sup>®</sup>



## ➤ einfache Bedienung:

Die Benutzeroberfläche des DissoPrep X8 ist mit wenigen Knöpfen einfach. Das Remote Control Nozzle („Fernbedienung“ am Auslassschlauch, Option) macht das Dosieren in die Vessels sehr einfach.

## ➤ platzsparend:

Die Abmessungen des DissoPrep X8 sind mit B 30cm x H 65cm x T 60cm sehr kompakt, um in jedem Labor einen Platz zu finden.

## ➤ USP, EP, FDA, GLP/GMP konform:

Der DissoPrep X8 erfüllt alle Anforderungen der Mediumaufbereitung nach **den geforderten Regeln der USP und EP**, wie auch nach den **Empfehlungen der FDA und der GLP/GMP**.

## ➤ Sicherheit im Labor:

Durch die Automatisierung der Mediumaufbereitung wird – speziell bei der Vorbereitung der Säure und des Dosierens – **das Risiko für die Labormitarbeiter minimiert**.

## ➤ Reproduzierbarkeit der Dissolution Ergebnisse:

**Die Reproduzierbarkeit der Dissolution Ergebnisse wird unabhängig vom Anwender.**

## ➤ Vereinfachung der administrativen Dokumentation:

Der Ausdruck der Protokolle vereinfacht die Dokumentation, die optional erhältliche Remote Control Software ermöglicht alle Methoden und Protokolle zu verwalten und in ein PC-Netzwerk zu übermitteln **“21CFR Part 11 compliant”**.

# Mediumaufbereitung der DissoPrep X8 rechnet sich schnell

RIGGTEK<sup>®</sup>

## ➤ Zeit- und Kosteneinsparung:



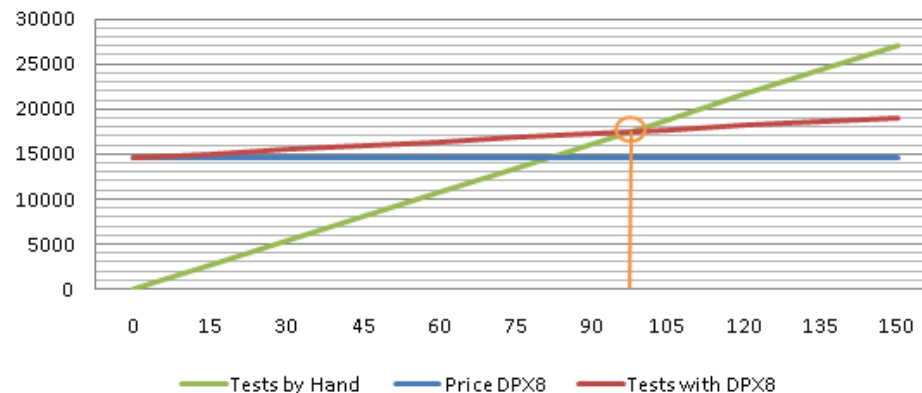
Die Zeiteinsparung ist erheblich. Der DissoPrep X8 bereitet bis zu **8L Dissolution-Medium** automatisch in **weniger als 15 Minuten auf** (12 Minuten ohne Mischen). Die **schnelle und präzise Dosierung** direkt in die Vessels mittels eines Schlauchs (~25 Sekunden für 900ml) erspart zeitraubende Arbeitsschritte. Das **vorgeheizte Medium spart bis zu 45 Minuten** beim Heizen des Mediums in einem konventionellen Dissolution Tester mit Wasserbad.

Wenn man rechnet, dass

- 180€ Vollkosten für einen Dissolution Test mit manueller Mediumaufbereitung (1 Stunde) anfallen und nur
- 30€ (10 min )für einen Test mit dem DissoPrep X8,

**rechnet sich die Investition für den DissoPrep X8 schon nach 90 Tests!**

### Profitability Analysis







## Sie haben Fragen? Sie wünschen sich eine Vorführung oder Probestellung?

- Besuchen Sie unsere Internetseite [www.riggtek.de](http://www.riggtek.de) oder
- Rufen Sie uns an unter **Tel.: +49 89 740 29 555** oder
- Schreiben Sie uns an [info@riggtek.de](mailto:info@riggtek.de)

Sie erhalten gerne völlig unverbindlich **mehr Informationen!**

***Wir sind für Sie da!***  
Ihr RIGGTEK-Team

