



BASISINFORMATION

**DISSOPREP X8
DISSOLUTION MEDIUM TANKSTELLE**

Version 2.0, 2007

Urheberrechtsvermerk:

Der Inhalt des vorliegenden Dokuments ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte vorbehalten. Die Verwendung der Texte und Bilder - auch auszugsweise - ohne Genehmigung der RIGGTEK GmbH ist strafbar. Dies gilt insbesondere für die Vervielfältigung (durch Nachbauten und Abbildungen), Verbreitung (Werkstücke in Verkehr bringen), Ausstellung (Werkstücke öffentlich zur Schau stellen) und öffentliche Zugänglichmachung (Veröffentlichung von Werken im Internet).

INHALTSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV

INHALTSVERZEICHNIS

I Anforderungen der Behörden	6
1.1 USP und EP Bestimmungen	6
1.1.1 Bestimmung des Volumens nach Normbedingungen der USP	6
1.1.2 Entgasung des Dissolution Mediums nach USP	7
1.2 FDA Inspektionen	8
1.3 GLP/GMP Standards	8
2 Anforderungen der Benutzer	9
2.1 Funktionalität in der Handhabung	9
2.2 Zeit- und Platzeinsparung	9
2.3 USP, EP, FDA, GLP/GMP Konformität	9
3 Leistungsmerkmale des DissoPrep X8	10
3.1 Funktionalität	10
3.1.1 Filterung	10
3.1.2 Erwärmung	10
3.1.3 Mischung	10
3.1.4 Entgasung	10
3.1.5 Dosierung	11
3.1.6 Protokollierung der Mediumherstellung und -dosierung	11
3.2 Zeit- und Platzeinsparung	13
3.3 USP, EP, FDA, GLP/GMP Konformität	13
4 Vorteile im Labor	14
4.1 Sicherheit am Arbeitsplatz	14
4.2 Zeiteinsparung	14
4.3 Reproduzierbarkeit der Ergebnisse	14
4.4 Vereinfachung der administrativen Dokumentation	14
5 Validierung des DissoPrep X8	16
5.1 Validierung	16
5.2 Kalibrierung	16
5.3 Wartung	18

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: FDA Entgasungsverfahren	8
Abbildung 2: RC Software für den DissoPrep X8	15

I Anforderungen der Behörden

I.1 USP und EP Bestimmungen

I.1.1 Bestimmung des Volumens nach Normbedingungen der USP



"Place the stated volume of the dissolution medium with an accuracy of 1% in the vessels and equilibrate it to $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$..." (USP).

„Bestimmte Volumina“ müssen kalt, d.h. bei „Normbedingungen“ abgefüllt und dann im Vessel erwärmt werden. Falsch ist es, warmes Medium $>20^{\circ}\text{C}$ in ein auf 20°C kalibriertes Messgefäß auszulitern und abzufüllen, da sich warmes Medium im Volumen ausdehnt. Ebenso falsch ist es, das spezifische Gewicht oder die Dichte des Mediums bei Zieltemperatur, z.B. 37°C zu verwenden. Einzig die Masse kann richtig in Relation zum Volumen gebracht werden. D.h. wiegen Sie die „Menge in g“ des „bestimmten Volumens“ aus. Beachten Sie dabei das spezifische Gewicht bei „Normbedingungen“.



*Normbedingungen sind üblicherweise auf 20°C und 1bar bezogen.
D.h. 1000mL H_2O wiegen 998,3g.*



*Normbedingungen laut USP: 25°C . / 1bar.
D.h. 1000ml H_2O wiegen 997,1g;
d.h. 900ml H_2O = 897,4g etc.*



Additiv muss ebenso wie Medium Wasser behandelt werden, d.h. beachten sie die Angaben des jeweiligen Herstellers.



Das Volumen darf auf keinen Fall auf die Testtemperatur, z.B. 37°C , bezogen werden.



Der DissoPrep X8 wird mit Eingaben in Masse in g gefüttert.

LEERFELD

1.1.2 Entgasung des Dissolution Mediums nach USP



*„The USP recognizes that dissolved gases in the dissolution medium may affect dissolution test results and **recommends that gases be removed before the test is performed.**“ (USP)*

In der Literatur gab es bisher keine eindeutigen Erfahrungsberichte über die Auswirkungen unterschiedlicher Entgasungsmethoden (jüngste Veröffentlichung hierzu im Journal: Dissolution Technologies, February 2004, “Comparison of the Effectiveness of Various Dearation Techniques”). Die USP Empfehlung ist als solche bewusst nur eine Empfehlung mit Referenz-Charakter, da es unzählige Entgasungsmethoden mit vergleichbaren Ergebnissen gibt. Firmeninterne Erfahrungen werden meist nicht veröffentlicht. Daher soll hier aus eigener mehrjähriger Praxiserfahrung eine Zusammenfassung im Überblick gegeben werden.

- DissoPrep X8 entgast in einer automatisierten und damit reproduzierbaren Methode.
- Die Entgasungsmethode des DissoPrep X8 entspricht hinsichtlich der Parameter „Filterung, Erwärmung und Rühren unter Vakuum“ im Wesentlichen der USP Empfehlung.
- Die Entgasungseffizienz des DissoPrep X8 entspricht im Vergleich mit anderen Entgasungsmethoden durchaus der Entgasungsmethode nach USP oder FDA Empfehlung und der Methode der Heliumentgasung, insbesondere wenn die Messung beim Start des Dissolution Tests im Vessel erfolgt.



Der Vergleich eines theoretischen Entgasungsergebnisses einer beliebigen Methode mit dem praktischen Ergebnis des DissoPrep X8 ist nicht aussagefähig.

Die Ergebnisse müssen nach Dosierung ins Vessel oder beim Start des Dissolution Tests verglichen werden.

- Eine hohe theoretische Entgasungseffizienz einer beliebigen Methode wird durch schnelle Resaturierung von gelöster Luft im Medium wieder reduziert, d.h. auf den physikalischen Normalzustand zurückgeführt. Eine Resaturierung findet bei Zwischenlagerung, bei Abfüllung, bei Wartezeiten auf den Dissolution Testbeginn und in der Anfangsphase des Dissolution Tests statt.
- Unter Testbedingungen darf zumindest die gelöste Luft im Medium nicht übersättigt werden, d.h. es dürfen sich keine Luftbläschen bilden.
- Bei einer Wassertemperatur von 20°C und einem Atmosphärendruck (Luftdruck) von 1 bar (760 mm Hg) werden 9,08 ppm (mL/L) Sauerstoff und zusätzlich weitere Luftbestandteile aufgelöst. Bei 37°C werden 6,72 ppm und bei 40°C werden 6,41 ppm gelöst. Wird die Wassertemperatur auf 100°C erhöht oder der Luftdruck gegen 0 bar (volles Vakuum) verringert, kann praktisch keine Luft mehr gelöst werden.

FAZIT: Das Wasser kann entweder mit dem Parameter „Temperatur“ oder mit dem Parameter „Luftdruck“ („Vakuum“) entgast werden.

- DissoPrep X8 kann Medium höchst effizient entgasen, da DissoPrep X8 sowohl mit dem Parameter „Temperatur“ als auch „Vakuum“ arbeitet. Die Kombination von „Temperatur“ und „Vakuum“ steigert den maximalen Entgasungswert nicht unbedingt, aber beschleunigt die Entgasung. Mit einer Erwärmung auf 37°C wird theoretisch ein Wert von 6,72ppm Sauerstoff erreicht. Mit einem Vakuum von > 700mbar (oder < 300mbar Druck absolut) erreicht man näherungsweise die gleiche Entgasungswirkung wie bei Temperieren auf 70°C (Wasser hat bei einer Temperatur von 70°C einen Dampfdruck von 300mbar).

- Neben der im Medium gelösten Luft wird auch mehr oder weniger Kohlensäure gelöst. Die Kohlensäure wird durch die Entgasung entfernt und neutralisiert dabei den pH-Wert.

1.2 FDA Inspektionen

Die FDA (Division of Drug Analysis) prüfte und beanstandete bei zahlreichen Inspektionen die Herstellung und Entgasung des Dissolution Mediums besonders kritisch.

Daraufhin veröffentlichte Terry W. Moore in der Fachzeitschrift *“Dissolution Technologies / MAY 1996“* eine Empfehlung für die Entgasung von Dissolution Medium mit Abbildung eines Prinzips (siehe Abbildung „FDA Entgasungsverfahren“). Die empfohlene Methode bezieht die Wirkparameter der USP Empfehlung „Filtern, Erwärmen, Rühren, Vakuum, Einwirkdauer“ ein. Ein „Rühren“ wird durch Einschleusen von Luftblasen in den Flüssigkeitsbehälter realisiert.

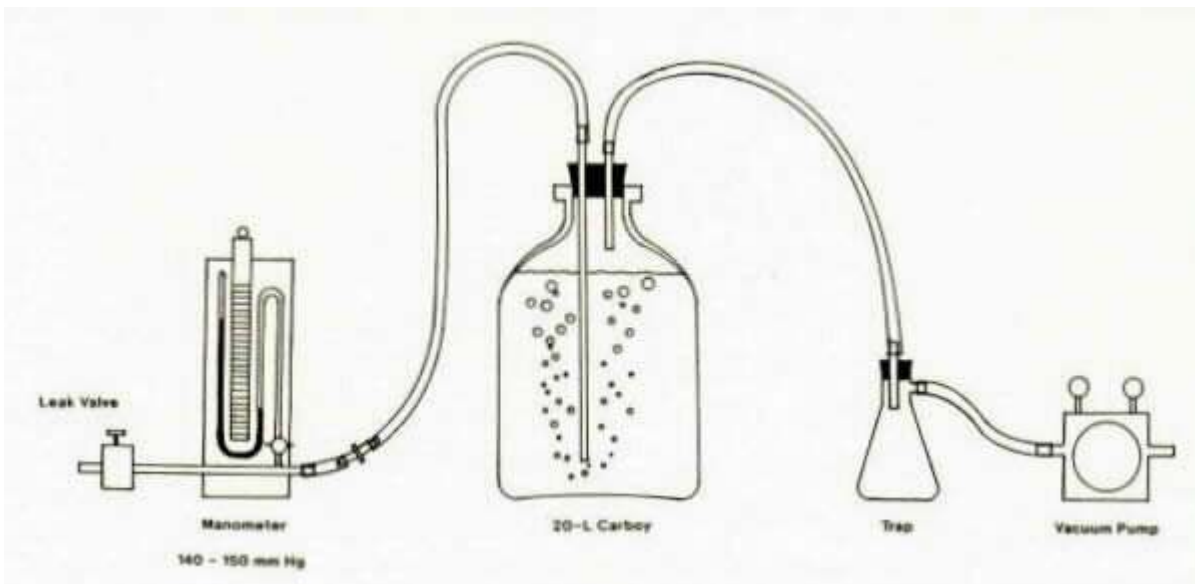


Abbildung 1: FDA Entgasungsverfahren

1.3 GLP/GMP Standards

Die GLP/GMP Regeln verlangen eine festgelegte Arbeitsanweisung *SOP* für die Herstellung des Mediums und eine...

...entsprechende Dokumentierung aller durchgeführten Arbeitsschritte (Nachvollziehbarkeit der Arbeitsergebnisse).

LEERFELD

2 Anforderungen der Benutzer

2.1 Funktionalität in der Handhabung

Die Handhabung muss unkompliziert und bequem sein. Denn die Wirtschaftlichkeit wird nur in Verbindung mit der...

Akzeptanz des Gerätes durch das Laborpersonal

gesteigert.

2.2 Zeit- und Platzeinsparung

Die Filterung, Erwärmung, Mischung und Entgasung des Mediums muss zeitsparend und selbsttätig ablaufen.

Dabei sollte der Durchsatz durch Vermeidung unnötiger manueller Schritte und unnötiges Warten auf die Erwärmung des Mediums vor Testbeginn erhöht werden.

In vielen Labors ist der Platz für Instrumente oft nicht ausreichend oder knapp bemessen.

Daher muss ein Gerät kompakt sein!

2.3 USP, EP, FDA, GLP/GMP Konformität

Es gibt eine Menge unterschiedlichster Anforderungen aus Vorschriften und Normen. Die Erfüllung dieser Anforderungen erzeugt einen beträchtlichen operativen und administrativen Arbeitsaufwand.

Doch qualitative Verbesserungen bei gleichzeitiger Vereinfachung von Prozeduren sind ein ernsthaftes Anliegen an die Fortschrittlichkeit in allen Bereichen der Wirtschaft.

Tests zeigen, dass bei Umgebungsbedingungen mit <95% Luftsättigung und 37°C die Fehlerrate bei Verwendung von nicht entgastem Medium höher ist als bei Verwendung von entgastem Medium. Das trifft im Speziellen auch auf die Volumengenauigkeit zu, die besser 1% (Normvolumen Messung) sein muss.

LEERFELD

3 Leistungsmerkmale des DissoPrep X8

3.1 Funktionalität

Die Mediumtankstelle DissoPrep X8 (Mediumentgaser und Mediumdispenser) filtert und erwärmt Medium, mischt und entgast unter Rühren und unter Vakuum die beiden Komponenten Medium und Konzentrat. Anschließend wird das Gemisch aus Medium und Konzentrat in Einzelportionen präzise in die Vessels dosiert. Alle Dosiervorgänge werden intern durch eine Präzisionswägezelle gesteuert und das Ergebnis der einzelnen Dosiervorgänge dokumentiert.

3.1.1 Filterung

Am Einlassschlauch für Wasser oder fertiges Medium (Wasserschlauch) befindet sich eine leicht auswechselbare Filterkartusche. Die verbleibende Filterkapazität wird über das verarbeitete Gesamtvolumen und den Fließwiderstand überwacht. Einen notwendigen Filterwechsel zeigt der DissoPrep X8 im Display an.

3.1.2 Erwärmung

Ein **spezieller Durchlauferhitzer erwärmt das Medium** schon vor dem Entgasen auf eine gewünschte Temperatur. Das begünstigt eine perfekte Entgasung und spart Zeit bei der Aufwärmphase im Dissolution Tester.

3.1.3 Mischung

Ein **Magnetrührer vermischt die Komponenten** Medium und Konzentrat im Vorrattank des DissoPrep X8 und gewährleistet eine gleichmäßige Konzentratkonzentration. Die Funktion des Magnetrührers wird redundant überwacht.

Für die **präzise Zudosierung von konzentrierter Salzsäure, Puffer oder Tensid (SLS)** steht ein zweiter Einlasskanal (Einlassschlauch für Konzentrat = Additivschlauch) zur Verfügung.

Die Zusammensetzung erfolgt in Gewichtsanteilen über eine Präzisionswägezelle.

Die Genauigkeit bei der Zusammensetzung der Mischung ist hierbei **besser als 0,3%**.

Manuell kann das Mischen kaum präziser, schneller und reproduzierbarer erledigt werden. Zudem wird beim Umgang mit säurehaltigem Medium die Verätzungsgefahr beim Auslitern auf ein Minimum beschränkt.

3.1.4 Entgasung

Während des Ansaugvorgangs bis zur Dosierung wird das Medium einem Vakuum von -700mbar bis -900mbar ausgesetzt. Das Zusammenwirken von Erwärmung, Mischung und Entgasung garantiert eine...

... perfekte Entgasung des Mediums, bei Wasser typischerweise 3-5ppm O₂ nach der Abfüllung ins Vessel.

Der Entgasungswert (z.B. von 3-5ppm O₂ für Wasser) ist nicht formal spezifiziert, da die Messung des Rest-Sauerstoffgehalts nicht robust ist und keine stabilen Standards für die Kalibrierung von Sauerstoff-Messgeräten existieren. Die physikalischen Einflussgrößen (Wirkparameter) „Luftsättigung, Temperatur und Vakuum“ können hingegen zuverlässig gemessen werden.

Die im Medium gelöste Luft kann mehr oder weniger Kohlensäure enthalten. Auch die Kohlensäure wird beim Entgasen wirksam entfernt und dadurch der pH-Wert stabilisiert.

Folgende Betrachtung untermauert die Ergebnisse der Entgasung mit dem DissoPrep X8:

Es werden alle Wirkparameter der USP Empfehlung „Filtern, Erwärmen, Rühren, Vakuum, Einwirkdauer“ eingesetzt.

Die automatisierte Methode der Entgasung verspricht reproduzierbare Ergebnisse. Die beiden essentiellen Parameter „Temperatur und Luftdruck (Vakuum)“ haben dabei gleichwertige Wirkungen und ergänzen sich hinsichtlich der Entgasungseffizienz und Entgasungsgeschwindigkeit.

Bei einer Wassertemperatur von 20°C und einem Atmosphärendruck (Luftdruck) von 1 bar werden 9,08 ppm (mL/L) Sauerstoff und zusätzlich weitere Luftbestandteile gelöst. Mit einer Erwärmung auf 37°C wird theoretisch ein Wert von 6,72 ppm Sauerstoff erreicht. Der Wert von 6,72 ppm Sauerstoff kann mit dem > 700 mbar Vakuum (oder < 300 mbar Druck absolut) des DissoPrep X8 entscheidend verringert werden. Mit diesem Vakuum erreicht man näherungsweise die gleiche Entgasungswirkung wie bei Temperieren auf 70°C (Wasser hat bei einer Temperatur von 70°C einen Dampfdruck von 300 mbar).

3.1.5 Dosierung

Mit einem Dosierschlauch werden die Probengefäße (Vessels) im Dissolution Tester direkt befüllt. Die **hochpräzise Dosierung (+/- 0,5% oder 5g)** von 1000 mL benötigt **ca. 25 Sekunden**. Das Abfüllvolumen von 150 mL bis 8000 mL (in Gewichtsäquivalenten) ist frei wählbar.

3.1.6 Protokollierung der Mediumherstellung und -dosierung

Alle internen Dosiervorgänge (Ansaugen von Wasser, Zumischen von konzentrierter Säure, Dosieren des fertigen Mediums unmittelbar in die Probengefäße) werden mit Hilfe einer Präzisionswägezelle überwacht.

Die einzelnen Dosiervorgänge werden protokolliert und können auf einem externen Drucker ausgedruckt oder mittels PC (Option: Protokoll- und Methodenverwaltung) verwaltet werden. Diese Protokolle vervollständigen die Dissolution Testreports nach den Regeln der GLP/GMP.

LEERFELD

DISPENSE PROTOCOL

No: 14

for the media dosage
with DissoPrep 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

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:
.....

* Die Angabe des maximalen Vakuums erfolgt ab der Seriennummer 2408XXXX.

3.2 Zeit- und Platzeinsparung

Der DissoPrep X8 bereitet bis zu **8 Liter Dissolution Medium** in einem Arbeitsgang automatisiert auf. Die Aufbereitung erfolgt **in weniger als 15 Minuten** (12 Minuten bei vorgelegtem Medium). Die **schnelle und präzise Dosierung** über einen Schlauch in die einzelnen Vessels erspart weitere zeitaufwendige und aufmerksamkeitsintensive Handhabungsschritte. Das **vorgewärmte Medium verkürzt lange Aufwärmzeiten im Dissolution Tester.**

Das „Durchlaufprinzip“ verhindert bei regelmäßiger Benutzung des Geräts eine Verkeimung und liefert stets frisches Medium. Das Spülprogramm ist effizient und schnell. Memory Effekte beim Mediumwechsel sind praktisch nicht vorhanden. Der Mediumwechsel verschwendet kaum Medium, da die Restmengen im DissoPrep X8 sehr gering sind.

Die Abmessungen des DissoPrep X8 betragen **B30cm x H66cm x T59cm**. Das Gerät ist 27kg schwer. Es wird mit 230V 50/60Hz 16A oder 115V 50/60Hz 15A oder aber 100V 50/60Hz 15A Strom versorgt. Die Leistungsaufnahme liegt bei maximal 2300W.

3.3 USP, EP, FDA, GLP/GMP Konformität

Der DissoPrep X8 erfüllt alle Anforderungen der Dissolution Testprozeduren (Wirkstoff-Freisetzungstests) bei der Mediaaufbereitung **nach den Vorschriften der USP** (United States Pharmacopoeia) **und EP, sowie den Empfehlungen der FDA** (Division of Drug Analysis) **und darüber hinaus auch der GLP/GMP.**

LEERFELD

4 Vorteile im Labor

4.1 Sicherheit am Arbeitsplatz

Durch die Automatisierung der Medium Aufbereitung, insbesondere der Säureverdünnung und der präzisen Dosierung in die Probengefäße,

...entfallen Sicherheitsrisiken im Umgang mit säurehaltigem Medium.

4.2 Zeiteinsparung

Die Zeitersparnisse sind beträchtlich.

Einmal erstellte Prozeduren (SOP) werden per Knopfdruck gestartet. Der DissoPrep X8 mischt aus Wasser und Konzentrat gebrauchsfertiges Medium. Die Abfüllung erfolgt schnell und präzise, schneller und präziser als es manuell erfolgen könnte.

Die Vorwärmung des Mediums...

...erspart bis zu 45 Minuten,

... die ein herkömmlicher Dissolution Tester mit Wasserbad für die Erwärmung benötigen würde.

4.3 Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Mit DissoPrep X8 werden die Ergebnisse...

...reproduzierbarer, unabhängig von wechselndem Personal.

Die Forderungen der USP/EP/GLP werden dabei mühelos erfüllt.

4.4 Vereinfachung der administrativen Dokumentation

Mit der optional erhältlichen Remote Control Software DPX8_RC können alle Protokolle (für Dosierung und Kalibrierung), die im DissoPrep X8 generiert werden, in einem PC Netzwerk...

...„21 CFR Part 11 compliant“...

abgelegt werden. Der DissoPrep X8 speichert die Protokolle in einem geräteinternen Stapelspeicher, so dass eine vorübergehende Trennung vom Netzwerk kein Datenverlust bewirkt. Die Protokolle können jederzeit eingesehen und ausgedruckt werden. Jegliche Methodenveränderungen und Protokollabfragen, sowie Druckaufträge am DissoPrep X8 werden in einem AUDIT Trail mit dem Stempel des jeweiligen Benutzers dokumentiert.

Eine solche Dokumentation vervollständigt alle Test Reports lückenlos.

LEERFELD

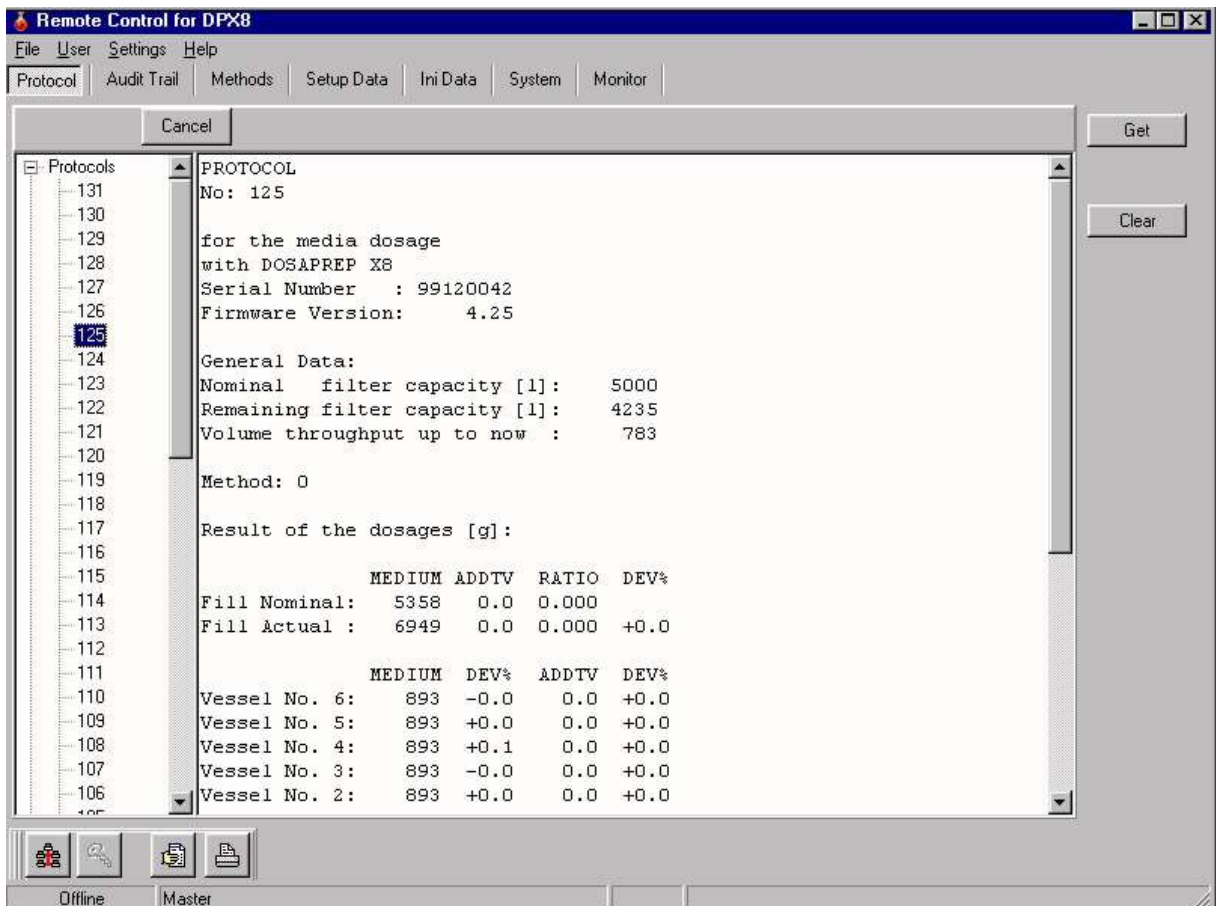


Abbildung 2: RC Software für den DissoPrep X8

LEERFELD

5 Validierung des DissoPrep X8

5.1 Validierung

Für die Validierung (Qualifizierung) des DissoPrep X8 steht ein umfangreiches Validation Logbook zur Verfügung. Damit wird die korrekte Durchführung von Design Qualification (DQ), Installation Qualification (IQ), Operational Qualification (OQ) und Performance Qualification (PQ) sichergestellt. Das Gerät kann innerhalb kurzer Zeit nach Anlieferung eingesetzt werden.

5.2 Kalibrierung

Der DissoPrep X8 kann mit einer Laborwaage kalibriert werden. Die Ergebnisse der Kalibrierung werden automatisch über einen am DissoPrep X8 angeschlossenen Drucker ausgedruckt. Darüber hinaus können alle Protokolle der Mediumherstellung und Dosierung sowie der Kalibrierung/Validierung mittels einer optional erhältlichen PC Software verwaltet/archiviert und ausgedruckt werden.

LEERFELD

CALIBRATION CERTIFICATE

No: 7

for the media dosage
with DISSOPREP 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 measurements [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 measurements[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)

5.3 **Wartung**

Der DissoPrep X8 bedarf **keiner speziellen Wartung**. Einmal pro Jahr sollte aber von einem Service Techniker die Funktionalität der Vakuumpumpe, der Membranventile und des Magnetrührers überprüft werden. **Die Fehlerdiagnose wird durch den intern gespeicherten AUDIT Trail**, welcher alle Fehlermeldungen während des Betriebes mit Datum und Uhrzeit aufzeichnet, **unterstützt**.

* * *