

Application Note

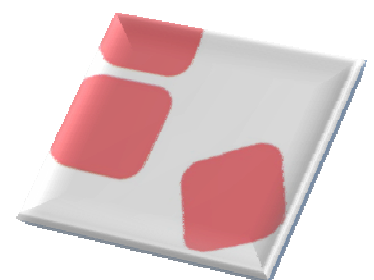
Einsatz von FlexyCUBE in der Qualitäts-/Risikoanalyse

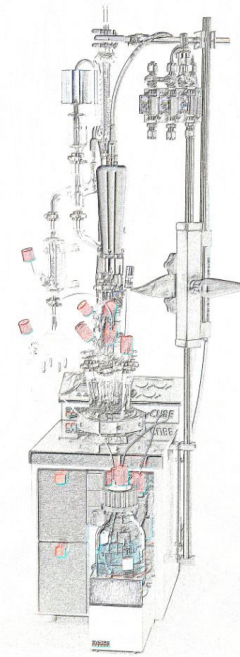
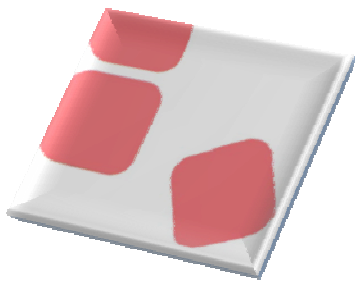
In einem Reaktionsschritt wird bei konstanter TR-Regelung und Rührer-Drehzahl eine Säure zudosiert. Gleichzeitig soll der pH mittels Einsatz von Base konstant gehalten werden. Nach Ende der Dosierung der Säure soll der pH auf einen definierten pH-Wert geregelt werden und dann wird die Reaktionsmasse ausgerührt. Regelmässige In Prozess-Kontrollen mittels HPLC dokumentieren den Reaktionsverlauf.

Mittels einer Versuchsreihe sollen verschiedene Basen auf ihre Tauglichkeit untersucht werden. Es soll ferner ermittelt werden, innerhalb welches pH-Bandes die Reaktion in der Produktion ohne Qualitätseinbussen gefahren werden muss.

Challenge

- ⇒ Der aktuelle (und konstant zu haltende) pH-Wert beim Start der Säuredosierung ist nicht bekannt.
- ⇒ Die Dosierung von Säure und Base ist stark exotherm, die zu regelnde TR darf aber eine definierte Abweichung zum Sollwert nicht überschreiten.
- ⇒ Die Dauer der gesamten Reaktion beläuft sich auf ca. 10 Stunden und muss so gelegt werden, dass die Schritte, welche eine manuelle Handlung erfordern, in die Präsenzzeit des Labormitarbeiters fallen.





FlexyCUBE System-Konfiguration

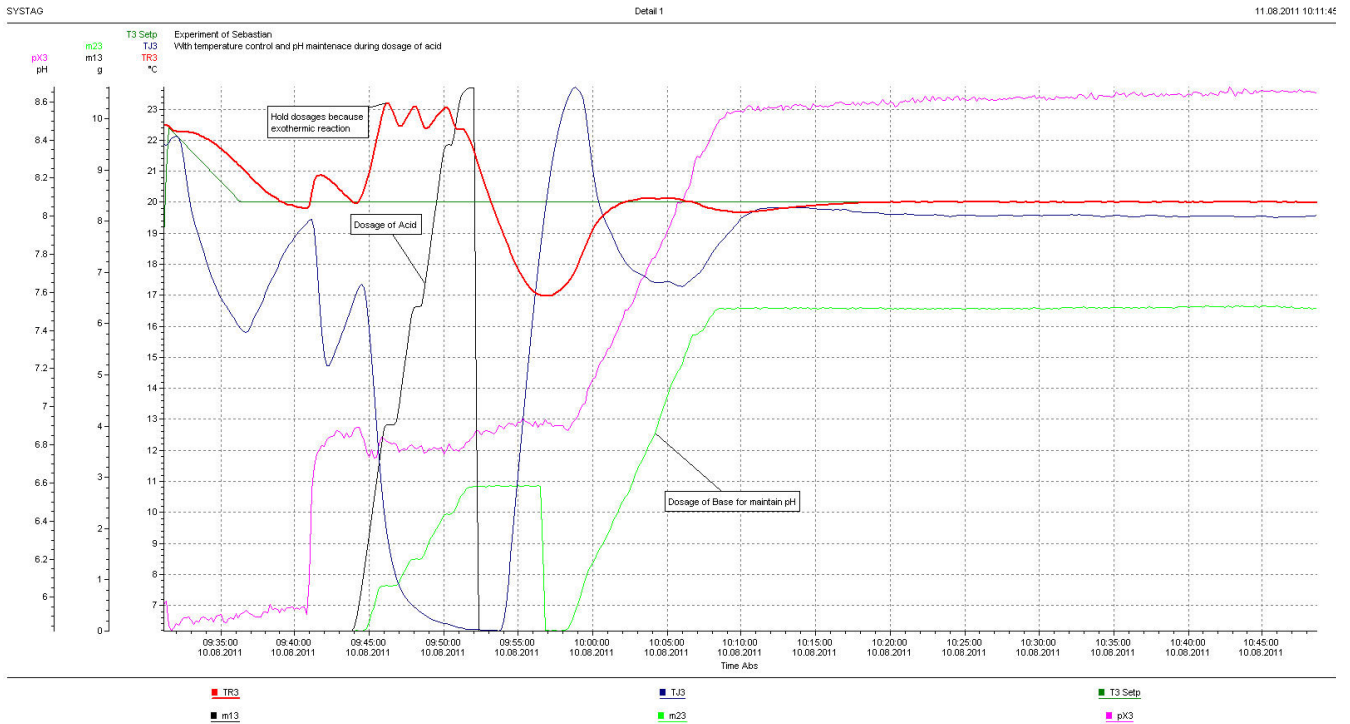
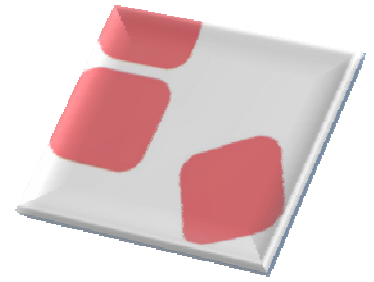
FlexyCUBE Basis System mit:

- ⇒ 250ml Glasreaktor
- ⇒ 2 Waagen
- ⇒ 2 Pumpen
- ⇒ 2x Chemsure Peristaltik-Schlauch
- ⇒ Option pH

Lösungsbeschreibung

Da der Ablauf des Rezeptes immer gleich erfolgt und nur der pH-Bereich und die Auswahl der Base ändert, wird ein Master-Rezept definiert, welches jeweils als Grundlage für die Experimente genutzt wird. Damit wird die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet.

Phase 1 Konditionieren																																															
<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Temperaturregelung</th> </tr> <tr> <td>Steuermodus</td> <td>Reaktor</td> </tr> <tr> <td>Endwert</td> <td>20.0 °C</td> </tr> <tr> <td>Rampenzeit</td> <td>5.0 min</td> </tr> <tr> <td>Batchmodus</td> <td>Batch</td> </tr> </table>	Temperaturregelung		Steuermodus	Reaktor	Endwert	20.0 °C	Rampenzeit	5.0 min	Batchmodus	Batch	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Rührerkontrolle</th> </tr> <tr> <td>Steuermodus</td> <td>Ein</td> </tr> <tr> <td>Endwert</td> <td>200 rpm</td> </tr> <tr> <td>Rampenzeit</td> <td>0.0 min</td> </tr> <tr> <td>Batchmodus</td> <td>Batch</td> </tr> </table>	Rührerkontrolle		Steuermodus	Ein	Endwert	200 rpm	Rampenzeit	0.0 min	Batchmodus	Batch	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">pX-Parameter</th> </tr> <tr> <td>Stabilitätsband</td> <td>0.50 pH</td> </tr> <tr> <td>Stabilitätszeit</td> <td>5.0 min</td> </tr> <tr> <td>P-Band</td> <td>0.2 pH</td> </tr> <tr> <td>I-Anteil</td> <td>500.0 s</td> </tr> <tr> <td>D-Anteil</td> <td>0.0 s</td> </tr> <tr> <td>NL-Faktor</td> <td>1.50</td> </tr> </table>	pX-Parameter		Stabilitätsband	0.50 pH	Stabilitätszeit	5.0 min	P-Band	0.2 pH	I-Anteil	500.0 s	D-Anteil	0.0 s	NL-Faktor	1.50											
Temperaturregelung																																															
Steuermodus	Reaktor																																														
Endwert	20.0 °C																																														
Rampenzeit	5.0 min																																														
Batchmodus	Batch																																														
Rührerkontrolle																																															
Steuermodus	Ein																																														
Endwert	200 rpm																																														
Rampenzeit	0.0 min																																														
Batchmodus	Batch																																														
pX-Parameter																																															
Stabilitätsband	0.50 pH																																														
Stabilitätszeit	5.0 min																																														
P-Band	0.2 pH																																														
I-Anteil	500.0 s																																														
D-Anteil	0.0 s																																														
NL-Faktor	1.50																																														
Phase 2 manuelle Zugabe von Pyroldin Temperaturregelung starten oder stoppen C:\FlexySys\General\APP\BOs\Temp.Ctrl.Dist.dll																																															
<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Experiment anhalten</th> </tr> <tr> <td>Angezeigter Text</td> <td>add pyrrolidine</td> </tr> <tr> <td>Halteart</td> <td>Nur Weiterfahren</td> </tr> <tr> <td>Springe nach</td> <td></td> </tr> </table>				Experiment anhalten		Angezeigter Text	add pyrrolidine	Halteart	Nur Weiterfahren	Springe nach																																					
Experiment anhalten																																															
Angezeigter Text	add pyrrolidine																																														
Halteart	Nur Weiterfahren																																														
Springe nach																																															
Phase 3 Reaktionsschritt mit pH-Regelung durch Base																																															
<table border="1"> <tr> <th colspan="2">pX-Regelung</th> </tr> <tr> <td>Steuermodus</td> <td>Halten</td> </tr> <tr> <td>Regelungstyp</td> <td>Base</td> </tr> <tr> <td>Endwert</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rampenzeit</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Batchmodus</td> <td>Batch</td> </tr> </table>	pX-Regelung		Steuermodus	Halten	Regelungstyp	Base	Endwert		Rampenzeit		Batchmodus	Batch	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Dosierregelung 1</th> </tr> <tr> <td>Endwert</td> <td>10.6 g</td> </tr> <tr> <td>Rampenzeit</td> <td>5.0 min</td> </tr> <tr> <td>Batchmodus</td> <td>Batch</td> </tr> </table>	Dosierregelung 1		Endwert	10.6 g	Rampenzeit	5.0 min	Batchmodus	Batch	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Dosierlimiten 1</th> </tr> <tr> <td>Hold wenn dW ></td> <td>inaktiv</td> </tr> <tr> <td>Hold wenn dTR ></td> <td>3.0 K</td> </tr> <tr> <td>Hold wenn dpX ></td> <td>inaktiv</td> </tr> <tr> <td>Stop wenn TR ></td> <td>inaktiv</td> </tr> <tr> <td>Stop wenn TR <</td> <td>inaktiv</td> </tr> <tr> <td>Stop wenn pX ></td> <td>inaktiv</td> </tr> <tr> <td>Stop wenn pX <</td> <td>inaktiv</td> </tr> <tr> <td>Stop wenn tEnd ></td> <td>inaktiv</td> </tr> </table>	Dosierlimiten 1		Hold wenn dW >	inaktiv	Hold wenn dTR >	3.0 K	Hold wenn dpX >	inaktiv	Stop wenn TR >	inaktiv	Stop wenn TR <	inaktiv	Stop wenn pX >	inaktiv	Stop wenn pX <	inaktiv	Stop wenn tEnd >	inaktiv	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">pX-Limiten</th> </tr> <tr> <td>Hold wenn dpX ></td> <td>inaktiv</td> </tr> <tr> <td>Hold wenn dTR ></td> <td>3.0 K</td> </tr> </table>	pX-Limiten		Hold wenn dpX >	inaktiv	Hold wenn dTR >	3.0 K
pX-Regelung																																															
Steuermodus	Halten																																														
Regelungstyp	Base																																														
Endwert																																															
Rampenzeit																																															
Batchmodus	Batch																																														
Dosierregelung 1																																															
Endwert	10.6 g																																														
Rampenzeit	5.0 min																																														
Batchmodus	Batch																																														
Dosierlimiten 1																																															
Hold wenn dW >	inaktiv																																														
Hold wenn dTR >	3.0 K																																														
Hold wenn dpX >	inaktiv																																														
Stop wenn TR >	inaktiv																																														
Stop wenn TR <	inaktiv																																														
Stop wenn pX >	inaktiv																																														
Stop wenn pX <	inaktiv																																														
Stop wenn tEnd >	inaktiv																																														
pX-Limiten																																															
Hold wenn dpX >	inaktiv																																														
Hold wenn dTR >	3.0 K																																														
Phase 4																																															
<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Timer</th> </tr> <tr> <td>Timer</td> <td>5.000 min</td> </tr> </table>				Timer		Timer	5.000 min																																								
Timer																																															
Timer	5.000 min																																														
Phase 5 pH-Regelung mit Base auf Endwert																																															
<table border="1"> <tr> <th colspan="2">pX-Regelung</th> </tr> <tr> <td>Steuermodus</td> <td>Normal</td> </tr> <tr> <td>Regelungstyp</td> <td>Base</td> </tr> <tr> <td>Endwert</td> <td>8.5 pH</td> </tr> <tr> <td>Rampenzeit</td> <td>10.0 min</td> </tr> <tr> <td>Batchmodus</td> <td>Batch</td> </tr> </table>	pX-Regelung		Steuermodus	Normal	Regelungstyp	Base	Endwert	8.5 pH	Rampenzeit	10.0 min	Batchmodus	Batch	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">pX-Parameter</th> </tr> <tr> <td>Stabilitätsband</td> <td>0.50 pH</td> </tr> <tr> <td>Stabilitätszeit</td> <td>5.0 min</td> </tr> <tr> <td>P-Band</td> <td>0.2 pH</td> </tr> <tr> <td>I-Anteil</td> <td>1000.0 s</td> </tr> <tr> <td>D-Anteil</td> <td>0.0 s</td> </tr> <tr> <td>NL-Faktor</td> <td>1.50</td> </tr> </table>	pX-Parameter		Stabilitätsband	0.50 pH	Stabilitätszeit	5.0 min	P-Band	0.2 pH	I-Anteil	1000.0 s	D-Anteil	0.0 s	NL-Faktor	1.50																				
pX-Regelung																																															
Steuermodus	Normal																																														
Regelungstyp	Base																																														
Endwert	8.5 pH																																														
Rampenzeit	10.0 min																																														
Batchmodus	Batch																																														
pX-Parameter																																															
Stabilitätsband	0.50 pH																																														
Stabilitätszeit	5.0 min																																														
P-Band	0.2 pH																																														
I-Anteil	1000.0 s																																														
D-Anteil	0.0 s																																														
NL-Faktor	1.50																																														
Phase 6																																															
<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Experiment anhalten</th> </tr> <tr> <td>Angezeigter Text</td> <td>check pH</td> </tr> <tr> <td>Halteart</td> <td>Nur Weiterfahren</td> </tr> <tr> <td>Springe nach</td> <td></td> </tr> </table>				Experiment anhalten		Angezeigter Text	check pH	Halteart	Nur Weiterfahren	Springe nach																																					
Experiment anhalten																																															
Angezeigter Text	check pH																																														
Halteart	Nur Weiterfahren																																														
Springe nach																																															



Fazit

Das Diagramm zeigt sehr schön, wie die definierte, maximale Temperaturabweichung von 3 Kelvin, bezogen auf die TR dazu führt, dass der Prozess sicher und kontrolliert innerhalb der gewünschten Limits gefahren wird (siehe Dosierkurve Säure: schwarz und Dosierkurve Base: grün).

Der Steuermodus „Halten“ in der Basisoperation „pX-Regelung“ in Phase 3 ermöglicht die Übernahme, des bei Phasenwechsel aktuellen pH-Istwertes, als neuen Sollwert.

Eine reproduzierbare Versuchsführung eines solch komplexen Arbeitsschritts ist ohne eine automatisierte Lösung nicht möglich. FlexySys bietet dank seinen umfangreichen, funktionellen Möglichkeiten der Rezepturfahrweise eine ideale Plattform für die Optimierung solcher Verfahren.

