

VAISALA

Mesures de concentration de liquide dans la fabrication pharmaceutique et biotechnologique

Livre électronique sur l'amélioration des processus sur site

www.vaisala.fr



Table des matières

Introduction	3	Exemples d'applications dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique	8
Technologie analytique des procédés (PAT) pour la fabrication par lots et continue (CM)	4	Ingrédients pharmaceutiques actifs (API)	9
Technologie analytique des procédés (PAT)	4	Purification de vaccins par gradient de densité de saccharose	10
Instruments intelligents.....	4	Fermentation pharmaceutique	12
Résultats intelligents	5	Témoignages de clients	14
Le parfait outil PAT	5	Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC	15
Les six éléments les plus importants à prendre en compte lors du choix d'un appareil de mesure de liquides en ligne pour la fabrication de médicaments et de produits pharmaceutiques	6	Une mesure fiable basée sur l'indice de réfraction (IR).....	15
1. Mesures en ligne	6	Le principe IR en bref	15
2. Documentation.....	6	Comment fonctionne le système ?	16
3. Capture et stockage des données électroniques	6	Mesures de la concentration extrêmement précises	18
4. Évolutivité.....	6	Conformité pharmaceutique CFR FDA 21, Part 11.....	18
5. Matières de contact de qualité médicale	6	Certifié conforme à 3-A Sanitary et à EHEDG.....	19
6. Exactitude et étalonnage avec traçabilité NIST, et vérification de l'instrument.....	7		
Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC	7		

Introduction

Ce livre électronique s'adresse à tous les professionnels du secteur pharmaceutique et biotechnologique impliqués dans la création, le développement et la fabrication de médicaments et autres moyens thérapeutiques.

Actuellement, la production pharmaceutique fait l'objet d'une transformation pour de la fabrication par lots à un process continu. Par conséquent, la technologie analytique des procédés (PAT) prend en charge les tests de qualité en temps réel par rapport aux méthodes de test hors ligne.

Dans ce livre électronique, nous présentons aux sociétés pharmaceutiques de nouvelles méthodes de surveillance des attributs de qualité critiques dans les processus continus et par lot, en nous concentrant sur les possibilités de réduction des temps de cycle de production, d'augmentation de la capacité de production, de suppression des rejets et d'élimination des erreurs humaines afin de garantir des produits de qualité sûrs et cohérents avec une variabilité minimale. Nous examinons également une nouvelle technologie de mesure des liquides ainsi que ses avantages, les témoignages de clients et des applications.

Contactez notre équipe d'experts pour découvrir notre offre complète. Ensemble, nous trouverons la solution pour vous aider à améliorer votre processus et vos applications.

 [Formulaire de contact](#)



Technologie analytique des procédés (PAT) pour la fabrication par lots et continue (CM)

La fabrication par lots reste la méthode la plus utilisée dans le secteur pharmaceutique car elle permet de retracer la qualité des produits. Quand chaque étape d'un lot est terminée avant de passer à l'étape suivante, la localisation et la résolution des problèmes de qualité est un processus simple.

Cependant, là où c'est possible, la fabrication continue s'impose peu à peu en raison de ses avantages évidents, dont le plus notable est la possibilité de fabriquer en continu des produits de qualité constante et de passer plus aisément à l'échelle supérieure. La fabrication continue est également plus rapide et plus rentable. Selon les estimations de la Food and Drug Administration (FDA), la production continue d'un médicament nécessite environ un jour, comparé à jusqu'à 30 jours pour le même médicament en mode de fabrication par lots. Le transfert de lots entre des usines, parfois situées dans des pays différents, augmente considérablement le risque d'erreur humaine et de contamination en raison des nombreuses étapes du transfert et, bien sûr, prend du temps.

Technologie analytique des procédés (PAT)

La FDA soutient le développement et la mise en œuvre de la fabrication continue de substances médicamenteuses. La technologie analytique des procédés (PAT) constitue une autre initiative importante pour stimuler l'innovation et promouvoir l'efficacité. Cette dernière constitue un cadre innovateur pour le développement, la fabrication et l'assurance qualité des produits pharmaceutiques. Le besoin de connaissances scientifiques est un principe important du PAT. L'idée est que si les entreprises pharmaceutiques peuvent acquérir une compréhension suffisante

des processus dès le début du développement, la conception des processus de production robustes est plus aisée, ce qui réduit à la fois le travail de mise à l'échelle et les délais.

Le PAT encourage l'utilisation des dernières avancées scientifiques, des principes d'ingénierie et de la technologie dans la fabrication pharmaceutique tout comme une assurance qualité continue et en temps réel pendant le traitement. La compréhension des processus est la clé de la fabrication efficace de produits de qualité.

Instruments intelligents

Les directives PAT indiquent qu'une fabrication continue, sûre et efficace nécessite des instruments intelligents permettant de comprendre le processus en recueillant des données constantes sur ce processus, avec des mesures continues sans introduire de contaminants.

Les réfractomètres de procédé Vaisala ont été spécialement conçus pour répondre à ce besoin. Ils prennent en compte les exigences de fabrication spécifiques à l'industrie pharmaceutique dans leur conception.

Ils mesurent très précisément les concentrations de liquide en ligne, avec des données fiables et reproductibles et fournissent des informations instantanées sur le processus qui peuvent être intégrées dans un système de pilotage pour élaborer une stratégie de contrôle. De plus, ces appareils de mesure intelligents sont robustes et ne nécessitent ni entretien ni étalonnage réguliers.

Les instruments de mesure numériques les plus fiables, comme les réfractomètres de procédé Vaisala avec indice de réfraction, sont aussi précis que les appareils de mesure de laboratoire tout en ayant l'avantage de fournir des mesures constantes et de transmettre les données au système de contrôle, qui peut alors générer des alarmes en cas de changement soudain et imprévu dans le processus.

Les réfractomètres de procédé peuvent détecter instantanément les moindres écarts des spécifications pendant la production, ce qui permet aux opérateurs de processus de réagir immédiatement et de prendre des mesures correctives pour éviter que ces écarts se transforment en problèmes de qualité et en rappels coûteux et fastidieux. Les appareils de mesure intelligents Vaisala offrent une assurance qualité continue et en temps réel. Autrement dit, la qualité, la sécurité et l'efficacité sont intégrées au processus.



Réfractomètre K-PATENTS[®] Pharma PR-43-PC de Vaisala

Résultats intelligents

Le retour d'informations constant du processus et les données fournies par les instruments de mesure intelligents contribuent grandement à la compréhension. Ceci peut réduire le fardeau de la validation, car il peut être démontré par une assurance qualité continue qu'un processus est continuellement surveillé, évalué et ajusté à l'aide de mesures, de tests, de contrôles et de critères d'évaluation validés.

Les réfractomètres de procédé Vaisala sont spécifiés pour la fabrication par lots et continue et offrent des avantages évidents pour les deux méthodes.

Le parfait outil PAT

Le réfractomètre Vaisala K PATENTS Pharma PR-43-PC est un outil PAT idéal car il permet aux fabricants de :

- réduire les temps de cycle de production
- éviter les rejets, les déchets et le retraitement
- augmenter l'automatisation et donc la sécurité des opérateurs, et intégrer les données dans le système de contrôle
- améliorer la compréhension des processus en exploitant des données en temps réel sur les conditions actuelles
- réduire l'erreur humaine
- améliorer l'efficacité des matériaux et de l'énergie
- augmenter la capacité de production
- fabriquer systématiquement des produits de qualité constante et stable sans variations

En savoir plus dans la section suivante :

[!\[\]\(830769b31eeeaca920791081939ff8ba_img.jpg\) Les six éléments les plus importants à prendre en compte lors du choix d'un instrument de mesure de liquides en ligne pour la fabrication de médicaments et de produits pharmaceutiques](#)



Les six éléments les plus importants à prendre en compte lors du choix d'un appareil de mesure de liquides en ligne pour la fabrication de médicaments et de produits pharmaceutiques

Données en temps réel pour la conception, la mise à l'échelle, le contrôle, le dépannage et l'optimisation des processus, mais aussi pour le contrôle de la qualité du produit et la réduction des frais globaux.

1. Mesures en ligne

Les appareils de mesure en ligne déterminent les concentrations en continu sans délai et indiquent immédiatement toute variation des conditions de processus sans consommer le mesurable. Ils déterminent également les vraies conditions des processus en temps réel sans dilution ni altération, ce qui peut malheureusement arriver lors d'un échantillonnage. Les mesures temps réel permettent le traitement en continu qui, à son tour, améliore la productivité et la rentabilité, stabilise la qualité du produit fini tout en réduisant les déchets et les temps d'arrêt.

2. Documentation

Dans l'industrie pharmaceutique, la documentation est une partie essentielle des systèmes d'assurance et de contrôle de la qualité. Le processus de qualification complet doit aussi être documenté dans sa totalité.

Le protocole de documentation sur la qualification de l'installation (IQ), la qualification opérationnelle (OQ) et la qualification de performance (PQ) de l'équipement de mesure confirme que les pièces et le modèle d'équipement corrects ont été commandés, fournis et installés. Elle garantit également que l'équipement fonctionne selon ses spécifications de performance et que ses mesures d'échantillons typiques sont fiables

à l'aide de la méthode de mesure sélectionnée. Sans la documentation adéquate du/des fournisseurs, terminer la qualification de l'équipement peut devenir une tâche épuisante et chronophage pour l'acheteur.

3. Capture et stockage des données électroniques

En plus de documenter numériquement leurs enregistrements de production, les entreprises pharmaceutiques doivent également assurer la sécurité des données en limitant l'accès des systèmes de mesure aux personnes autorisées, avec un système qui enregistre toutes les activités.

4. Évolutivité

Les médicaments sont d'abord développés et formulés en laboratoire avant d'être produits en lots de plus en plus grands jusqu'à ce que l'échelle commerciale soit atteinte. Ces étapes intermédiaires englobent, par exemple, la production à l'échelle pilote pour simuler la production à grande échelle et fabriquer des volumes de produits suffisants pour les essais cliniques et la production à l'échelle commerciale.

Le choix du bon appareil de mesure est essentiel pour permettre au fabricant d'utiliser le même instrument de mesure à chaque étape du développement et de la production, de la R&D à la production à grande échelle. Ceci évite de devoir repousser le démarrage de la fabrication car les résultats des premières phases de test ne sont pas représentatifs de la conception à l'échelle du processus. L'objectif est de surveiller continuellement la fabrication à grande échelle.

5. Matières de contact de qualité médicale

Tout équipement qui entre en contact avec les médicaments ou les matières brutes pendant le processus de fabrication doit être approuvé pour les conditions de fonctionnement définies et conforme avec les exigences de compatibilité au contact. En choisissant un équipement de mesure de qualité sanitaire parfaitement compatible avec les produits chimiques et les procédures de nettoyage, il est garanti qu'il n'y aura ni danger ou ni contaminant dans le processus.

Les appareils de mesure équipés des fonctions suivantes sont adaptés aux processus de fabrication pharmaceutiques :

- Matière de contact sanitaire certifiée, comme l'acier inox 316L
- Matières des joints d'étanchéité qui respectent les normes de biocompatibilité, conformément aux normes USP (United States Pharmacopeia) Classe VI
- Rugosité de surface du produit max Ra 0,38µm ou 15µ pouces
- Pas d'ingrédients d'origine animale lors du traitement ou de l'usinage
- Compatibilité avec les normes de nettoyage NEP et SEP.

6. Exactitude et étalonnage avec traçabilité NIST, et vérification de l'instrument

Tout équipement de mesure électronique, mécanique et automatisé doit être étalonné, inspecté ou vérifié selon un programme de qualité écrit conçu pour garantir les performances de fabrication correctes.

Les instruments de mesure traçables sont conformes aux définitions internationales actuelles de la traçabilité et garantissent que les mesures répondent bien aux exigences des agences réglementaires, telles que celles définies par le NIST (National Institute of Standards and Technology) aux États-Unis, dans le domaine de l'exactitude. L'étalonnage avec traçabilité NIST est un programme d'assurance qui certifie qu'un fabricant possède l'équipement nécessaire pour étalonner un matériel selon les normes du NIST et que tout produit proposé par ce fabricant respecte ces normes.

La vérification garantit le bon fonctionnement de l'équipement selon ses spécifications. On obtient des résultats valides en associant la vérification de l'étalonnage de l'instrument à des normes internationales, telles que celles du NIST, qui garantissent aussi la traçabilité. En outre, l'étalonnage et la traçabilité de la précision de l'appareil de mesure doivent être simples et faciles à réaliser sur le site.

Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC

Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC est un appareil de mesure en ligne, une application de la technologie à indice de réfraction, spécifié pour soutenir le développement et la fabrication de médicaments, tout comme la transformation biotechnologique. Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma peut être utilisé pour :

- évaluer, valider et dépanner les process
- collecter des données pour comprendre le processus associé à différentes expériences et opérations
- identifier le profil unique du process - une référence utilisée lors de la mise à l'échelle pour confirmer que le processus fonctionne comme prévu et garantir l'équivalence du processus
- surveiller les performances ou le fonctionnement à l'échelle pilote et à grande échelle, tout comme la concentration et la pureté des solvants, des matières premières et des produits finis
- En surveillant les opérations de mélange et la réalisation de la composition correcte des réactifs - le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma peut suivre le degré de réaction et analyser différents solvants et leur adéquation au processus
- déterminer le point de sursaturation dans la cristallisation.

De plus, le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma peut transmettre les données au système de contrôle (DCS) afin de promouvoir le développement d'une stratégie de contrôle automatisée visant à standardiser le processus, obtenir une qualité homogène, empêcher les variations entre les lots, diminuer les temps et les coûts de production, augmenter le rendement et assurer la sécurité des produits.

La mesure en ligne de l'indice de réfraction (IR) contribue à identifier immédiatement les problèmes pendant la mise à l'échelle et à accélérer le développement.

En savoir plus :

- 🔗 [Réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma. Une mesure fiable basée sur l'indice de réfraction \(IR\). Comment fonctionne le système ?](#)



Exemples d'applications dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique

Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma est spécialement conçu pour les processus pharmaceutiques et biotechnologiques. L'appareil est conforme aux normes et directives de l'industrie pharmaceutique, notamment PAT, GMP, CIP/SIP et la validation.

D'un point de vue général, la surveillance de l'IR permet de mieux comprendre les conditions d'un processus, de réduire la durée du développement d'un médicament, d'augmenter la capacité et la stabilité de la production, d'améliorer la qualité du produit et de démontrer le respect des réglementations. Les fabricants de produits pharmaceutiques doivent expliquer le processus de validation, de la découverte du médicament à la production. Ceci peut être effectué au moyen de mesures de l'IR qui fournissent un profil unique du processus, utilisable dans toutes phases de la validation.

Les solutions ont toutes un IR spécifique qui varie au cours de la réaction. Autrement dit, la surveillance de l'IR peut fournir des informations précises sur les processus de réaction et d'extraction, et permet de procéder à l'identification chimique. C'est pourquoi, les variations de l'IR sont utilisées pour suivre l'évolution de la réaction et déterminer le point final. Par exemple, quand les produits sont extraits de substances naturelles comme les plantes, les mesures de l'IR servent à déterminer le moment optimal pour arrêter le processus d'extraction.

La surveillance de l'IR convient également aux processus nécessitant un échange de solvant pour faciliter les processus ultérieurs tels que la distillation, car elle peut être utilisée pour aider à maintenir le bon rapport entre le solvant d'origine et le solvant transféré au cours des différentes étapes du processus.

APPLICATIONS TYPIQUES

- **Produits chimiques pharmaceutiques :** acide acétylsalicylique, gluconate de calcium, glycérophosphates, hydrate de chloral, saccharine, antihistaminiques, tranquillisants, antifilariens, citrate de diéthylcarbamazine, antidiabétiques, etc.
- **Ingrédients pharmaceutiques actifs :** actifs, excipients, intermédiaires, matières premières, substances chimiques nobles et produits chimiques en vrac
- **Antibiotiques :** pénicilline, streptomycine, tétracyclines, chloramphénicol et antifongiques
- **Produits sanguins :** sang, plasma, sérum, liquides de perfusion, chlorure de sodium et glucose
- **Protéines :** protéines et solutions tampons protéiques
- **Vitamines :** acide ascorbique, riboflavine, vitamine B, vitamine C, pantothénate de sodium, etc.
- **Hormones synthétiques**
- **Sirops :** solutions aqueuses concentrées de saccharose
- **Médicaments d'origine végétale :** quinine, strychnine et brucine, émétine, digitale, glycosides et extraits de plantes
- **Vaccins et sérums :** purification sur gradient de saccharose par ultracentrifugation zonale : déchargement du rotor et fractionnement, solution de saccharose
- **Acides, bases et solvants**
- **Contrôle de la qualité et tests**
- **Interfaces produit et NEP :** interfaces produit à produit, interfaces produit à NEP, fluides NEP
- **Séparation chromatographique :** fractionnement

Ingrédients pharmaceutiques actifs (API)

Les API sont souvent produits par cristallisation à partir d'une phase liquide. L'objectif de ce processus est de maximiser le rendement de cristaux purs de qualité élevée, faciles à fabriquer tout en évitant les particules fines et les agglomérats, ainsi qu'en assurant une bonne distribution des particules. Ceci peut être réalisé en maintenant la concentration et la température au-dessus de la courbe de solubilité ou du niveau de supersaturation. La surveillance continue de la concentration d'IR offre de nombreux avantages pour le contrôle de la cristallisation car cette méthode n'est pas influencée par des cristaux ou des bulles. Il est donc facile de procéder à la surveillance sélective de la concentration de liqueur mère. En surveillant la saturation de la liqueur mère, il est aussi possible de déterminer le point d'ensemencement optimal.

Normalement, il est nécessaire de laver les cristaux produits au solvant afin d'éliminer les impuretés et toute trace de liqueur mère dans le gâteau de filtre. Ce processus doit être contrôlé soigneusement afin de maximiser le rendement et d'éviter la dissolution du produit. En surveillant l'IR du filtrat, il est possible de déterminer le point final du lavage du gâteau, ce qui aide à optimiser le rendement, à économiser du temps et à éviter d'utiliser trop de solvant. Ces mesures permettent aussi de différencier entre les solvants propres, saturés et l'API, tout comme entre différents solvants. Autrement dit, à la fin du processus de lavage, si la valeur de l'IR est plus proche de la valeur saturée que de la valeur du solvant à l'état pur, une certaine quantité de produit a dû être éliminée, ce qui indique qu'il est nécessaire de revoir le processus.

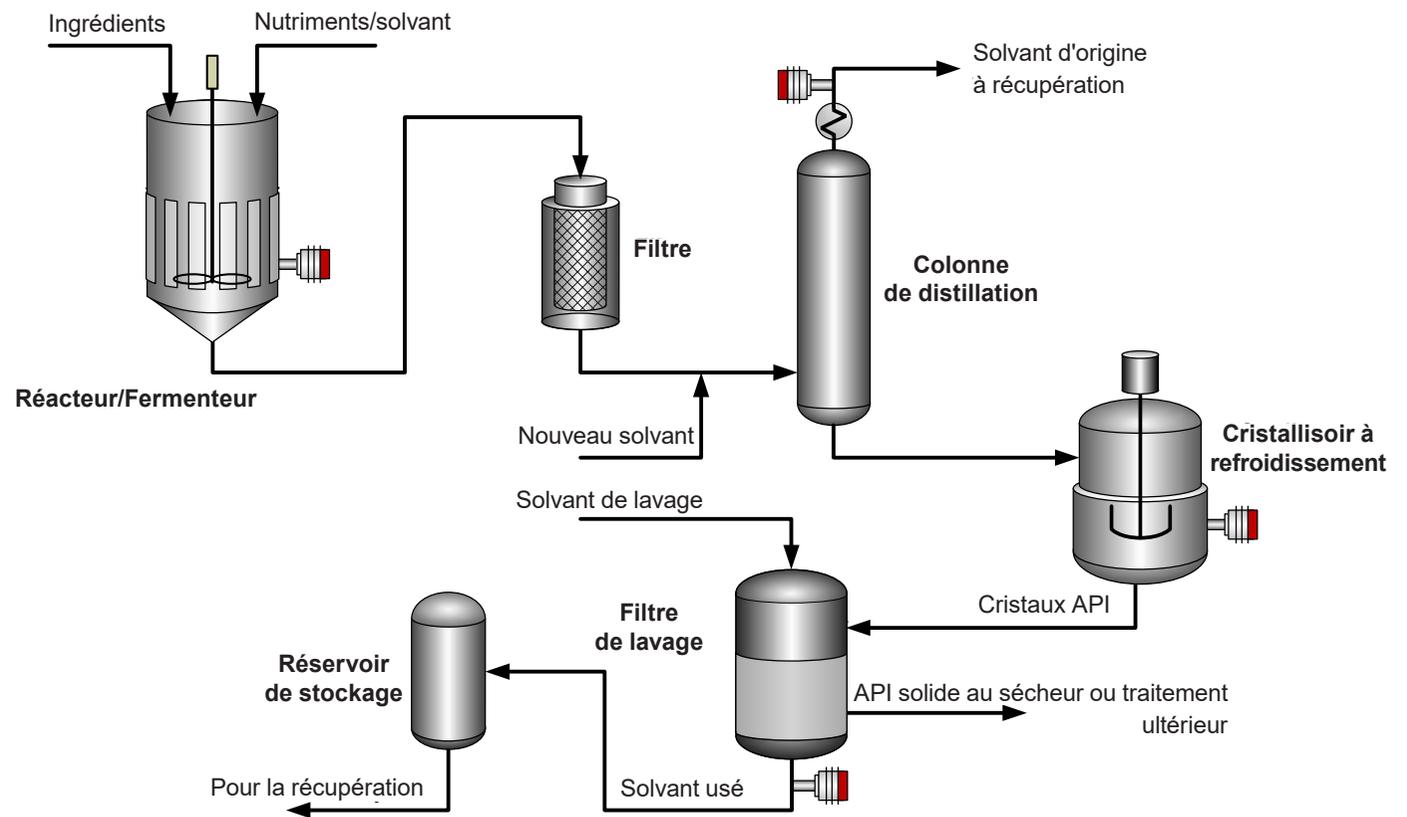


Figure 1. Développement et production d'un ingrédient pharmaceutique actif (API)

Purification de vaccins par gradient de densité de saccharose

Les vaccins viraux sont fabriqués en cultivant d'abord un virus dans un processus à base d'œufs ou de cellules. Le virus est ensuite inactivé ou atténué, concentré et purifié, avant d'être finalement mélangé avec d'autres composants pour produire la formulation vaccinale finale.

La purification est l'une des opérations les plus importantes, car elle élimine les impuretés provenant des cellules hôtes ou des milieux de culture, garantissant la sécurité et l'efficacité du produit final. Cette étape est également l'une des plus coûteuses du processus de fabrication des vaccins.

La centrifugation en gradient de saccharose est fréquemment utilisée pour purifier et concentrer des virus dans une production à grande échelle. Cette méthode était traditionnellement utilisée pour produire des vaccins contre la grippe, mais elle peut également servir à purifier d'autres virus.

Dans la centrifugation en gradient de saccharose, la séparation du virus et des éventuelles impuretés peut être zonale, basée sur les différences de taille des particules, ou isopycne, basée sur les différences de densité des particules, ou une combinaison des deux.

La concentration et la purification du virus ont lieu dans une centrifugeuse - une chambre spéciale avec un rotor qui tourne à grande vitesse pour séparer les mélanges par la force centrifuge. Le gradient de densité, composé de solutions de saccharose, est tout d'abord chargé dans le rotor. La plage de concentration du gradient de densité est choisie de manière à couvrir la particule concernée.

Ensuite, le rotor est accéléré. La force centrifuge forme un gradient de densité, des bandes dotées d'une concentration en saccharose comprise entre 0 et 60 %. L'échantillon liquide contenant le virus est ensuite chargé dans la centrifugeuse. Les particules virales contenues dans l'échantillon se déplacent le long du gradient de densité et se séparent pour former des bandes en fonction de leurs vitesses de sédimentation ou de leurs différences de densité. Par exemple, dans la centrifugation isopycne, les particules vont dans une position où leur densité est égale à celle de la solution (densité flottante). Cette opération est connue sous le nom de bande isopycne car le résultat est une solution avec des bandes stables.



À la fin de la procédure, le rotor placé à l'intérieur de la centrifugeuse est ralenti jusqu'à l'arrêt et les bandes sont prêtes à être déchargées. La séparation des différentes fractions est réalisée aisément en mesurant les variations de l'IR ou du degré Brix avec un réfractomètre de procédé qui fournit des valeurs en temps réel et permet d'identifier et de collecter la ou les fractions à haute concentration virale.

Une fois le virus purifié, le processus de fabrication se poursuit avec la formulation, les tests de qualité, le remplissage et enfin la distribution.



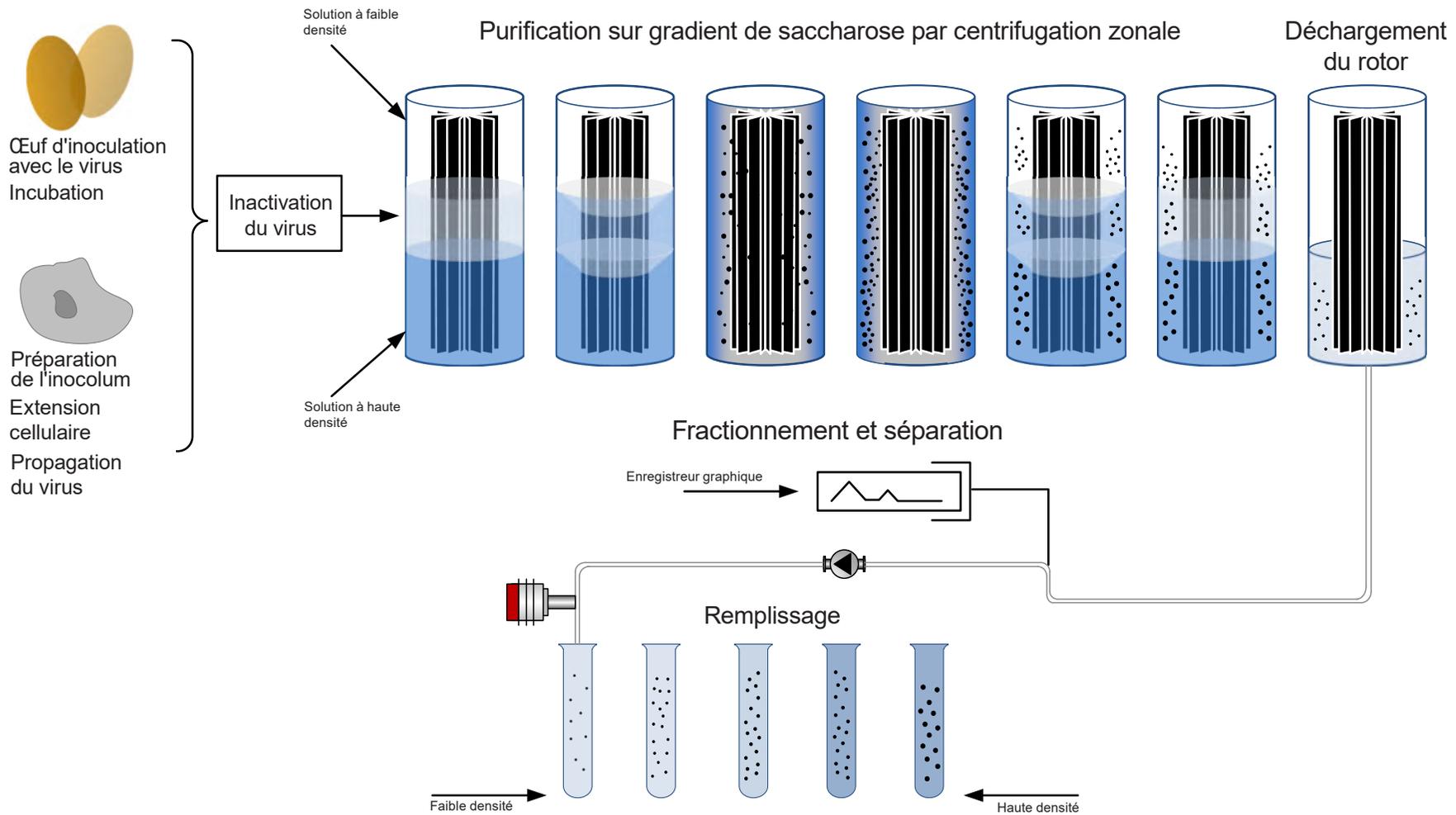


Figure 2. Process de production de vaccins

Fermentation pharmaceutique

La fermentation pharmaceutique sert de base à la production d'une vaste gamme de produits comme les antibiotiques, les hormones, les vaccins et les protéines spécialisées.

Les processus biotechnologiques, tels que la fermentation, deviennent de plus en plus importants pour la fabrication des API. Dans l'industrie pharmaceutique, il est essentiel de standardiser et d'automatiser les processus pour répondre aux exigences de qualité constante, accélérer les temps de développement et de production, augmenter les rendements et réduire les coûts.

La fermentation consiste à cultiver des matières organiques en convertissant la matière organique en substances simples par l'action de micro-organismes. Les éléments clés de la fermentation sont la sélection de la bonne souche et du milieu. Les conditions du procédé doivent être développées et optimisées tout au long de la mise à l'échelle pour maximiser la productivité et réduire la variation du rendement du produit.

Le processus de fermentation comporte plusieurs phases et se déroule dans des conditions très contrôlées.

La première étape de la fermentation est la préparation de l'inoculum pour la culture cellulaire. Le type de microorganisme est choisi en fonction du produit fabriqué. Par exemple, le *penicillium chrysogenum* est utilisé pour produire de la pénicilline et le *corynebacterium glutamicum*, pour produire de l'acide glutamique.

La culture cellulaire est dosée dans de grands récipients appelés cuves de fermentation ou fermenteurs, contenant le milieu. Le milieu est un facteur important du processus. Il est soigneusement sélectionné pour être facilement dégradé par les microorganismes et garantir la viabilité des cellules.

Le régime de réaction est également conçu pour maximiser la productivité de l'organisme désiré en créant des conditions de croissance optimales pour la population.

La réaction de fermentation (ou incubation) est lente et peut prendre plusieurs jours. Pendant l'incubation, les nutriments contenus dans le milieu (par exemple du glucose) sont épuisés au fur et à mesure que la biomasse et le produit final sont fabriqués.

La concentration à l'intérieur des cuves est contrôlée tout au long du temps de réaction pour suivre le degré de fermentation et détecter le point final de la réaction. Ceci est généralement réalisé à l'aide d'échantillonnages et de tests de laboratoire, par exemple des mesures IR.

Le produit de fermentation, connu sous le nom de bouillon de fermentation, est traité en aval par diverses technologies pour extraire, concentrer et purifier le produit principal ou API du bouillon.

Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC fournit des mesures précises et reproductibles de l'indice de réfraction tout au long du développement et de la production d'un API. À l'échelle du laboratoire, le réfractomètre est utilisé comme outil PAT pour la

création de profils de fermentation. La corrélation entre l'IR et la concentration en nutriments dans le fermenteur est un outil précieux pour opérer à plus grande échelle et maintenir un milieu viable pour l'incubation cellulaire. Le profil de réaction garantit que le processus se déroule comme prévu. Il permet par ailleurs d'identifier et d'étudier les écarts.

À l'échelle pilote et de production, le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC est installé directement dans la cuve de fermentation pour fournir des informations en temps réel sur le taux de conversion et le degré de fermentation. La mesure continue du réfractomètre combinée au profil de fermentation aide à identifier à la fois le point final de la réaction et la quantité de nutriments à ajouter.

La mesure en ligne réduit le besoin d'échantillonnage et de tests en laboratoire. Le réfractomètre fournit des signaux de sortie Ethernet et de 4 à 20 mA qui peuvent être connectés au contrôleur de processus pour activer le contrôle automatique des vannes d'alimentation du fermenteur. Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC est également idéal pour la surveillance et le contrôle d'autres opérations en amont, par exemple, pour la dilution du sirop ou la préparation de solutions de nutriments. Le réfractomètre est installé directement dans la cuve ou dans une conduite de dérivation.

Grâce à sa technologie de détection numérique unique, le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC est exact et insensible aux bulles ou aux particules en suspension. Il est livré avec un étalonnage en usine et ne nécessite aucun ré-étalonnage. De plus, la vérification est facilement effectuée à l'aide de liquides à indice de réfraction standard.

Lorsque plusieurs instruments sont nécessaires, l'interface utilisateur multicanal (MI) peut être connectée à jusqu'à quatre réfractomètres, réduisant ainsi le coût d'investissement. La MI fournit l'authentification des utilisateurs, les enregistrements électroniques, l'enregistrement des données, le journal des événements et la piste d'audit, qui sont tous conformes aux exigences de la fabrication pharmaceutique.

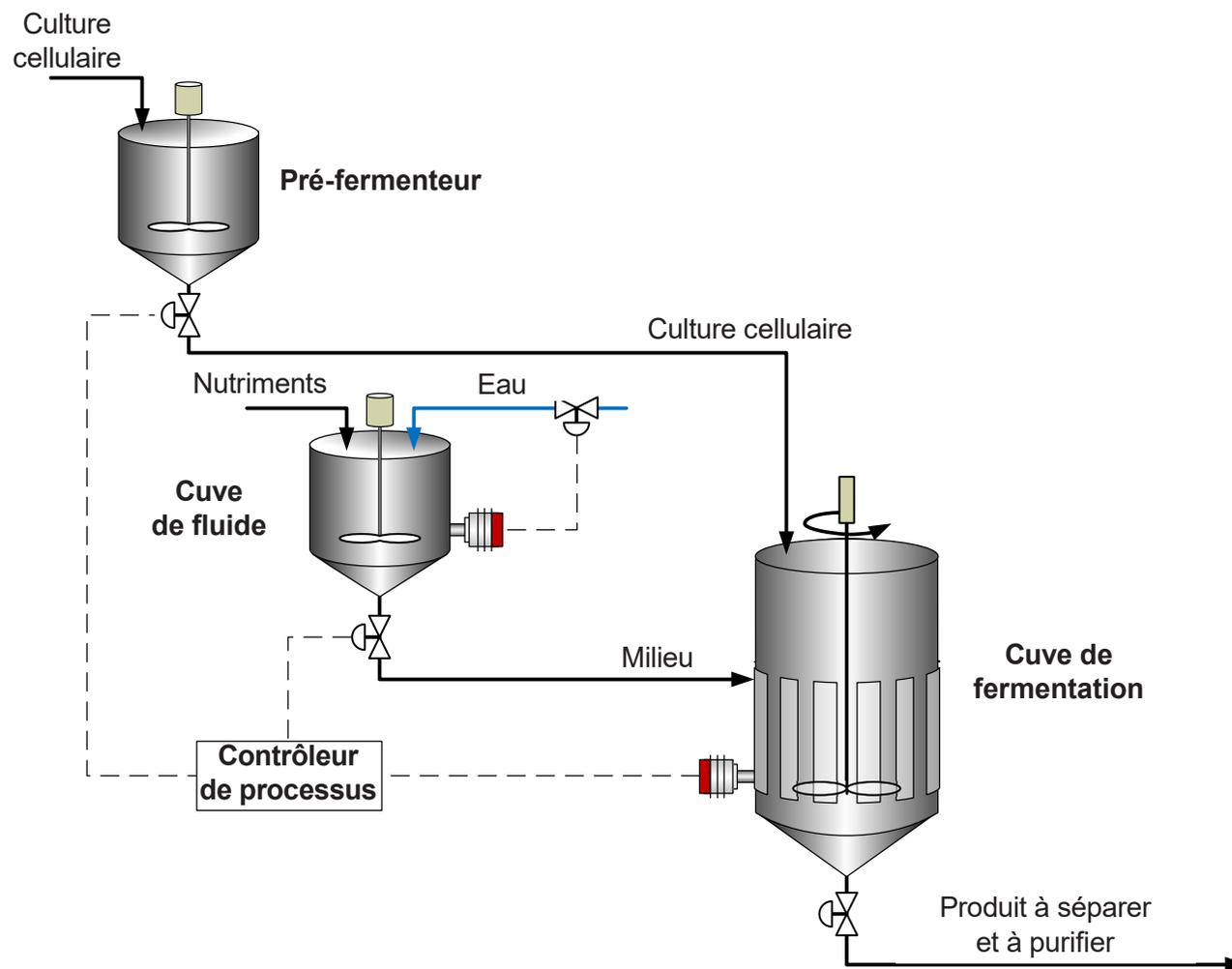
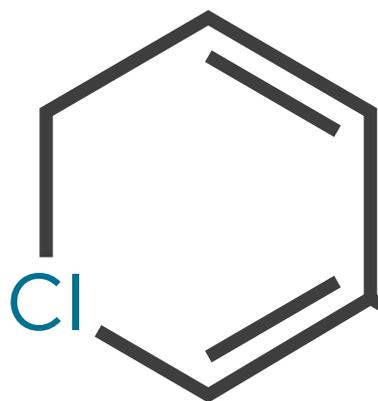


Figure 3. Fermentation pharmaceutique

Témoignages de clients

Il existe plus de 600 installations de réfractomètres Vaisala K-PATENTS Pharma dans le domaine pharmaceutique et biotechnologique, et de nombreux clients préfèrent les réfractomètres de procédé Vaisala à d'autres appareils de mesure des concentrations de liquides. Les témoignages clients ci-dessous sont anonymisés pour des raisons de confidentialité.



« Le réfractomètre de procédé en temps réel est une excellente alternative au titrage qui nous permet d'économiser du temps et des matériaux. »

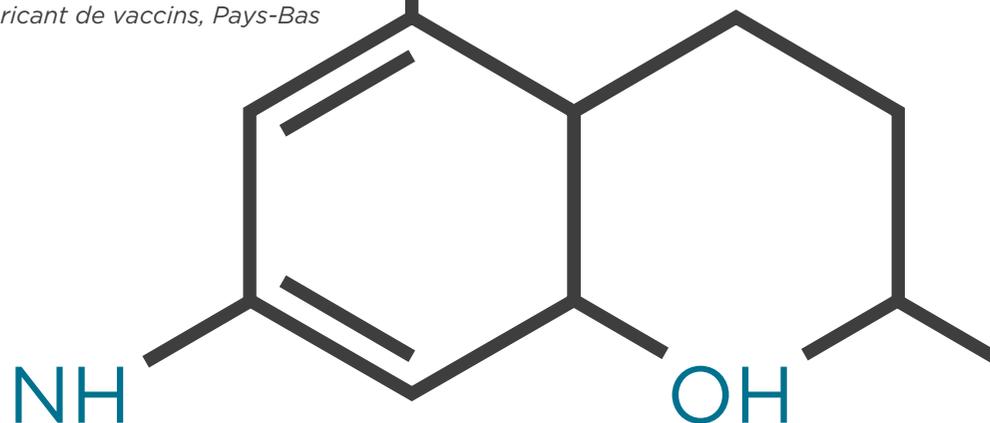
- Usine pharmaceutique, Autriche

« Le réfractomètre identifie instantanément la fraction virale et la détourne vers les bons conteneurs. Ceci nous aide à respecter les objectifs de qualité et de livraison. »

- Fabricant de vaccins, Pays-Bas

« La surveillance de l'IR a simplifié notre production et augmenté le rendement de plus de 6 % ! »

-Fabricant pharmaceutique, Europe



Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC

Une mesure fiable basée sur l'indice de réfraction (IR)

Les réfractomètres de procédé Vaisala sont des appareils de mesure intelligents pour la production à l'échelle industrielle, et il existe des dizaines d'applications dans le secteur pharmaceutique et biotechnologique à lui seul. Tous les réfractomètres pharmaceutiques de Vaisala appliquent le principe de l'indice de réfraction (IR).

Le principe IR en bref

L'IR est une propriété de la lumière. La lumière traverse différents médias à différentes vitesses. Par exemple, quand nous mettons une paille dans un verre d'eau, il semble que la paille se plie à la surface, alors qu'en fait c'est la lumière que est courbée au contact d'un nouveau milieu, lorsque la lumière frappe l'eau. Certains paramètres affectent l'angle de flexion, comme la concentration et la température de la solution.

Il est important de noter que l'angle de flexion n'est pas affecté par les particules ou les bulles de gaz dans la solution. C'est l'une des raisons pour lesquelles la mesure IR est un outil si performant, utilisé pour déterminer la concentration dans la fabrication de produits pharmaceutiques. Les scientifiques considèrent l'indice de réfraction comme une technique idéale de mesure des concentrations de liquide.

FAIT

Les performances de mesure des réfractomètres Vaisala K-PATENTS Pharma ne sont pas affectées par les bulles d'air ou de gaz, la couleur, les particules en suspension, les changements de débit, les variations de la pression, les vibrations ou les chocs de température.



Comment fonctionne le système ?

Un réfractomètre de procédé mesure instantanément les changements de concentration et donc d'angle de courbure en fonction de l'IR.

Le réfractomètre comprend une source lumineuse, un prisme et un détecteur d'image. La source lumineuse émet de la lumière à l'interface entre le prisme et la solution du procédé, là où les rayons et l'interface se rencontrent à différents angles. Selon l'angle, certains

rayons présentent une réflexion interne totale ; le reste de la lumière étant réfracté dans la solution de traitement. Cela crée une image optique avec une zone sombre et une zone claire. L'angle correspondant à la frontière est appelé l'angle critique de la réflexion interne totale.

Une caméra CCD détecte l'image optique qui est ensuite transformée pixel par pixel en un signal

numérique. Le traitement numérique du signal sert à localiser la position exacte de la ligne d'ombre et à déterminer l'indice de réfraction (nD). Un capteur de température intégré mesure la température (T) à l'interface du liquide du procédé. Le réfractomètre convertit les valeurs nD et T en unités Brix, et le programme de diagnostic garantit la fiabilité de la mesure.

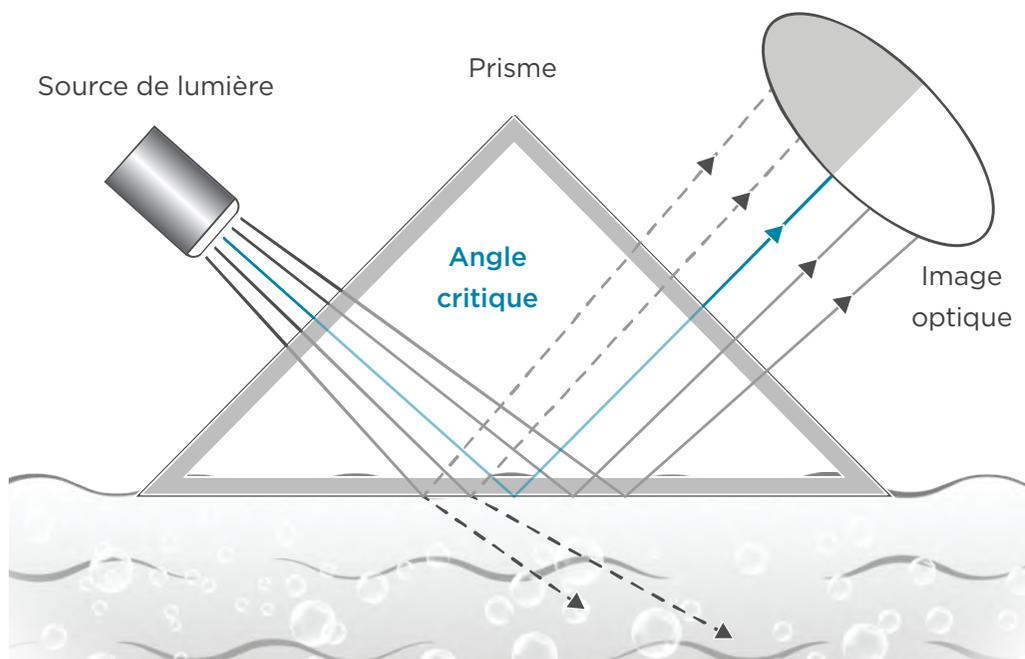
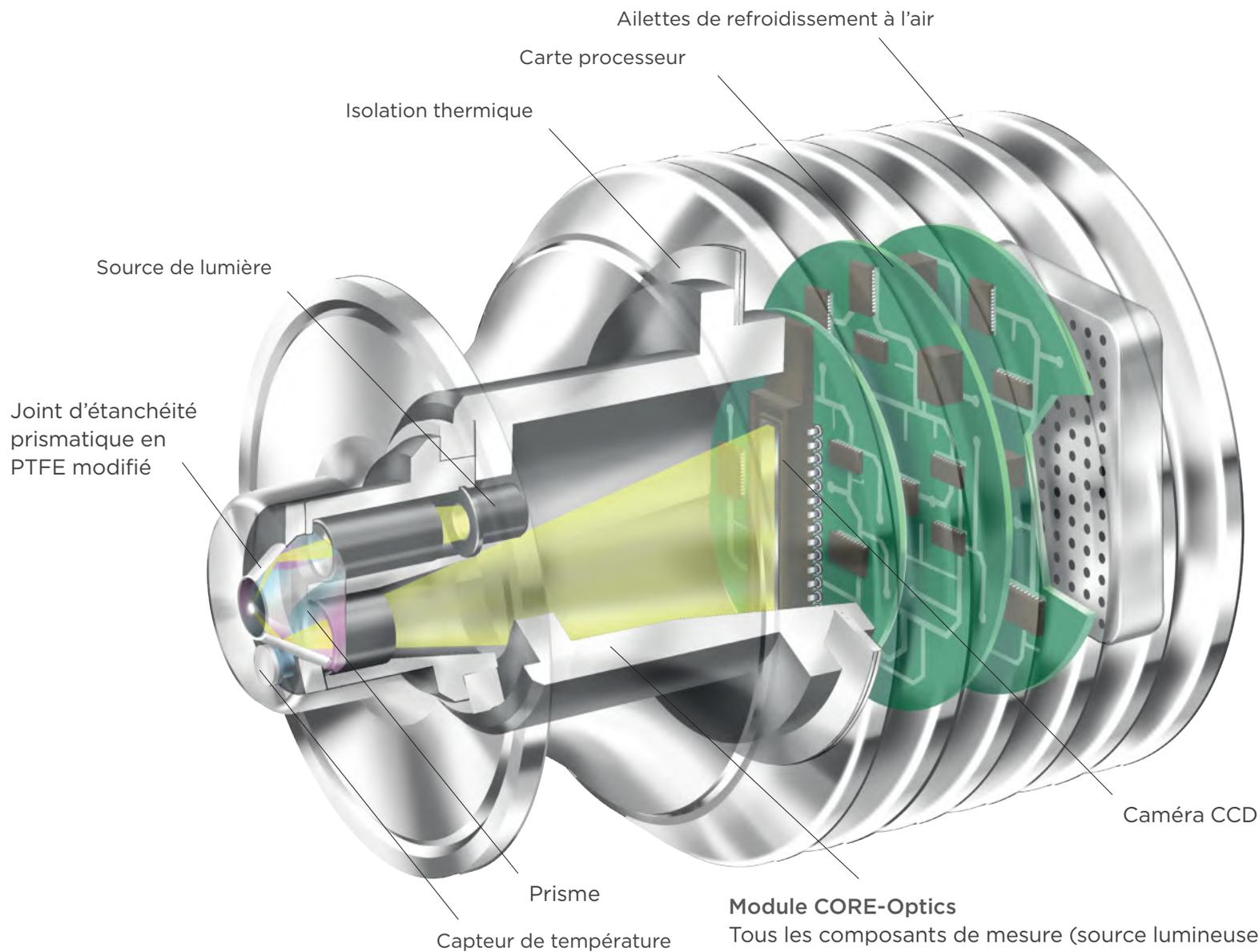


Figure 4. Mesure de l'angle critique



Module CORE-Optics

Tous les composants de mesure (source lumineuse, prisme, capteur de température et caméra CCD) sont intégrés à un module robuste CORE-Optics.

Le module CORE-Optics est mécaniquement isolé de l'influence des forces et des vibrations externes. Le module CORE-Optics ne nécessite aucun réglage mécanique.

Figure 5. Réfractomètre sanitaire Vaisala K-PATENTS modèle PR-43-A

Mesures de la concentration extrêmement précises

Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC détermine la concentration compensée en température d'une solution sous forme de sortie allant de 4 à 20 mA ou d'un signal Ethernet, couvrant toute la plage de concentration. L'appareil dispose d'une connectivité Web intégrée avec une page d'accueil qui permet la configuration, la surveillance, la vérification et le diagnostic via une connexion Ethernet. De plus, la solution de communication Ethernet standard permet d'effectuer simultanément la journalisation des données et la surveillance continue des valeurs de mesure et des données de diagnostic.

Conformité pharmaceutique CFR FDA 21, Part 11

Le Code of Federal Regulations (CFR) FDA 21, Part 11 stipule que les sociétés pharmaceutiques utilisent un mode d'enregistrement et de stockage des données électronique (c'est-à-dire géré par logiciel) plutôt que des méthodes sur papier. La Part 11 s'applique à tous les systèmes informatisés qui créent, modifient, maintiennent, archivent ou appellent les enregistrements requis par la FDA. Elle décrit quatre éléments de base du système à prendre en compte :

- Signatures électroniques et suivi
- Stockage et journalisation des données
- Sécurité
- Validation du système

Les exigences de la Part 11 sont divisées en deux catégories : Celles qui sont gérées techniquement (via des fonctionnalités logicielles) et celles qui sont gérées de manière procédurale (par exemple via la validation du système, les POS, les politiques, etc.). Les exigences de la FDA en terme de validation laissent au fabricant le soin de déterminer les données essentielles pour prouver le contrôle de ses processus. Par conséquent, il n'est pas possible de fournir un système prêt à l'emploi, automatiquement conforme à la Part 11.

Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma génère des enregistrements électroniques via une connexion Ethernet. Ces enregistrements peuvent être stockés sous forme de fichiers numériques et imprimés pour être signés, ou classés et conservés. Les fichiers informatiques sont soumis aux exigences de la Part 11, les changements de paramètres et de configuration de l'instrument entrent également dans cette catégorie.



Certifié conforme à 3-A Sanitary et à EHEDG

La normalisation et la certification vérifient la conception et l'ingénierie des équipements hygiéniques. Le réfractomètre Vaisala K-PATENTS Pharma est approuvé par la norme des Etats-Unis Sanitary 3-A et certifié conforme à EHEDG (European Hygienic Equipment Design Group), type EL Classe I.



CERTIFIÉ CONFORME AUX RÉGLEMENTATIONS AMÉRICAINES DE 3-A SANITARY STANDARDS

Le symbole 3-A garantit la conformité du réfractomètre sanitaire Vaisala K-PATENTS PR-43-A à la norme sanitaire 3-A numéro 46-04 concernant les réfractomètres et les capteurs optiques qui absorbent l'énergie. Il indique par ailleurs que le réfractomètre sanitaire a réussi avec succès l'inspection subordonnée à l'autorisation 3-A, réalisée par un système de vérification tiers.



EUROPEAN HYGIENIC ENGINEERING & DESIGN GROUP (CONCEPTION HYGIÉNIQUE ET INGÉNIERIE DES ÉQUIPEMENTS POUR L'INDUSTRIE AGROALIMENTAIRE EN EUROPE)

La certification EHEDG atteste la conformité du réfractomètre sanitaire Vaisala K-PATENTS PR-43-A avec les critères de conception hygiénique EHEDG selon EL Classe I pour les équipements fermés, nettoyés en place par voie humide (NEP) sans démontage.

La vérification intégrée de l'instrument est un outil très important qui nous permet de contrôler les performances de mesure quand c'est nécessaire - et pas uniquement une fois par an.

- Fabricant pharmaceutique en Europe

- Conception sanitaire avec certificats de matériaux pour les matériaux de qualité pharmaceutique
- Étalonnage universel de chaque capteur
- La plage complète, nD = 1.3200 à 1.5300 (correspond à 0...100 % m/m)
- Plage de températures du process : -40 °C à 130 °C, pour des températures plus élevées, consultez Vaisala
- IP67, type 4X.
- CIP, NaOH et H₂O₂ compatible avec le brouillard sec
- Cellule d'écoulement de faible volume également adaptée au raccord de tuyaux
- Système entièrement numérique : les particules et les bulles n'affectent ni le fonctionnement ni l'exactitude
- Module CORE-Optics : sans dérive, sans ré-étalonnage, sans réglage mécanique
- La connectivité Internet intégrée permet de configurer, de surveiller, de vérifier et de diagnostiquer le réfractomètre via une connexion Ethernet
- Mesure rapide de la température du process par Pt1000 intégré et compensation automatique de la température
- Vérification facile des instruments sur site dans le cadre du système d'assurance qualité des utilisateurs et liquides à indice de réfraction standard

S'appuyant sur plus de 80 ans d'expérience, Vaisala fournit des observations pour un monde meilleur. Nous sommes un partenaire digne de confiance pour les clients du monde entier en offrant une gamme complète de produits et de services d'observation et de mesure innovants. Vaisala, dont le siège social se situe en Finlande, emploie environ 1 900 professionnels dans le monde entier et est cotée à la bourse du Nasdaq d'Helsinki.

K-Patents Oy, une société industrielle leader et fournisseur des réfractomètres de processus K-PATENTS® a été acquise par Vaisala à la fin de 2018. Depuis la reprise, toutes les entreprises du groupe K-Patents font partie de Vaisala.

Contactez notre équipe d'experts pour découvrir notre offre complète. Ensemble, nous trouverons la solution pour vous aider à améliorer votre processus et vos applications.

 [Formulaire de contact](#)

VAISALA

www.vaisala.fr

Veillez nous contacter
à l'adresse suivante
www.vaisala.fr/contactus



Scanner le code
pour obtenir plus
d'informations

Réf: B212333FR-A © Vaisala 2022
Ce matériel est soumis à la protection du droit d'auteur. Tous les droits d'auteur sont retenus par Vaisala et ses différents partenaires. Tous droits réservés. Tous les logos et/ou noms de produits sont des marques déposées de Vaisala ou de ses partenaires. Il est strictement interdit de reproduire, transférer, distribuer ou stocker les informations contenues dans la présente brochure, sous quelque forme que ce soit, sans le consentement écrit préalable de Vaisala. Toutes les spécifications - y compris techniques - peuvent faire l'objet de modifications sans préavis.