

# Effizienter ans Ziel

**Flüssigkeiten schnell und einfach dosieren** // Lösemittel im Milliliter-Maßstab exakt und sicher zu dosieren, gehört im Labor zur Routine. So auch in der Syntheseentwicklung bei Bayer. Lesen Sie, wie Reihenuntersuchungen zur Löslichkeitsbestimmung von einer Automatisierung der Dosierung profitieren.

MARK ENDERS\*,  
SIEGFRIED TUCHBORN\*,  
CHRISTIAN FINKE\*\*,  
KAI LOVIS\*\*

Soll ein neuer pharmazeutischer Wirkstoff seinen Weg aus dem Chemielabor in die großtechnische Produktion finden, ist die Syntheseentwicklung wichtige Voraussetzung. Dabei wird ein Reaktionsweg, nach dem ein Molekül im Labor in sehr kleinem Maßstab hergestellt wurde, in der Weise verändert, dass die Zielkomponente im technischen Maßstab in einem

Batchprozess oder auch kontinuierlich in gleichbleibender Qualität sowie wirtschaftlich herstellbar ist. Dabei gilt es, beispielsweise Reaktorbauart und -betriebsweise, Betriebsparameter wie Druck und Temperatur und nicht zuletzt die in einem Syntheseprozess einzusetzenden Lösemittel in geeigneter Weise anzupassen. So ist es für die Optimierung von Ausbeuten sinnvoll, Lösemittel mit möglichst hoher Aufnahmekapazität für einzusetzende Rohstoffe und Reaktionsprodukte zu verwenden. Will man eine Komponente selektiv aus einer Flüssigkeit abtrennen, bieten sich Löse-

mittel an, in denen sich diese Komponente sehr schlecht lösen lässt, während andere Stoffe gut löslich sind. Auf diese Weise ist beispielsweise eine Stofftrennung durch Filtration leicht durchführbar.

Die Bestimmung der Löslichkeit von Feststoffen gehört damit zur Routine im Rahmen der Syntheseentwicklung. Bei der Löslichkeits-

\* M. Enders, S. Tuchborn  
SIMA-tec GmbH, 41366 Schwalmtal,  
Tel. +49-2163-34921-0

\*\* C. Finke, Dr. K. Lovis, Bayer-AG,  
Research & Development, Pharma-  
ceuticals APO/Sondertechnologien,  
42096 Wuppertal, Tel. +49-202-36-7833

**1** Detailansicht des Racks mit den Vials und den einzelnen Dosierspitzen. Im Vordergrund sind vier Deckel von Vorlageflaschen mit den Durchführungen der Ansaugschläuche und den Belüftungsventilen zu erkennen.



bestimmung wird eine bestimmte Menge des zu lösenden Feststoffs in einem Probengefäß mit dem Lösungsmittel in Kontakt gebracht und unter definierten Bedingungen mit diesem vermischt. Das geschieht durch Rühren über einen vorher festgelegten Zeitraum bei einer bestimmten Temperatur. Nach Ablauf der Mischzeit wird eine Probe in definierter Menge aus dem Mischbehälter abgezogen, etwaige ungelöste Bestandteile werden abfiltriert und die Konzentration des gelösten Stoffes wird – ggf. nach vorheriger definierter Verdünnung – mittels HPLC analysiert.

Bei bislang unbekanntem Feststoff können dabei Versuche mit 20 oder mehr Lösemitteln bzw. Lösemittelgemischen erforderlich sein. In der pharmazeutischen Industrie sind die zu untersuchenden Substanzen oft extrem teuer, deshalb spielen sich die vorab beschriebenen Versuche in sehr kleinem Maßstab ab. Als Mischgefäße dienen Vials. Die typischen Feststoffeinwaagen liegen in der Größenordnung von 100 mg und die eingesetzten Lösemittelvolumina bei etwa 0,5 bis 10 ml.

### Zeitaufwändige, manuelle Lösemitteldosierung

Im Entwicklungslabor der Bayer AG in Wuppertal-Elberfeld erfolgte die Lösemittelzugabe in jedes Probenfläschchen bis vor wenigen Monaten manuell. Das bedeutet, dass der zuständige Labormitarbeiter jedes Vorratsgefäß einzeln aus dem Sicherheitsschrank entnehmen und zum Abzug tragen musste, in dem sich das vorbereitete Rack mit den Vials befand. Die Dosierung jedes Lösemittels in das dafür vorgesehene Vial erfolgte mittels Einwegpipette.

Danach musste die Lösungsmittelflasche verschlossen und wieder zurück zum Chemikalienschrank getragen werden. Diese Vorgehensweise ist umständlich, zeitaufwändig und mit der Gefahr eines Unfalls (eine Flasche wird fallen gelassen oder stößt gegen ein festes Hindernis) oder auch dem Risiko des Verwechselns von Vials während des Pipettierens verbunden.

### Automatische & gleichzeitige Dosierung im Dosierstand

Um dieses umständliche Verfahren zur Lösemitteldosierung einfacher, schneller und sicherer zu machen, wurde der Lösemitteldosierstand Solvidos vom Spezialanlagenbauer Sima-tec in Zusammenarbeit mit den Anwendern der Entwicklungsabteilung bei Bayer entwickelt und gebaut. Er ist auf die dort verwendeten Vials und das vorhandene Rack zur Aufnahme in das dort verwendete Rührsystem abgestimmt und kann bis zu 32 verschiedene Flüssigkeiten gleichzeitig dosieren. Das Herzstück der Anlage bilden 32 Mikrodosiersysteme. Mit jedem dieser Mikrodosierer wird das jeweilige Lösemittel aus einem Vorlagebehälter mit 100 ml Fassungsvermögen über eine Ansaugleitung in ein bestimmtes Probengefäß auf dem Rack gefördert. Die einzelnen Positionen auf dem Rack sind jeweils einem Lösemittelreservoir eindeutig zugeordnet.

Die Steuerungsaufgabe des Dosierstands übernimmt eine SPS vom Typ Siemens S7 (mit Profinet). Die Auswahl der einzelnen Lösungsmittel, die Einstellung der jeweils individuell zu dosierenden Volumina und das Starten eines Dosiervorgangs geschehen mithilfe eines intuitiv zu bedienenden Touchpads



Bilder: Simatec

**2 Frontansicht des Lösemitteldosierstands mit 16 der insgesamt 32 möglichen Vorlagebehältern. Weitere 16 befinden sich auf der Rückseite.**

oder von außerhalb per Fernbedienung über einen Tablet-PC. Die Abgabe der vorgewählten Lösungsmittelmengen erfolgt i. d. R. gleichzeitig. Es ist aber genauso möglich, einzelne Volumina nachzudosieren.

### Kompakter und nachhaltiger als ein Roboter

Mit einer Stellfläche von 460\*500 mm und einer Höhe von 1100 mm passt der Lösungsmitteldosierstand in einen Laborabzug und lässt außerdem noch Platz genug für andere Arbeitsmaterialien. Damit ist das System sehr kompakt im Gegensatz zu handelsüblichen Pipettierrobotern und aufgrund der geringeren Anzahl mechanisch bewegter Teile auch weniger stör anfällig. Das Alleinstellungsmerkmal ist aber sicherlich die Möglichkeit, in der derzeitigen Ausbaustufe bis zu 24 Lösungsmittel gleichzeitig hand-

**LP Tipp+**  
mehr zum Thema:

- Mehr Infos zu diesem Thema finden Sie unter dem **Stichwort „Liquid Handling“** auf [www.laborpraxis.de](http://www.laborpraxis.de).
- Treffen Sie SIMA-tec auf der **ProcessNet-Jahrestagung** und 33. Dechema-Jahrestagung der Biotechnologen 2018 vom 10. bis 13. September 2018 in Aachen (weitere Informationen unter <http://processnet.org/jt2018.html>).



**LP Info**

**Dr. Ilka Otteleben, Redakteurin**

### ARBEITSSICHERHEIT ERHÖHEN, ZEIT SPAREN

Die **Dosierung von Lösemitteln im Milliliter-Maßstab** ist eine wiederkehrende Verrichtung im Laboralltag. Wenn **viele verschiedene Medien** zum Einsatz kommen, kann die arbeits- und zeitaufwändige manuelle Dosierung durch Verwendung eines **automatischen Lösungsmitteldosierstands** vereinfacht und beschleunigt werden. Die Zahl der Arbeitsgänge, bei denen **Lösemittelflaschen** zwischen Sicherheitsschrank und Anwendungsort hin und her **transportiert** werden müssen, wird dadurch drastisch reduziert. Das erhöht die **Arbeitssicherheit** und fördert die **Sauberkeit** im Labor.

haben zu können. Außerdem besteht die Aufnahmekapazität für je acht weitere Vorlagefläschchen und Mikrodosierventile. Der Verzicht auf Pipetten reduziert den Materialverbrauch und minimiert den Lösungsmittelverbrauch.

### Schnell und einfach in der Handhabung

Das Fassungsvermögen der Vorlagebehälter reicht für die bestimmungsgemäße Verwendung des Lösungsmitteldosierstands über mehrere Wochen. Ein Entweichen von Lösungsmitteldämpfen in den Abzugsraum während dieser Zeit ist ausgeschlossen. Die in den Flaschendeckeln integrierten Belüftungsventile mit PTFE-Membran wurden für die HPLC-Lösungsmittelentnahme konzipiert und öffnen nur bei Entnahme. Damit reduziert sich die Zahl der Arbeitsgänge, in denen Lösemittelflaschen von einem Ort zum anderen transportiert werden müssen, auf ein Minimum. Muss eines der Reservoirs nachgefüllt werden, wird über die zugehörige Leitung durch Umkehrung der Strömungsrichtung am Dosierventil Luft angesaugt und das in der Leitung befindliche Lösungsmittel in die Vorlageflasche zurück gefördert. Danach kann der Deckel von der Flasche abgedreht und Lösungsmittel nachgefüllt werden. Der komplette Dosierstand ist auf seinem Untergestell drehbar gelagert, d. h. die rück-

wärtig angeordneten Vorlageflaschen sind unter einem Chemikalienabzug genauso leicht zugänglich wie die Behälter auf der Vorderseite.

Für die genaue volumenbezogene Dosierung eines Lösungsmittels kann jede Dosiereinrichtung einzeln kalibriert werden. Damit wird sichergestellt, dass kleinere Veränderungen der Umgebungstemperatur, die mit kleinen Dichteänderungen der Flüssigkeit einhergehen, nicht zu Dosierfehlern führen. Zur Kalibrierung wird eine definierte Flüssigkeitsmenge dosiert, anschließend gewogen und das ermittelte Gewicht über das Touchpad eingegeben. Daraus wird ein Kalibrierfaktor berechnet, der bei den nachfolgenden Dosiervorgängen einbezogen wird. Dieser Vorgang kann bei Bedarf

wiederholt werden, bis der angezeigte Kalibrierfaktor in guter Nähe zum Wert 1 liegt.

Neben der Dosierfunktion sieht die Bedienungssoftware auch eine Spülfunktion vor. Wird ein bestimmtes Lösungsmittel über einen längeren Zeitraum nicht dosiert oder wurde die Leitung zum Nachfüllen des Reservoirs entleert, sorgt die Spülung mit Lösungsmittel dafür, dass die Leitung anschließend frei ist von Lufteinschlüssen. Die Spülmenge liegt in der Größenordnung von 1,5 ml.

### Flüssigkeitsdosierung auch für andere Anwendungen

Neben der Bestimmung der Löslichkeit sind diverse Anwendungen, bei denen eine große Anzahl verschiedener Flüssigkeiten gleichzeitig dosiert werden muss, für einen solchen automatischen Dosierstand denkbar. In der Biotechnologie kann er zur Bestimmung der Stabilität von Enzymen oder Mikroorganismen gegenüber bestimmten Bedingungen im Kulturmedium (pH, Salzgehalt...) eingesetzt werden. Als weitere Anwendung ist die Vorbereitung von definierten Flüssigkeitsmischungen für die Herstellung von Dispersionen zur Analyse denkbar. Die eingesetzten Mikrodosierventile sind beständig gegenüber den meisten Lösungsmitteln und Chemikalien. Die geförderten Flüssigkeiten sollten aber keine Partikel ab 50 µm enthalten, und es sollte auch keine Gefahr des Auskristallisierens oder Ausfällens von gelösten Stoffen bestehen. ■

**3** Bildschirman-sicht mit der Auswahl der ersten 16 Lösungsmittel. Alle grün hinterlegten Medien werden bei Aktivierung des Auftrags „Dose“ in der dafür angegebenen Menge dosiert.

