

Store fremskridt på temperatur kalibreringsområdet takket være Endress+Hauser

Den seneste udvikling eliminerer unødvendige kalibreringer og optimerer den tid, det tager at foretage manuelle kalibreringer.

Kritiske processer indenfor medicinalindustrien og biovidenskaben kræver ofte hyppig kalibrering af temperaturfølerene. Kalibreringen kræver typisk at lukke processen ned hvert halve år for at fjerne og udskifte et instrument (se billede 1), og derefter anbringe instrumentet i et laboratorium, hvor det kan vise sig at være kalibreret inden for specifikationerne.

Den seneste udvikling inden for temperaturfølerteknologien gør det nu muligt for en sensor at afgøre, om den faktisk har behov for kalibrering, hvilket eliminerer unødvendige laboratoriekalibreringer. Når sensoren så har brug for en kalibrering, reducerer den nye teknologi drastisk den tid, der er nødvendig for en kalibrering.

Denne artikel ser på behovet for hyppige kalibreringer indenfor biovidenskabsindustrien, hvad der er involveret, og hvordan sensorteknologien gør kalibreringen lettere og billigere.

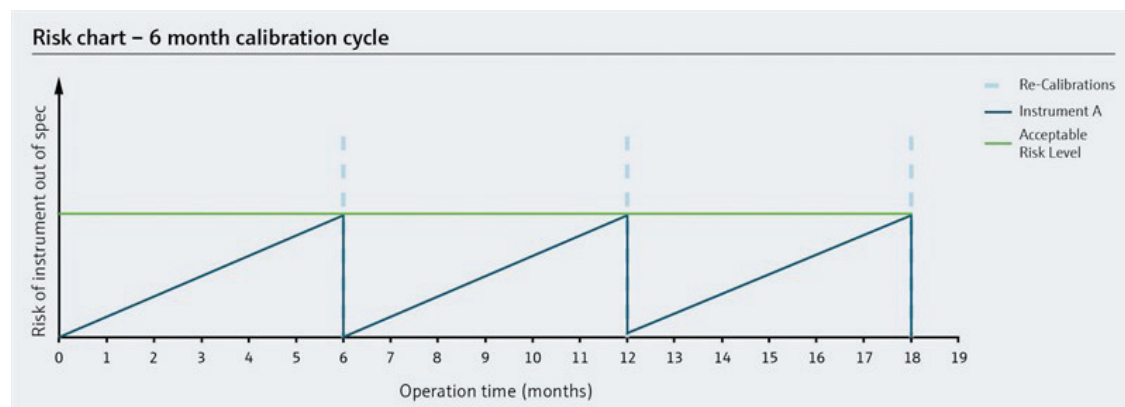


I industrien kan det være en udfordring at komme til en temperatursensor på grund af antallet af omgivende enheder og behovet for at opretholde renlighed.

Kalibrering er en nødvendighed

Kvalitetsrisikostyring (QRM) er blevet et obligatorisk lovkrav for lægemiddelproducenter. U.S. Food and Drug Administration (FDA) og Det Europæiske Lægemiddelorgan (EMA) offentliggør retningslinjer og krav, som kunder og leverandører forventes at følge. Retningslinjer som „Process Validation: General Principles and Practices“ af FDA og bilag 15 udstedt af EMA tilbyder input til at hjælpe medicinalproducenterne med at designe processen korrekt.

Også ISO9001: 2008-7.6, god fremstillingspraksis (GMP) og Verdenssundhedsorganisationens (WHO) forordninger og standarder kræver alle, at udstyr og instrumentering skal kalibreres eller verificeres med bestemte intervaller mod målestandarder, der kan spores til internationale eller nationale standarder. Hovedproblemet med planlagte kalibreringscyklusser er ydelsen af instrumentet mellem kalibreringerne.



6 måneders kalibreringscyklus baseret på producentens anbefaling.

Den blå linje viser, hvordan et instrument kan afvige over tid på grund af sensorafvigelser, før de bliver recalibreret tilbage til de oprindelige specifikationer hvert halve år. Afvigelsen mellem kalibreringerne skal altid ligge under det acceptable niveau. Muligheden for en uopdaget "out-of-spec" situation stiger gradvist over tid, hvilket medfører en øget risiko for produktkvalitetsproblemer.

Hvis en temperatursensor driver ud af spec inden den næste kalibrering, skal der tages fat på vanskelige spørgsmål:

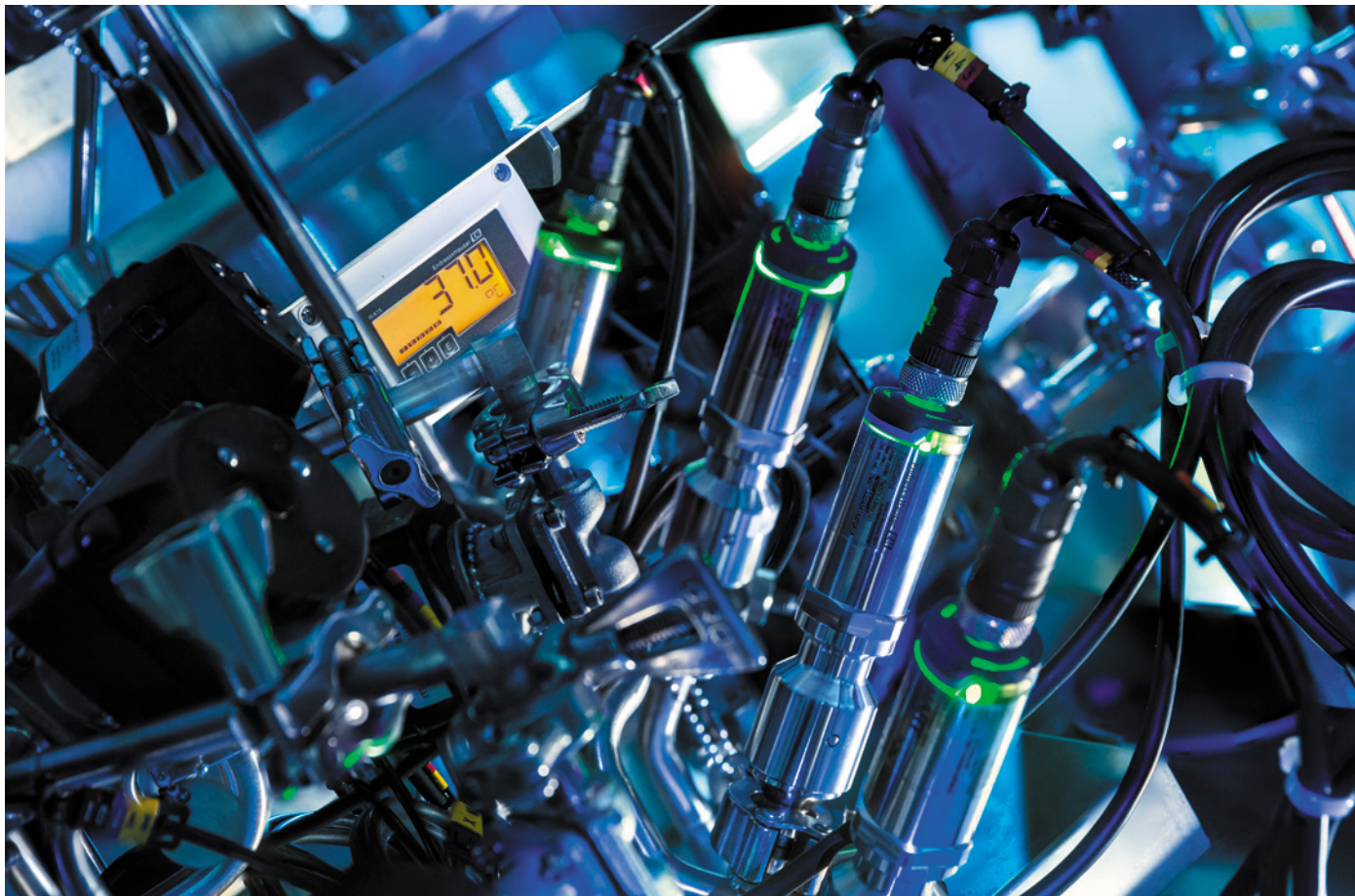
1. Hvornår drev den ud af spec?
2. Hvordan mange batche er blevet berørt siden da?
3. Skal de produkter, der er fremstillet af disse batche hjemkaldes og bortskaffes?

Ideelt set skal temperaturfølere kalibreres efter hver batch. Omkostningerne til at foretage unødvendige kalibreringer omfatter arbejdskraft og tabt produktion, og en vis risiko er involveret i håndteringen som måske ødelægger instrumentet. I de fleste tilfælde er kalibreringscyklussen en statistisk beregning baseret på risikoen for overdreven drift af sensoren, i forhold til omkostningerne ved at foretage manuelle kalibreringer. Det kan være en udfordring at køre periodisk kalibrering i biovidenskabsprocesser - hvor batches kan køre i dage eller uger. Fermentering er et godt eksempel.

Fermenteringsprocessen

Fermentering bruges til at dyrke cellekulturer. Kulturerne forbruger en næringsopløsning, formere sig og skaber det ønskede produkt. Fermentering finder typisk sted i en række bioreaktorer. Bioreaktorerne er normalt udført af 316L rustfrit stål og er designet til enten at afkøle eller opvarme afhængig af hvad der er krævet for at opnå reaktionen.

Cellekulturen, som skal dyrkes, anbringes i bioreaktoren, som er fyldt med en næringsopløsning. Næringsopløsningen varierer baseret på den specifikke cellekultur og det ønskede produkt, men består typisk af glucose, glutamin, hormoner og andre vækstfaktorer. Omrørere sørger for, at opløsningen og cellekulturen blandes grundigt for at fremme effektiv vækst inden i tanken. Bioreaktorerne er forbundet i serie, med hvert successivt tank større end den forrige for at indeholde den stigende cellemasse.



Der anvendes flere temperatursensorer i fermenteringstanken.

Produktet, der er resultatet af reaktionerne, kan være alt fra antibiotika til vacciner og andre cellebaserede produkter. Typiske affaldsprodukter fra reaktionerne er CO₂, ammonium og lactat. Når næringsopløsningen er forbrugt, er reaktionen fuldstændig, og det ønskede udbytte er blevet opnået. Derefter udvinder man produktet og fjerner andre stoffer. Desuden sørger man for ordentlig oprydning og bortskaffelse af eventuelle affaldsprodukter.

Fermenterings batche kan basalt set opdeles i flere faser: sterilmedieforberedelse, fermentering, oprensning af mediet, rengøring (CIP), slutskylning og sterilisering (SIP). De tre almindelige typer fermenteringsbatchprocesser er: batch, fed-batch og kontinuerlig fermentering.

- En enkelt batch fermenteringsproces løber, indtil der ikke er flere næringsstoffer tilbage. Fermenteringen stopper, når det begrænsende næringsstof er opbrugt. Med det menes, det nærringstof som opbruges hurtigst og derved stopper fermenteringen. Et typisk løb er syv til 14 dage.
- En fed-batch tilsætter samme mængde næringsstof som ved en enkel batch, men løbende i intervaller, efter at fermenteringen er sat i gang. Dette kan resultere i en mere effektiv fermentering eller selve mediet kan kræve dette for at producere et specifikt produkt. Et typisk forløb varer to til tre uger og nogle gange op til en måned
- Kontinuerlig fermentering ligner en enkelt batch, men her tilsættes frisk næringsopløsning for at tillade længere batchcykler, hvor der også bliver fjernet brugte næringsstoffer og selve produktet. Denne metode benyttes ofte i industrien og i forhold til en enkelt batch er der penge og tid at spare ved en kontinuerlig batch, selvom denne proces kræver mere styring. Processen stoppes kun ved vedligeholdelse eller rengøring / sterilisering af kar eller kalibrering.



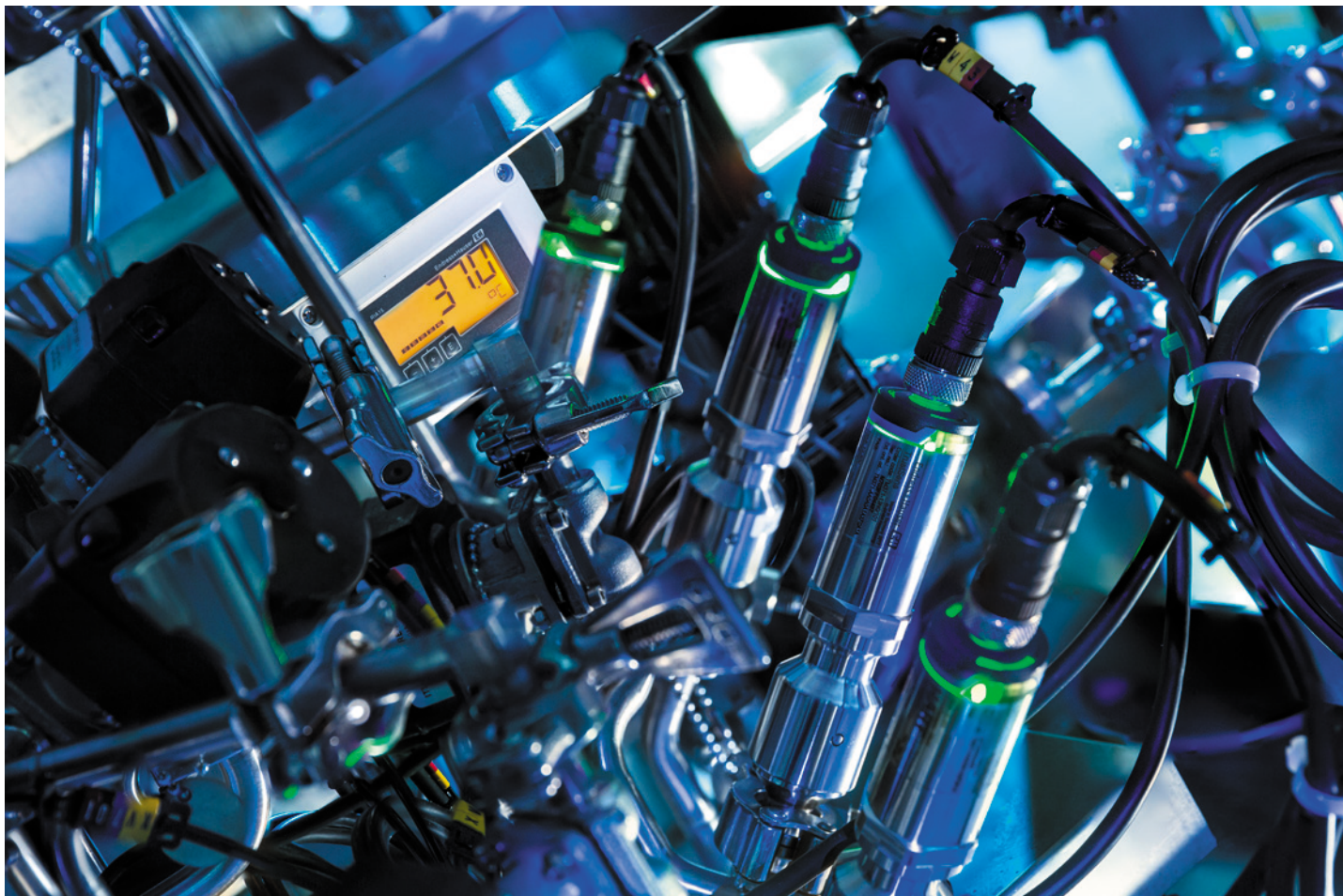
En fermenteringsproces, der kører over flere uger og måneder, kræver mere kontrol og styring

Med batche, der kører i flere uger - eller endda måneder - kan en uopdaget temperaturføler uden for specifikationen ødelægge hele batchen til en pris på flere millioner kroner på grund af et overmættet produkt.

Det skyldes, at temperaturen sædvanligvis er den vigtigste målte parameter i fermenteringsprocessen. Den bruges til at optimere vækst og produktivitet og overvåge forholdene i tanken. Temperaturen er vigtig for at opretholde opløseligheden af medierne såvel som at tilvejebringe stabile betingelser for det fremstillede produkt. Fermenteringstanken har ofte flere sensorer (se billede 2), som overvåger temperaturen på forskellige niveauer i opløsningen, for at opretholde en ensartet temperatur. Der sidder også temperaturfølere i kanten af tanken for at opretholde tilstrækkelig opvarmning eller afkøling af tanken.

Rengøring

Det er vigtigt, at uønskede biologiske elementer (fx udefrakommende bakterier) ikke får lov til at vokse i tanken. Forurening af tanke kan resultere i mistede batche eller endog nedrivning og genopbygning af tanken. Til dette formål rengøres fermenteringstankene typisk og steriliseres mellem hver batch med CIP- og SIP-procedurer. CIP er en rengøringsproces, der består af at injicere varmt vand, tilført en basisk sæbe for at neutralisere syrer efterfulgt af en anden injektion af varmt vand. Når det er færdigt, skylles hele tanken med vand. SIP er en steriliseringsproces, der består i at sende damp ind i tanken og holde temperaturen omkring 121 °C i op til en time.



Endress+Hauser's TrustSens er en selvkalibrerende sensor. Den kalibrerer sig selv under hver SIP-procedure

Kalibrering

En PT-100 sensor er den mest almindelige sensor type, der anvendes. Høj nøjagtighed og hurtig respons er vigtige for temperaturmåling indenfor fermentering, så sensorer kalibreres regelmæssigt for at opretholde målenøjagtigheden. Sensorerne i tanken sammenholdes også mod hinanden for at overvåge potentiel sensor afvigelse.

I modsætning til CIP / SIP-processer udføres kalibrering af sensorerne ikke altid mellem batch-kørsler. En af grundene til dette er, at kalibreringen er tidskrævende og betyder at hele processen skal lukkes ned, hvilket resulterer i mindre produktion. Dette resulterer i mulige afvigelser i målenøjagtigheden og dermed pålideligheden, der kan forårsage uacceptable usikkerhedsgrader for processen mellem kalibreringerne. Der skal udvises forsigtighed hos den driftsansvarlige for at afbalancere disse afvigelser, når man overvejer en kalibreringsplan. Det kræver omhyggelige overvejelser og analyser at definere kalibreringsfrekvenser af kritiske instrumenter. At kalibrere for ofte resulterer i uacceptable produktionsreduktioner, mens kalibrering for sjældent kan resultere i et uacceptabelt slutprodukt. Der bør overvejes at erhverve instrumenter og sensorer, der har bedre langsigtet stabilitet, lavere drift og (hvis muligt) selvovervågning for at indikere, om en sensor er ude af tolerance mellem kalibreringscykluserne.

Selvovervågningssensorer

Endress+Hauser har udviklet verdens første selv-kalibrerende temperaturføler, der gør at brugeren kan have en batch kørende uafbrudt fra kalibreringer i meget længere tid og med total sikkerhed.

Temperaturføleren virker selv-kalibrerende, i og med at den har en præcisionsreference indbygget i selve temperaturføleren. Den eksterne reference opnås ved brug af et fast punkt kaldet Curie-punktet eller Curie-temperaturen. Curie-punktet er den temperatur, hvor et materiales ferromagnetiske egenskaber skifter. Dette vil sige, hvor et materiale mister dets permanente magnetisme. Denne ændring i egenskaber kan detekteres elektronisk, hvilket gør det muligt præcis at bestemme det punkt, hvor Curie-temperaturen nås.

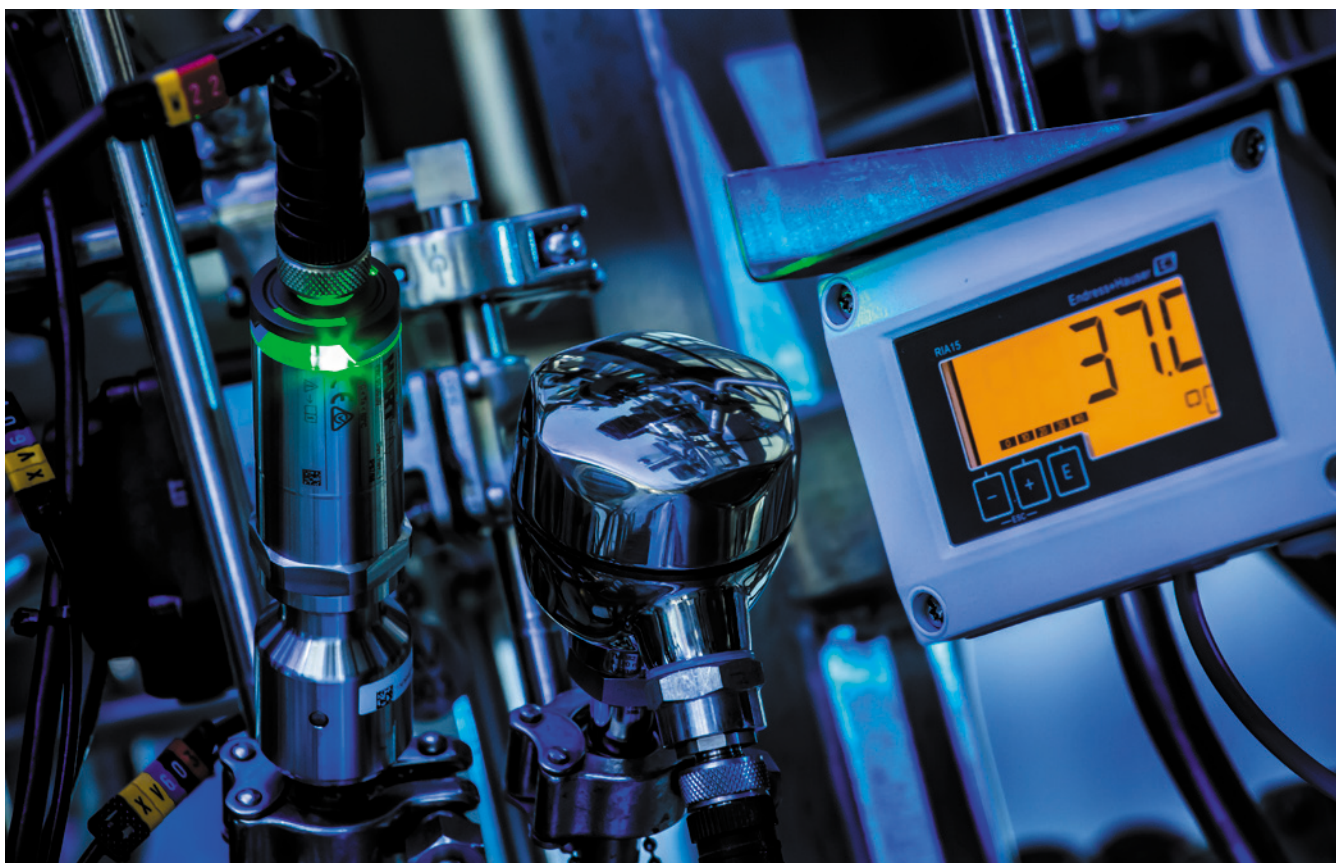
For at kunne anvende det i en selvovervågning, kræver det et meget stabilt materiale, hvis curiepunkt ikke vil ændre sig over tid og det er præcis hvad der gør denne temperaturføler helt speciel.

Curie-punktet for et givent materiale er en fast konstant, som er specifik for alle materialer. Dette giver et fysisk fast punkt, der kan bruges som reference til sammenligning med den anvendte temperatursensor. Curie-temperaturen for det valgte materiale i denne temperaturføler er 118 °C. Hver gang en kølefase initieres fra en temperatur, der er større end 118 °C (for eksempel fra 121 °C under kølefasen af alle SIP-processer) kalibreres sensoren automatisk.

Når Curie-temperaturen på 118 °C opnås, sender referenceføleren et elektrisk signal. Samtidig foretages der en måling parallelt via den anvendte temperatursensor. Sammenligning af disse to værdier udgør en effektivt kalibrering, der identificerer fejl i temperatursensoren. Hvis den målte afvigelse er udenfor de fastsatte grænser, udsender instrumentet en alarm eller en fejlmeddelelse, som også indikeres via LED.

De opnåede kalibreringsdata sendes elektronisk og kan læses ved hjælp af et asset management software kaldet "FieldCare" fra Endress+Hauser. Dette gør det muligt at oprette og printe certifikat for kalibreringen automatisk, og dette dokument er godkendt til en audit.

Med en sådan sensor kan kalibrering nu udføres automatisk hver gang temperaturen passerer gennem Curie-punktet i SIP-processen. Dette reducerer risikoen for procesfejl skyldet afvigelser, som kan medføre dyre tabte produktioner. I mange tilfælde kan det reducere frekvensen af manuelle kalibreringsintervaller, hvilket muliggør større produktion.



Sensoren udfører automatisk en kalibrering ved hver SIP-proces.

Hurtigere kalibreringer

Alle sensorer skal i sidste ende kalibreres. Dette indebærer at tage sensoren ud af processen, hvilket tager tid og er underlagt fejl. Det største problem er, at de fleste sensorer kræver afbrydelse af ledningerne, mens sensoren fjernes og derefter tilsluttes igen efter kalibrering. Mens proceduren er ret enkel, kan ledningsfejl forekomme. Ledningstilslutninger er problematiske i ethvert produktionsmiljø. Og en sådan procedure tager typisk ca. 30 minutter. Hvis transmitteren er ukorrekt gen-tilsluttet eller ledningen er beskadiget, kan det øge den samlede kalibreringstid med 10 til 20 minutter. I nogle tilfælde, hvis skaderne på sensorkablerne er alvorlige nok, kan det kræve udskiftning af den kalibrerede temperatursensor.

En anden nylig innovation, som Endress+Hauser har udviklet, er en sensor der ikke kræver afbrydelse af ledninger, når sensoren fjernes. Teknikeren vrider simpelthen toppen af sensoren en kvart omgang, og sensoren kan nemt fjernes. Dette eliminerer behovet for at afbryde forbindelsen og tilslutte ledninger, hvorefter kalibreringstiden halveres. En kalibrering af denne type kan udføres på ca. 15 minutter.



Endress+Hauser's Quick Neck gør det muligt at fjerne sensoren uden at afbryde ledningerne.

Opsummering

Temperatur er en så kritisk måling indenfor biovidenskabelige processer, at FDA og andre organer kræver regelmæssig kalibrering af temperatursensoren. De fleste anlæg kalibrerer deres sensorer hvert halve år, men sensoren kan få afvigelser i løbet af den tid, der potentielt ødelægger dyre batche. Ny teknologi gør det muligt for sensoren at kalibrere sig ved slutningen af hver batch. Og når der er behov for manuel kalibrering, eliminerer en anden funktion behovet for at afbryde ledninger, og kalibreringstiden halveres.

Oprindeligt udgivet i Processing magazine, oktober 2017 af Ehren Kiker
Oversat og redigeret: Oline Westerdahl, marketingchef Endress+Hauser A/S

Endress+Hauser A/S
Poppelgårdvej 10-12
DK-2860 Søborg

Telefon 70 131 132
Fax 70 132 133
info@dk.endress.com
www.dk.endress.com

Endress+Hauser 
People for Process Automation