

**digitrol**

Reinvente o futuro.

# Medições de concentração de líquidos na fabricação de produtos farmacêuticos e de biotecnologia

eBook para melhoria de processos na sua  
planta industrial

**VAISALA**

AUTHORIZED DISTRIBUTOR

[www.vaisala.com](http://www.vaisala.com)



# Índice

Introdução	3	Exemplos de aplicações na indústria farmacêutica e de biotecnologia	8
Tecnologia analítica de processo (PAT) para fabricação em lote e contínua (CM)	4	Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs)	9
Tecnologia analítica de processo (PAT)	4	Purificação de vacina por gradiente de densidade de sacarose	10
Instrumentos inteligentes	4	Fermentação farmacêutica	12
Resultados inteligentes	5	Depoimentos de clientes	14
A ferramenta PAT perfeita	5	O refratômetro Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC	15
Seis importantes passos a serem considerados ao selecionar um dispositivo de medição de líquidos em linha para fabricação de produtos farmacêuticos e de biotecnologia	6	Uma medição confiável baseada no índice de refração (IR)	15
1. Medição "In-line"	6	Princípio do IR em poucas palavras	15
2. Documentação	6	Como funciona o sistema?	16
3. Captura e armazenamento eletrônico de dados	6	Medições de concentração altamente precisas	18
4. Escalabilidade	6	Conformidade farmacêutica CFR FDA 21, Part 11	18
5. Materiais de contato de grau farmacêutico	6	3-A e certificado EHEDG	19
6. Calibração e precisão rastreáveis NIST e verificação do instrumento	7		
O refratômetro Vaisala K-PATENTS Pharma PR-43-PC	7		

# Introdução

Este eBook destina-se a apoiar os profissionais do segmento farmacêutico e de biotecnologia envolvidos na criação, desenvolvimento e fabricação de medicamentos e outras terapias.

Atualmente, a produção farmacêutica está mudando do processamento em lote para o processamento contínuo. Conseqüentemente, a tecnologia analítica de processo (PAT) suporta testes de qualidade em tempo real sobre métodos de teste off-line.

Neste eBook, apresentamos novas maneiras para as empresas farmacêuticas monitorarem atributos críticos de qualidade em processos contínuos e em lote, com foco em oportunidades para reduzir o tempo de ciclo de produção, aumentar a capacidade de produção, evitar rejeições e eliminar erros humanos, a fim de garantir segurança e consistência, produtos de qualidade superior, com mínima variabilidade. o que inclui também uma nova tecnologia para medir líquidos, junto com seus benefícios, depoimentos de clientes e aplicações.

Entre em contato com nossa equipe de especialistas para descobrir todas as alternativas que dispomos e discutir como podemos ajudá-lo a melhorar seus processos e aplicações.

Contatar  
Tel.: +55 11 3511-2626 | +55 11 5542-3755  
WhatsApp: +55 11 9 8745-0811



# Tecnologia analítica de processo (PAT) para fabricação em lote e contínua (CM)

A fabricação em lote ainda é o método mais popular para a produção farmacêutica, pois é testado à prova de rastreabilidade da qualidade do produto. Quando cada etapa de um lote é concluída antes do início da próxima, localizar e resolver problemas de qualidade é um processo direto.

No entanto, quando adequado, a fabricação contínua está lentamente ganhando popularidade devido aos seus benefícios, sendo os mais notáveis a possibilidade de fabricar continuamente produtos com qualidade consistente e escalar mais facilmente. A fabricação contínua também é mais rápida e menos dispendiosa. De acordo com estimativas da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, a produção de um medicamento com fabricação contínua leva aproximadamente um dia, em comparação com até 30 dias para o mesmo medicamento com fabricação em lote. A transferência de lotes entre instalações, que podem estar em países diferentes, aumenta significativamente o risco de erro humano, representa um risco extremo de contaminação devido às várias etapas de transferência e, claro, leva tempo.

## Tecnologia analítica de processo (PAT)

A FDA apoia o desenvolvimento e a implementação da fabricação contínua de substâncias medicamentosas, e outra iniciativa importante para impulsionar a inovação e apoiar a eficiência é a *Process Analytical Technology* (PAT), que é uma estrutura para desenvolvimento farmacêutico inovador, fabricação e garantia de qualidade. Um importante princípio PAT é a necessidade de conhecimento científico.

O conceito por trás desse princípio é que, se as empresas farmacêuticas puderem obter uma compreensão suficiente do processo desde o início do desenvolvimento, isso apoiará o design de processos de produção robustos e reduzirá o trabalho de expansão e os prazos de entrega.

O PAT incentiva o uso dos mais recentes avanços científicos, princípios de engenharia e tecnologia na fabricação de produtos farmacêuticos, bem como garantia de qualidade contínua e em tempo real durante o processamento. A compreensão do processo é a chave para a fabricação eficiente de produtos de qualidade.

## Instrumentos inteligentes

As diretrizes da PAT afirmam que a fabricação contínua segura e eficiente requer instrumentos inteligentes que forneçam compreensão do processo coletando dados constantes do processo, fornecendo medições contínuas sem introduzir contaminantes.

Os refratômetros de processo Vaisala foram projetados especificamente para atender a essa necessidade, levando em consideração os requisitos de fabricação específicos da indústria farmacêutica em seu projeto.

Eles medem as concentrações de líquidos com muita precisão em linha, a medição é confiável e reproduzível e fornecem dados de processo instantâneos que podem ser incorporados a um sistema de controle para construir uma estratégia de controle. Além disso, esses dispositivos de medição inteligentes são robustos e não precisam de manutenção ou calibração regulares.

Os instrumentos de medição digital mais confiáveis, como os refratômetros de processo da Vaisala com tecnologia de índice de refração, são tão precisos quanto os dispositivos de medição de laboratório e possuem a vantagem adicional de medição constante e a capacidade de fornecer dados ao sistema de controle, que pode gerar alarmes se quaisquer mudanças repentinas e não planejadas no processo são detectadas.

Os refratômetros de processo podem detectar instantaneamente até mesmo os menores desvios da especificação durante a produção, permitindo que os operadores do processo reajam imediatamente e tomem medidas corretivas para evitar que os desvios se transformem em problemas de qualidade e recalls caros e demorados. Os dispositivos de medição inteligentes da Vaisala oferecem garantia de qualidade contínua e em tempo real, o que significa que qualidade, segurança e eficácia podem ser projetadas no processo.



Refratômetro Pharma PR-43-PC Vaisala K-PATENTS®

## Resultados inteligentes

O feedback constante do processo e os dados fornecidos por instrumentos de medição inteligentes contribuem muito para a compreensão do processo. Isso pode reduzir o ônus da validação, pois pode ser demonstrado por meio da garantia de qualidade contínua que um processo é continuamente monitorado, avaliado e ajustado usando medições, testes, controles e pontos finais do processo validados.

Os refratômetros de processo Vaisala suportam a fabricação em lote e contínua e oferecem benefícios para ambos os métodos.

## A ferramenta PAT perfeita

O Refratômetro Pharma PR-43-PC da Vaisala KPATENTS® é uma ferramenta PAT ideal porque permite que os fabricantes:

- Reduz o tempo do ciclo de produção, evita rejeições, sucata e reprocessamento
- Aumenta a automação e, portanto, a segurança do operador e incorpora dados no sistema de controle
- Aumenta a compreensão do processo usando dados em tempo real sobre as condições atuais do processo
- Reduz o erro humano
- Melhora a eficiência de materiais e energia
- Aumenta a capacidade de produção
- Produz produtos de qualidade, consistente e estável, sem variações



# Seis importantes passos a serem considerados ao selecionar um dispositivo de medição de líquidos em linha para fabricação farmacêutica e de biotecnologia

Dados em tempo real para projeto de processo, expansão, controle, solução de problemas e otimização, bem como controle de qualidade e economia de custos.

## 1. Medições "in-line"

Os dispositivos de medição "in-line" medem as concentrações continuamente sem demora e indicam mudanças nas condições do processo imediatamente sem consumir o mensurável. Eles também medem as condições genuínas do processo em tempo real sem diluição ou alteração, o que infelizmente pode acontecer durante a amostragem. As medições em tempo real permitem o processamento contínuo que, por sua vez, aumenta a produtividade e a lucratividade, estabiliza a qualidade do produto final e reduz o desperdício e o tempo de inatividade da produção.

## 2. Documentação

A documentação é uma parte essencial dos sistemas de garantia e controle de qualidade na indústria farmacêutica. O processo de qualificação completo também deve ser totalmente documentado.

A documentação do protocolo de Qualificação de Instalação (IQ), Qualificação Operacional (OQ) e Qualificação de Desempenho (PQ) do equipamento de medição confirma que o modelo e as peças corretas do equipamento de processo foram solicitados, entregues e instalados. Também garante que o equipamento atenda às especificações de desempenho e possa medir amostras típicas de forma confiável usando o método de medição selecionado.

Sem a documentação adequada do(s) fornecedor(es), concluir a qualificação do equipamento pode ser um processo complexo e demorado para o comprador.

## 3. Captura e arquivo eletrônico de dados

Além de documentar digitalmente seus registros de produção, as empresas farmacêuticas também devem garantir que os dados sejam mantidos em segurança, limitando o acesso aos sistemas de medição a pessoas autorizadas, com um sistema que registre todas as atividades.

## 4. Escalabilidade

Os medicamentos são desenvolvidos e formulados em laboratório antes de serem produzidos em lotes progressivamente maiores até atingir a escala comercial. Esses estágios intermediários incluem, por exemplo, produção em escala piloto para simular a produção em escala real e fabricar volumes de produtos suficientes para ensaios clínicos e produção em escala comercial.

Escolher o dispositivo de medição certo é fundamental para permitir que o fabricante utilize o mesmo instrumento de medição em todas as fases de desenvolvimento e produção, desde a pesquisa e desenvolvimento até a produção em escala piloto e em escala real. Isso evita o risco de atrasos no início da fabricação causados por resultados de fases iniciais de teste que não representam o projeto em escala de processo. O objetivo é monitorar continuamente o processo de fabricação em escala real.

## 5. Materiais de contato de nível farmacêutico

Qualquer equipamento que esteja em contato com medicamentos ou matérias-primas durante o processo de fabricação deve ser aprovado para as condições específicas em que está operando e deve atender aos requisitos de compatibilidade de contato. A seleção de equipamentos de medição com design sanitário e tolerância total a produtos químicos e procedimentos de limpeza do processo garante que o equipamento não introduza riscos ou contaminantes no processo.

Dispositivos de medição que possuem as seguintes características são adequados para processos na indústria farmacêutica:

- Material de contato sanitário certificado, por exemplo, aço inoxidável 316L.
- Materiais de gaxeta que estão em conformidade com os padrões de biocompatibilidade de acordo com os acabamentos de superfície de contato do produto eletropolido USP Classe VI.
- Rugosidade da superfície do produto max Ra 0,38µm ou 15µm polegada.
- Nenhum ingrediente derivado de animais (ADI) usado no processamento ou usinagem. Compatibilidade com os padrões de limpeza CIP e SIP.s.

## 6. Calibração e precisão rastreáveis NIST e verificação do instrumento

Todos os equipamentos de medição automatizados, mecânicos e eletrônicos devem ser calibrados, inspecionados ou verificados de acordo com um programa de qualidade escrito projetado para garantir o desempenho de fabricação adequado.

Os instrumentos de medição rastreáveis usam as definições internacionais atuais de rastreabilidade e podem fornecer garantia de que as medições atendem aos requisitos de precisão das agências reguladoras, por exemplo, aquelas estabelecidas pelo Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia (NIST) nos EUA. A calibração rastreável do NIST é um programa de garantia que certifica que um fabricante está totalmente equipado para calibrar equipamentos de acordo com os padrões do NIST e que quaisquer produtos oferecidos por esse fabricante atenderão a esses padrões.

A verificação garante a operação correta do equipamento de acordo com suas especificações operacionais declaradas. Resultados válidos são alcançados quando a verificação da calibração do instrumento está em conformidade com os padrões internacionais, como o NIST, que também garante a rastreabilidade. Além disso, a calibração e a rastreabilidade de precisão do dispositivo de medição devem ser simples e fáceis de realizar no local.

## O refratômetro Pharma PR-43-PC Vaisala K-PATENTS

O refratômetro Pharma PR-43-PC da Vaisala K-PATENTS® é um dispositivo de medição em linha que usa tecnologia de índice de refração, apoiando o desenvolvimento e a fabricação de medicamentos farmacêuticos, bem como o processamento de biotecnologia. O refratômetro Pharma Vaisala K-PATENTS® pode ser usado para:

- Avaliação, validação e solução de problemas do processo
- Coleta de dados para permitir a compreensão do processo de diferentes experimentos e operações
- Identificando o perfil de processo único, é utilizada uma referência durante o aumento de escala para confirmar que o processo se comporta conforme projetado, assim, garantir a equivalência do processo
- Monitoramento do desempenho ou operação em produção piloto e em escala real e monitoramento da concentração e pureza de solventes, matérias-primas e produtos finais
- Monitoramento das operações de mistura e obtenção da composição correta dos reagentes – Refratômetro Pharma PR-43-PC Vaisala K-PATENTS® pode acompanhar o grau de reação e analisar diferentes solventes e sua adequação ao processo
- Determinação do ponto de supersaturação na cristalização.

Além disso, Refratômetro Pharma PR-43-PC Vaisala K-PATENTS® pode enviar dados para o sistema de controle (DCS) para apoiar o desenvolvimento de uma estratégia de controle automatizada para padronizar o processo, obter qualidade consistente, evitar variações de lote para lote, reduzir o tempo e os custos de produção, aumentar o rendimento e garantir a segurança do produto.

A medição em linha do índice de refração (IR) pode ajudar a identificar imediatamente problemas durante o aumento de escala e reduzir o tempo de desenvolvimento.



# Exemplos de aplicações na indústria farmacêutica e de biotecnologia

O Refratômetro Pharma Vaisala K-PATENTS® foi especialmente projetado para processos farmacêuticos e de biotecnologia. O dispositivo está em conformidade com os padrões e diretrizes da indústria farmacêutica, incluindo PAT, GMP, CIP/SIP e validação.

Em termos gerais, o monitoramento de IR pode melhorar o entendimento das condições do processo, reduzir o tempo de desenvolvimento de medicamentos, aumentar a capacidade e estabilidade de produção, melhorar a qualidade do produto e demonstrar conformidade com os regulamentos. As indústrias farmacêuticas são obrigadas a demonstrar a validação do processo desde a descoberta do medicamento até a produção total; isso pode ser alcançado por meio de medições de IR, que fornecem um perfil de processo exclusivo que pode ser usado para validação em qualquer escala.

Todas as soluções têm um valor de IR específico, que muda à medida que o processo de reação prossegue. Isso significa que o monitoramento de RI pode fornecer informações sobre os processos de reação e extração e permitir a identificação química. As alterações no IR podem, portanto, ser usadas para rastrear o progresso da reação e determinar o ponto final. Por exemplo, onde os produtos são extraídos de materiais naturais, como plantas, as medições de IR podem ser empregadas para determinar o momento ideal para interromper o processo de extração.

O monitoramento de IR também é ideal para processos onde é necessário realizar uma troca de solvente para facilitar os processos subsequentes, como a destilação, pois pode ser usado para ajudar a manter a proporção correta de solvente original e de troca durante as várias etapas do processo.

## APLICAÇÕES TÍPICAS

- **Produtos químicos farmacêuticos:** ácido acetilsalicílico, gluconato de cálcio, glicerofosfatos, hidrato de cloral, sacarina, antihistamínicos, tranquilizantes, antifilárias, citrato de dietilcarbamazina, antidiabéticos e muito mais
- **Produtos sanguíneos:** sangue, plasma, soro, líquidos de infusão, cloreto de sódio e glicose
- **Proteínas:** proteínas e solução tampão de proteína
- **Vitaminas:** ácido ascórbico, riboflavina, vitamina B, vitamina C, pantotenato de sódio e muito mais
- **Hormônios sintéticos**
- **Xaropes:** soluções aquosas concentradas de sacarose
- **Medicamentos de origem vegetal:** quinina, estricnina e brucina, emetina, digitálicos, glicosídeos e extratos de ervas
- **Vacinas e soros:** purificação do gradiente de sacarose por ultracentrifugação zonal: descarga e fracionamento do rotor, solução de sacarose
- **Ácidos, bases e solventes**
- **Controle de qualidade e testes**
- **Interfaces produto e CIP:** interfaces produto a produto, interfaces produto a CIP, fluidos CIP
- **Separação cromatográfica:** fracionamento

# Ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs)

IFAs são muitas vezes produzidos por cristalização da fase líquida. O objetivo deste processo é maximizar o rendimento de cristais puros de alta qualidade que são fáceis de processar, evitando finos e conglomerados, garantindo uma boa distribuição de tamanho de partícula. Isso pode ser alcançado mantendo a concentração e a temperatura acima da curva de solubilidade ou nível supersaturado. O monitoramento contínuo da concentração por IR oferece grandes benefícios para o controle de cristalização porque este método não é influenciado por cristais ou bolhas, portanto, o monitoramento seletivo da concentração do licor-mãe é simples. Ao monitorar a saturação do licor-mãe, também é possível determinar o ponto de semeadura ideal.

Normalmente é necessário lavar os cristais produzidos com solvente para remover as impurezas e qualquer licor-mãe remanescente da torta do filtro. Este processo deve ser cuidadosamente controlado para maximizar o rendimento e evitar a dissolução do produto. Ao monitorar o IR do filtrado, é possível determinar o ponto final da lavagem da torta, o que ajuda a maximizar o rendimento, economizar tempo e evitar o uso excessivo de solvente. Essas medições também permitem a diferenciação entre solventes limpos e saturados com a API e entre solventes diferentes. Isso significa que ao final do processo de lavagem, se o valor de IR estiver mais próximo do valor saturado do que o valor do solvente puro, parte do produto deve ter sido lavado, indicando que é necessária uma revisão do processo.

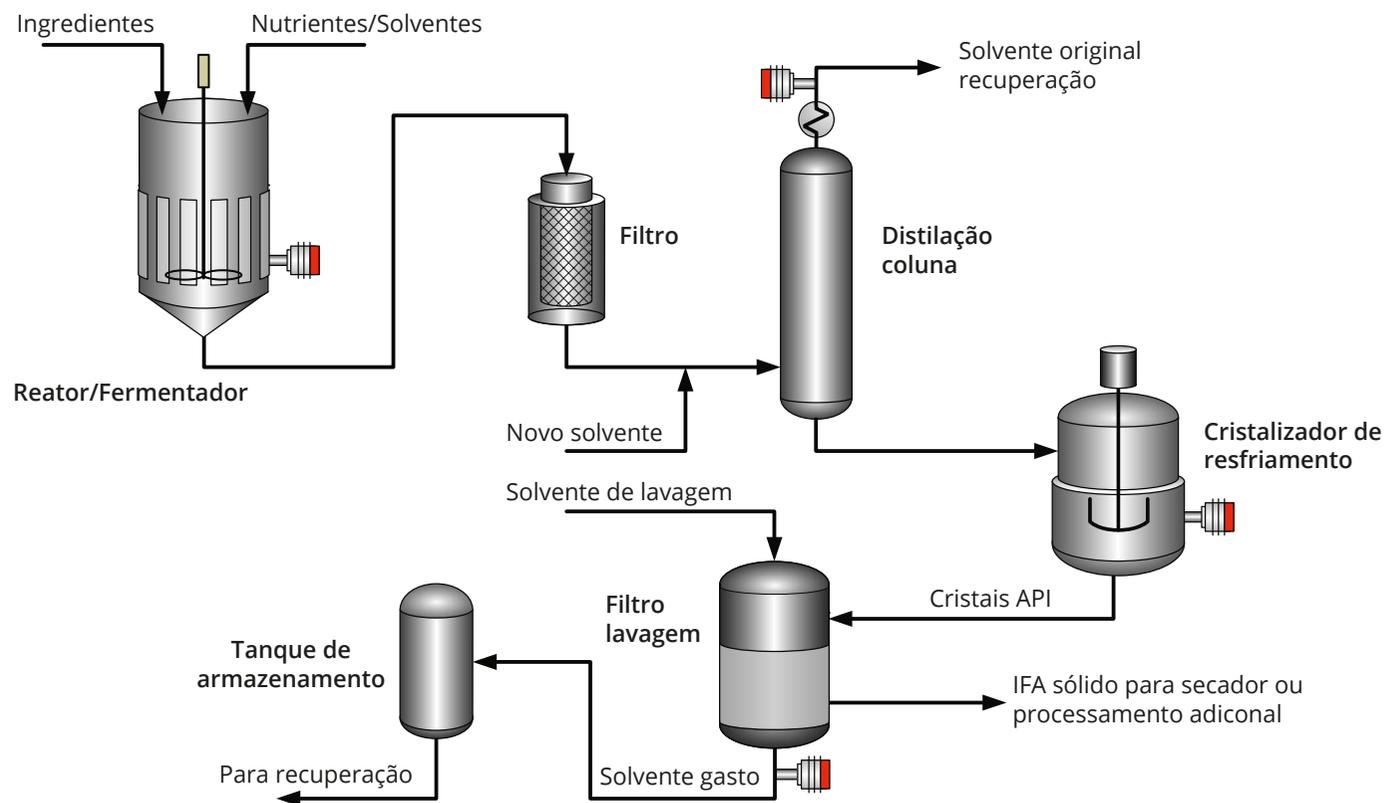


Figura 1- Desenvolvimento e produção de um ingrediente farmacêutico ativo (IFA)

# Purificação de vacina por gradiente de densidade de sacarose

As vacinas virais são feitas primeiro cultivando um vírus em um processo baseado em ovo ou em células. O vírus é então inativado ou atenuado, concentrado e purificado antes de ser misturado com outros componentes para produzir a formulação final da vacina.

A purificação é uma das operações mais importantes, pois remove as impurezas originárias das células hospedeiras ou meios de cultura e garante a segurança e eficácia do produto final. É também uma das etapas mais caras no processo de fabricação de vacinas.

A centrifugação em gradiente de sacarose é amplamente utilizada para a purificação e concentração de vírus na produção em larga escala. Este método tem sido tradicionalmente usado para produzir vacinas contra a gripe, mas também pode ser usado para a purificação de outros vírus.

Na centrifugação em gradiente de sacarose, a separação do vírus e possíveis impurezas pode ser:

- Taxa zonal, que se baseia nas diferenças de tamanho das partículas;
- Isopícnica, que se baseia nas diferenças de densidade das partículas;
- Uma combinação das duas.

A concentração e purificação do vírus ocorre em uma centrífuga, uma câmara especial com um rotor que se move em alta velocidade para separar as misturas por força centrífuga. O gradiente de densidade, consistindo em soluções de sacarose, é carregado primeiro no rotor. A faixa de concentração do gradiente de densidade é

selecionada de modo que cubra a partícula de interesse. Em seguida o rotor é acelerado. A força centrífuga forma um gradiente de densidade na forma de bandas nas quais a concentração de sacarose vai de 0 a 60%. A amostra de fluido contendo o vírus é então carregada na centrífuga. As partículas virais na amostra se movem ao longo do gradiente de densidade e se separam para formar bandas de acordo com suas taxas de sedimentação ou diferenças de densidade. Por exemplo, na centrifugação isopícnica as partículas se movem para uma posição onde sua densidade é igual à da solução (densidade flutuante). Esta operação é conhecida como bandagem isopícnica, pois o resultado é uma solução com bandas estáveis.



No final da corrida, o rotor dentro da centrífuga é desacelerado até parar e as bandas estão prontas para serem descarregadas. A separação de diferentes frações pode ser feita facilmente medindo as mudanças no IR ou Brix com um refratômetro de processo, que fornece leituras em tempo real que ajudam a identificar e coletar a(s) fração(ões) rica(s) em vírus.

Depois que o vírus é purificado, o processo de fabricação continua com formulação, teste de qualidade, envase e, finalmente, distribuição.



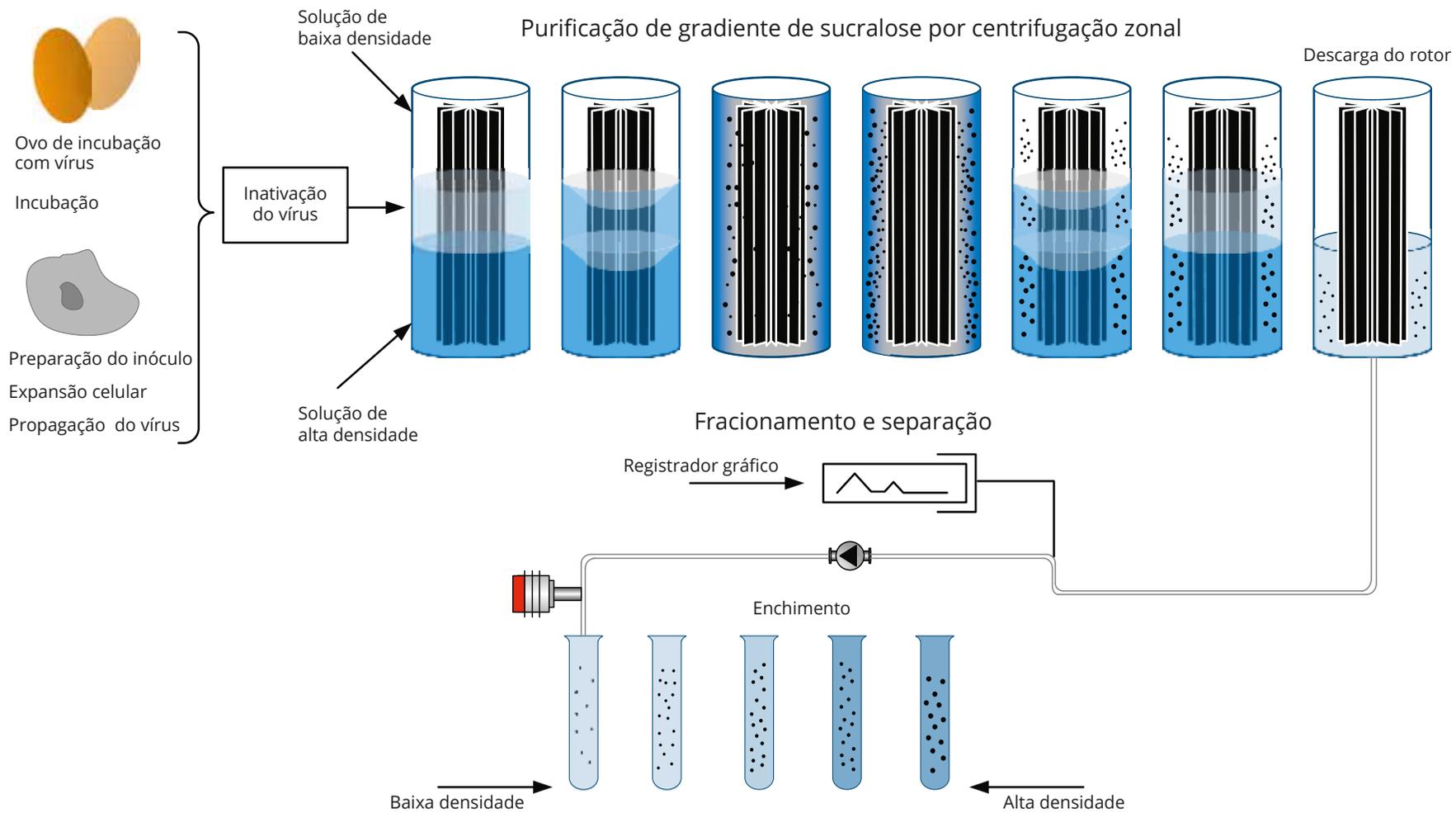


Figura 2 - Processo de produção de vacina

# Fermentação farmacêutica

A fermentação farmacêutica é a base para a produção de uma ampla gama de produtos, como antibióticos, hormônios, vacinas e proteínas especializadas.

Processos biotecnológicos, como a fermentação, estão se tornando cada vez mais importantes para a fabricação de IFAs. É essencial na indústria farmacêutica padronizar e automatizar os processos para atender aos requisitos de qualidade consistente, acelerar os tempos de desenvolvimento e produção, aumentar os rendimentos e reduzir os custos.

A fermentação é um processo de cultivo de materiais orgânicos onde o material orgânico é convertido em substâncias simples pela ação de microrganismos. Os elementos-chave na fermentação são a seleção da cepa certa e do meio de processo. As condições do processo precisam ser desenvolvidas e otimizadas ao longo do aumento de escala para maximizar a produtividade e reduzir a variação no rendimento do produto.

O processo de fermentação envolve várias fases e ocorre sob condições estritamente controladas.

O primeiro passo na fermentação é a preparação do inóculo para a cultura de células. O tipo de microrganismo é selecionado de acordo com o produto que está sendo fabricado. Por exemplo, o *penicillium chrysogenum* é usado para produzir penicilina e o *corynebacterium glutamicum* é usado para produzir ácido glutâmico.

A cultura de células é dosada em grandes vasos conhecidos como tanques de fermentação, ou fermentadores, contendo o meio de processo. O meio é um fator importante no processo. É cuidadosamente selecionado para garantir que seja facilmente degradável pelos microrganismos e para garantir a viabilidade das células.

O regime de reação também é projetado para maximizar a produtividade do organismo de interesse, fornecendo condições ideais para o crescimento populacional.

A reação de fermentação (ou incubação) é lenta e pode levar vários dias. Durante a incubação, os nutrientes no meio (por exemplo, glicose) são esgotados à medida que a biomassa e o produto final são produzidos.

A concentração dentro dos tanques é monitorada ao longo do tempo de reação para acompanhar o grau de fermentação e detectar o ponto final da reação. Isso, geralmente é alcançado usando amostragem e testes de laboratório, por exemplo, medições de IR.

O produto de fermentação, conhecido como caldo de fermentação, é processado a jusante por várias tecnologias para extrair, concentrar e purificar o produto principal ou IFA do caldo.

O Refratômetro Pharma PR-43-PC Vaisala K-PATENTS® fornece medições de índice de refração precisas e repetíveis durante todo o desenvolvimento e produção de um IFA. Em escala laboratorial, o refratômetro é utilizado como ferramenta PAT para a criação de perfis de fermentação. A correlação entre o IR e a

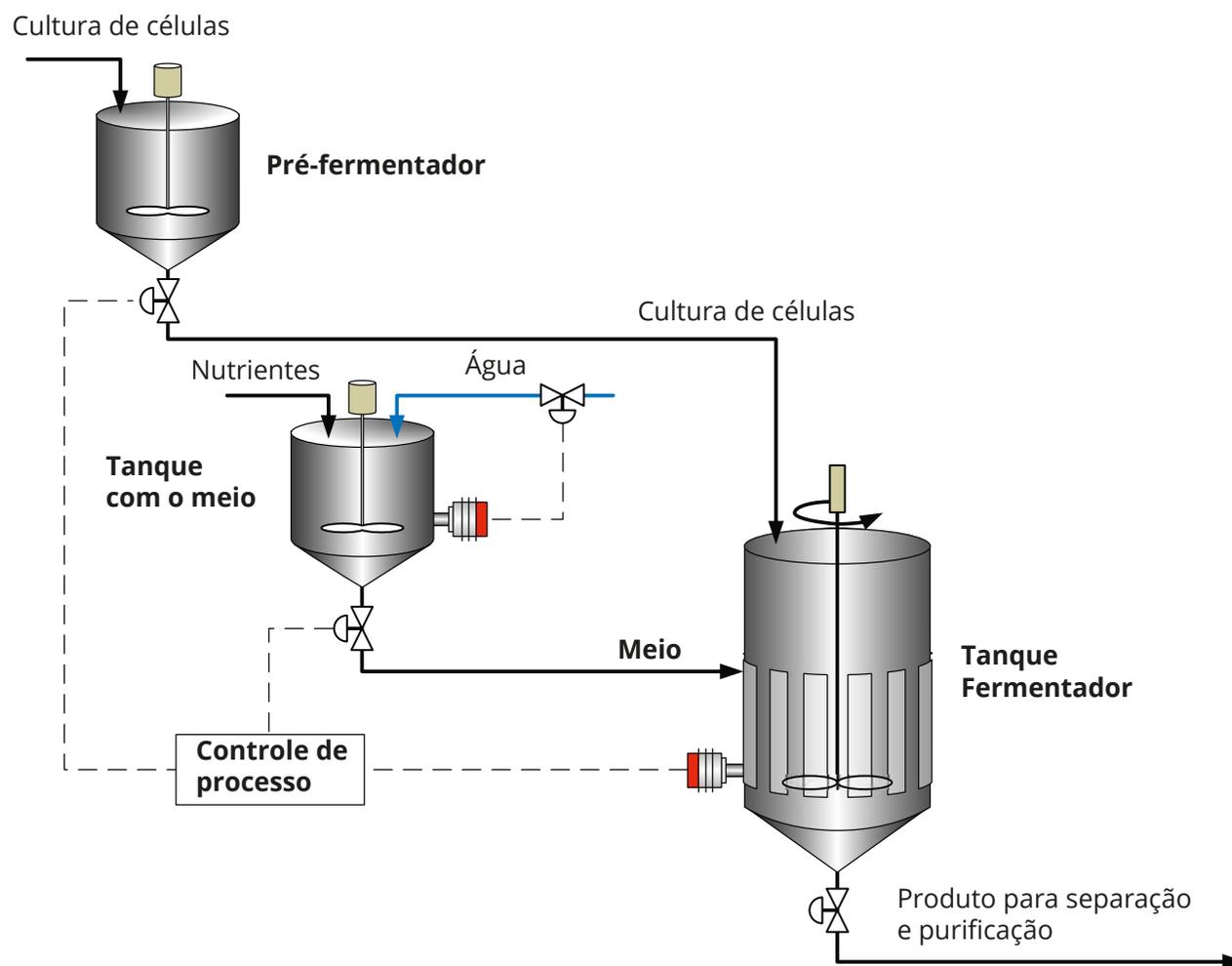
concentração de nutrientes no fermentador é uma ferramenta valiosa para operação em escalas maiores e para manter um meio viável para incubação de células. O perfil de reação garante que o processo se comporte conforme projetado e é útil para identificar e investigar desvios.

Em escala piloto e em escala real, o Refratômetro Pharma PR-43-PC Vaisala K-PATENTS® é instalado diretamente no tanque de fermentação para fornecer informações em tempo real sobre a taxa de conversão e o grau de fermentação. A medição contínua pelo refratômetro combinada com o perfil de fermentação ajuda a identificar o ponto final da reação e a necessidade de adição de nutrientes.

A medição em linha reduz a necessidade de amostragem e testes laboratoriais. O refratômetro fornece sinais de saída Ethernet e 4-20 mA que podem ser conectados ao controlador de processo para permitir o controle automático das válvulas de alimentação do fermentador. O Refratômetro Pharma PR-43-PC Vaisala K-PATENTS® também é ideal para monitoramento e controle de outras operações a montante, por exemplo, para diluição de xarope ou preparação de solução nutritiva. O refratômetro é instalado diretamente no tanque ou em uma linha de bypass.

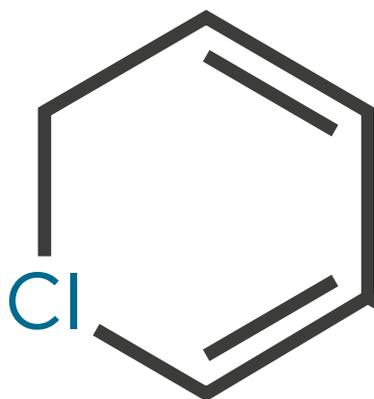
Devido à sua tecnologia de detecção digital exclusiva, o Refratômetro Pharma PR-43-PC Vaisala K-PATENTS® é preciso e não flutua na presença de bolhas ou partículas suspensas. É entregue calibrado de fábrica e não requer recalibração. Além disso, a verificação é facilmente realizada usando líquidos de índice de refração padrão.

Quando vários instrumentos são necessários, a Interface de usuário multicanal (IM) pode se conectar com até quatro refratômetros, reduzindo assim o custo de investimento. O IM fornece autenticação de usuário, registros eletrônicos, registro de dados, registro de eventos e trilha de auditoria, todos em conformidade com os requisitos da fabricação de produtos farmacêuticos.



# Depoimentos de Clientes

Existem mais de 600 instalações do Refratômetro Pharma da Vaisala K-PATENTS® na indústria farmacêutica e biotecnologia, e muitos clientes preferem os refratômetros de processo da Vaisala em vez de outros dispositivos de medição para concentrações de líquidos. Os depoimentos abaixo são anônimos por motivos de confidencialidade.



*“Um refratômetro de processo em tempo real é uma ótima alternativa aos tituladores, economizando tempo e materiais.”*

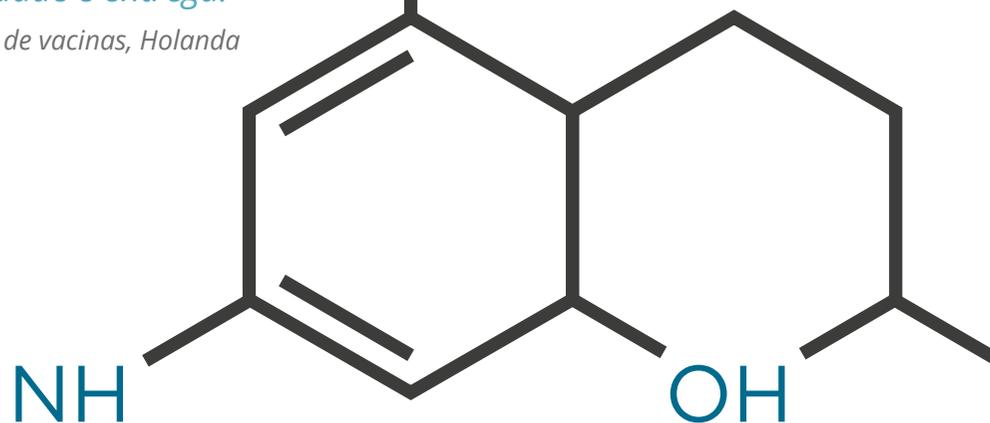
*- Planta Indústria Farmacêutica, Áustria*

*“O refratômetro identifica instantaneamente o vírus fração e a desvia para os recipientes certos. Isso nos ajuda a cumprir as metas de qualidade e entrega.”*

*- Fabricante de vacinas, Holanda*

*“O monitoramento do IR simplificou nossa produção e aumentou o rendimento em mais de 6%!”*

*- Planta Indústria Farmacêutica, Europa*



# Refratômetro Pharma PR-43-PC Vaisala K-PATENTS®

## Uma medição confiável baseada no índice de refração (IR)

Os refratômetros de processo da Vaisala são dispositivos de medição inteligentes para fabricação em escala industrial e existem dezenas de aplicações apenas na indústria farmacêutica e de biotecnologia. Todos os refratômetros Pharma da Vaisala baseiam sua medição no princípio do índice de refração (IR).

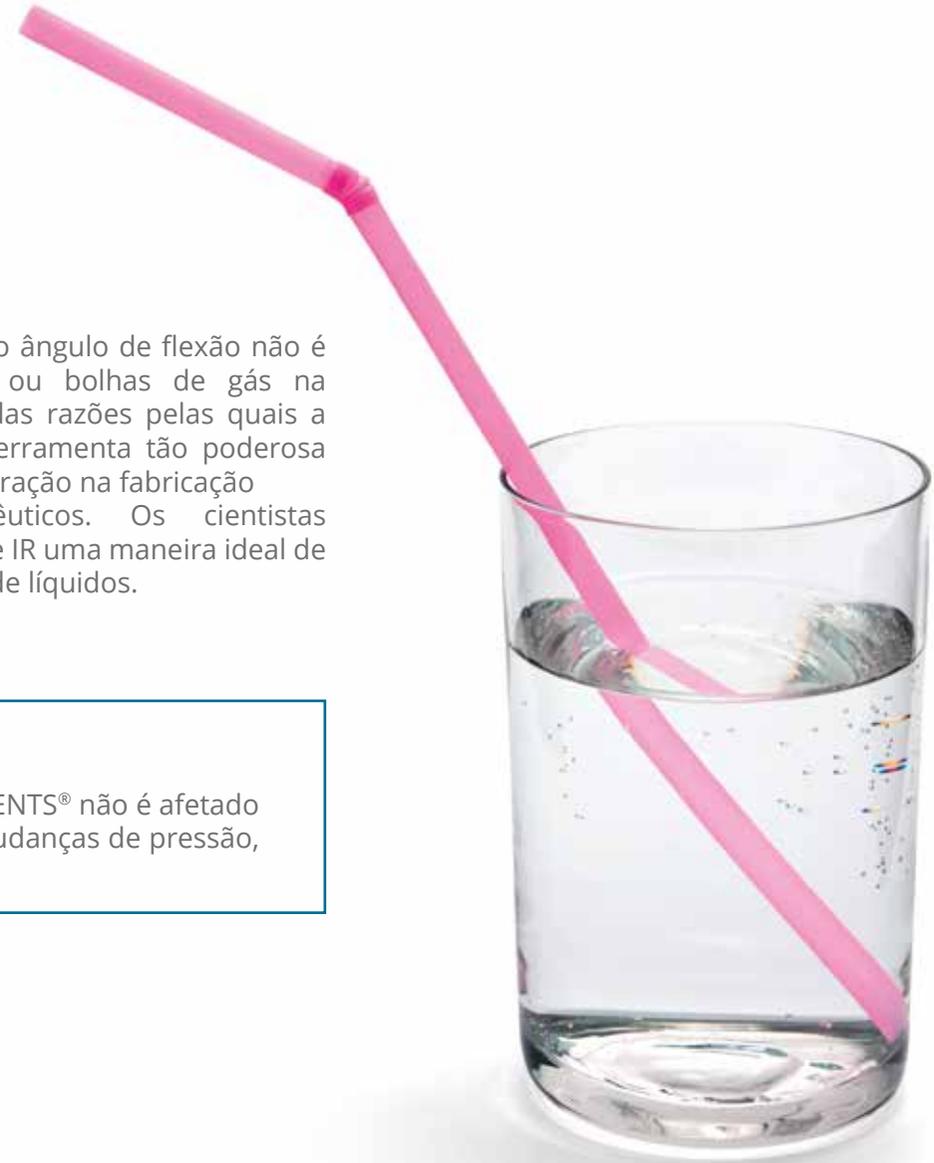
### Princípio do IR em poucas palavras

IR é uma propriedade da luz. A luz viaja em diferentes velocidades em diferentes meios. Por exemplo, se colocarmos um canudo em um copo de água, parece que o canudo está dobrando na superfície, quando na verdade a luz se dobra quando o meio muda conforme a luz atinge a água. Existem alguns parâmetros que afetam o ângulo de curvatura, como a concentração e a temperatura da solução.

É importante notar que o ângulo de flexão não é afetado por partículas ou bolhas de gás na solução, e esta é uma das razões pelas quais a medição de IR é uma ferramenta tão poderosa para medição de concentração na fabricação de produtos farmacêuticos. Os cientistas consideram a medição de IR uma maneira ideal de medir as concentrações de líquidos.

#### FATO

O desempenho de medição dos Refratômetros Pharma da Vaisala K-PATENTS® não é afetado por bolhas de ar ou gás, cor, partículas suspensas, mudanças de fluxo, mudanças de pressão, vibração ou choques de temperatura.



# Como funciona o sistema?

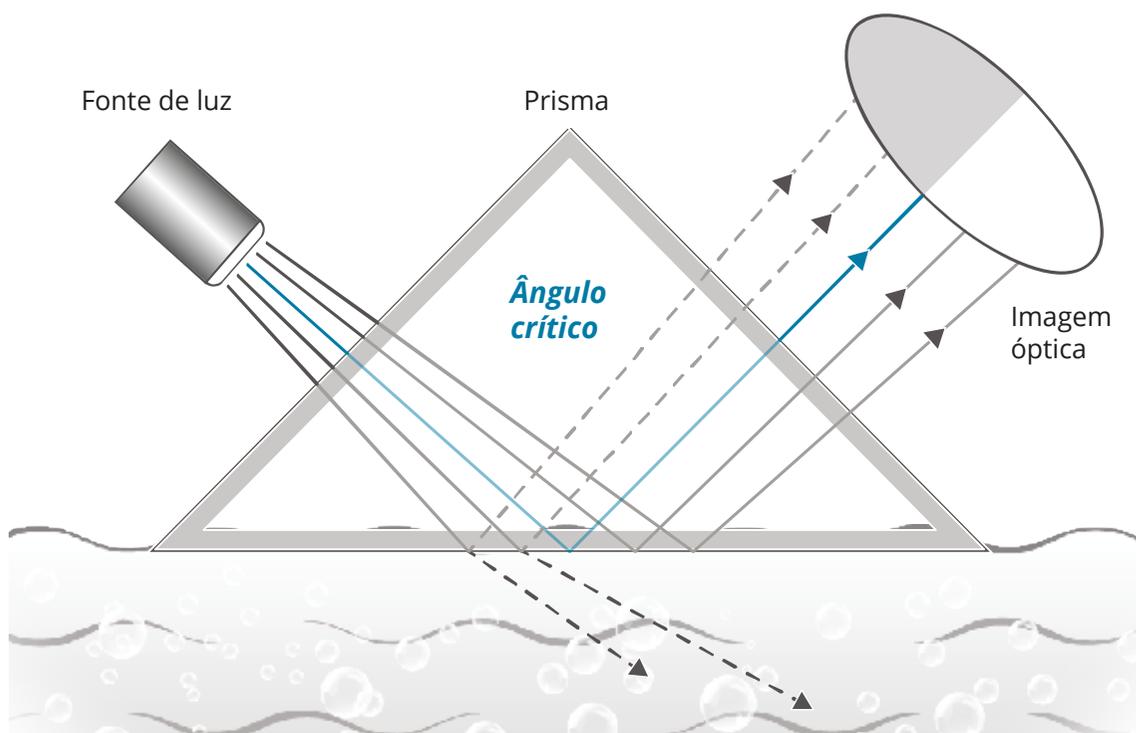
Um refratômetro de processo mede instantaneamente as mudanças na concentração e, portanto, no ângulo de curvatura, pois é uma função de IR.

Dentro do refratômetro há uma fonte de luz, um prisma e um detector de imagem. A fonte de luz envia luz para a interface entre o prisma e a solução do processo, onde os raios de luz atingem a interface em diferentes ângulos. Dependendo do

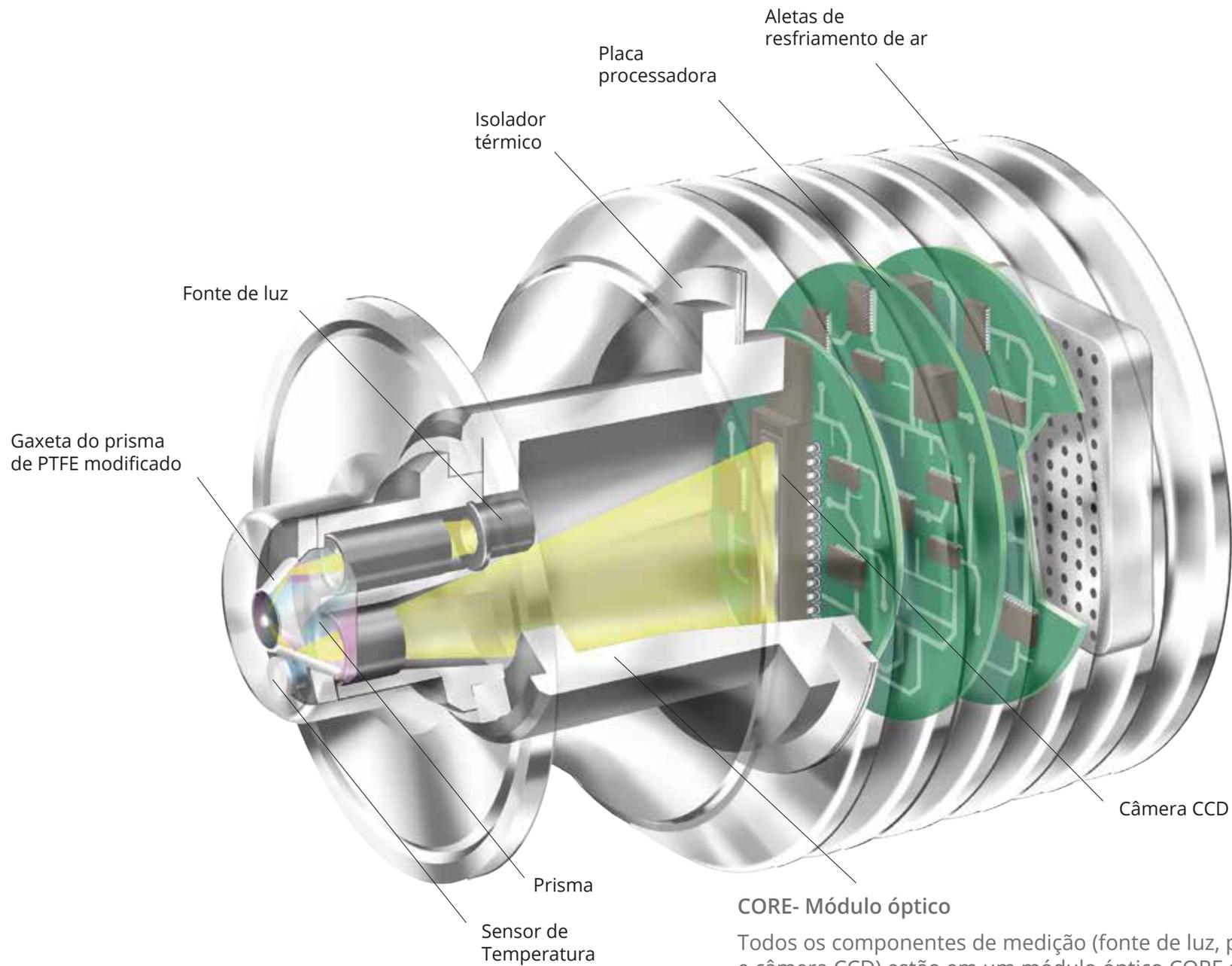
ângulo, alguns raios sofrem uma reflexão interna total; o resto da luz é refratada na solução do processo. Isso cria uma imagem óptica com uma área escura e uma área clara. O ângulo correspondente à fronteira é chamado de ângulo crítico de reflexão interna total.

Uma câmera CCD detecta a imagem óptica, que é então transformada pixel a pixel em um sinal digital. O processamento de sinal digital é usado

para localizar a posição exata da linha de sombra e para determinar o índice de refração (nD). Um sensor de temperatura embutido mede a temperatura (T) na interface do líquido do processo. O refratômetro converte nD e T em unidades Brix e o programa de diagnóstico garante que a medição seja confiável.



**Figura 4 -** Medição do ângulo crítico



Todos os componentes de medição (fonte de luz, prisma, sensor de temperatura e câmera CCD) estão em um módulo óptico CORE sólido.

O módulo CORE-optics é isolado mecanicamente da influência de forças externas e vibrações. O módulo CORE-optics não requer ajustes mecânicos.

**Figura 5 - Sanitário Design do refratômetro PR-43-A Vaisala K-PATENTS®**

## Medições de concentração altamente precisas

O refratômetro Pharma PR-43-PC da Vaisala K-PATENTS® fornece a concentração compensada de temperatura de uma solução como uma saída de corrente CC de 4 a 20 mA ou sinal Ethernet, cobrindo toda a faixa de concentração. O dispositivo possui conectividade web integrada com uma página inicial do instrumento, que permite configuração, monitoramento, verificação e diagnóstico por meio de uma conexão Ethernet. Além disso, a solução de comunicação Ethernet padrão permite o registro de dados simultâneo e monitoramento contínuo dos valores de medição e dados de diagnóstico.

## Conformidade farmacêutica CFR FDA 21, Parte 11

O Código de Regulamentos Federais (CFR) FDA 21, Parte 11 exige que as empresas farmacêuticas usem gravação e armazenamento de dados eletrônicos (ou seja, mantidos por software) em vez de métodos baseados em papel. A Parte 11 se aplica a todos os sistemas computadorizados que criam, modificam, mantêm, arquivam ou recuperam registros exigidos pela FDA. Ele descreve quatro elementos básicos do sistema que devem ser abordados:

- Assinaturas eletrônicas e rastreamento
- Armazenamento de dados e logs
- Segurança
- Validação do Sistema

Os requisitos da Parte 11 podem ser divididos em duas categorias: aqueles que são tratados tecnicamente (por meio de recursos de software) e aqueles que são tratados de forma processual (como por meio de validação do sistema, SOPs, políticas etc.). Os requisitos de validação da FDA deixam para o fabricante determinar quais dados são essenciais para provar o controle sobre seus processos. Portanto, não é possível fornecer um sistema pronto que esteja automaticamente em conformidade com a Parte 11.

O refratômetro Pharma Vaisala K-PATENTS® gera registros eletrônicos via conexão Ethernet. Esses registros podem ser armazenados como arquivos digitais e impressos para serem assinados ou arquivados e mantidos como cópias impressas. Os arquivos de computador estão sujeitos aos requisitos da Parte 11, e os parâmetros do instrumento e as alterações de configuração também se enquadram nesta categoria.



### 3-A e certificado EHEDG

A padronização e a certificação verificam o projeto e a engenharia de equipamentos higiênicos. O refratômetro Pharma PR-43-PC da Vaisala K-PATENTS® é aprovado pela Sanitary 3-A e certificado pelo EHEDG (European Hygienic Equipment Design Group) Tipo EL Classe I. dados de diagnóstico.

*A verificação do instrumento integrado é uma ferramenta muito importante que nos permite verificar o desempenho da medição sempre que necessário – não apenas anualmente.*

– Fabricante de produtos farmacêuticos na Europa



#### APROVAÇÃO DO PADRÃO SANITÁRIO

O símbolo 3-A garante que o refratômetro sanitário PR-43-A K-PATENTS® da Vaisala está em conformidade com o padrão sanitário 3-A número 46-04 para refratômetros e sensores ópticos de absorção de energia e que passou na inspeção de verificação independente de terceiros para 3-A autorização de símbolo.



#### GRUPO EUROPEU DE ENGENHARIA E DESIGN DE HIGIENE

A certificação EHEDG autoriza a conformidade do Refratômetro Sanitário Vaisala K-PATENTS PR-43-A com os critérios de projeto higiênico EHEDG de acordo com EL Classe I para equipamentos fechados, limpeza úmida no local (CIP) sem desmontagem.

- Projeto sanitário com certificados de material para materiais de grau farmacêutico
- Calibração universal de cada sensor
- Faixa completa nD = 1,3200...1,5300 corresponde a 0-100% bw
- Faixa de temperatura do processo: -40°C...130°C (-40°F...266°F), para temperaturas mais altas consulte a Vaisala
- IP67, Tipo 4X
- Compatível com névoa seca CIP, NaOH e H2O2
- Célula de fluxo de pequeno volume também adequada para conexão de mangueira
- Sistema totalmente digital: partículas e bolhas não afetam a operação ou a precisão
- Módulo CORE-optics: sem desvio, sem recalibração, sem ajustes mecânicos
- A conectividade web integrada permite configurar, monitorar, verificar e diagnosticar o refratômetro por meio de uma conexão Ethernet
- Medição rápida da temperatura do processo usando Pt1000 integrado e compensação automática de temperatura
- Verificação fácil do instrumento no local dentro do próprio sistema de garantia de qualidade dos usuários e líquidos de índice de refração padrão

Com mais de 80 anos de experiência, a Vaisala fornece observações para um mundo melhor. Somos um parceiro confiável para clientes ao redor o mundo, oferecendo uma gama abrangente de produtos e serviços inovadores de observação e medição. Com sede na Finlândia, a Vaisala emprega aproximadamente 1.800 profissionais em todo o mundo e está listada na bolsa de valores Nasdaq.

K-Patents Oy, líder do setor e fornecedor de refratômetros de processo K-PATENTS®, foi adquirida pela Vaisala no final de 2018. Após a aquisição, todas as empresas do grupo K-Patents fazem parte da Vaisala.

**Distribuído por:**



---

# VAISALA

[www.vaisala.com](http://www.vaisala.com)

Entre em contato com nossos time de especialistas para descobrir nosso portfólio completo e discutir como podemos ajudá-lo a implementar o seu processo e suas aplicações.

WhatsApp: +55 11 9 8745-0811

Tel.: +55 11 3511-2626 | +55 11 5542-3755

[vendas@digitrol.com.br](mailto:vendas@digitrol.com.br)