



## Maßgeschneiderte Handhabung von Flüssigkeiten

### Gleichzeitiges Dosieren vieler verschiedener Medien

Mark Enders, Siegfried Tuchborn

SIMA-tec GmbH

Forschung und Entwicklung in den Bereichen Chemie, Pharmazie und Biotechnologie erfordern vielfach die Handhabung kleinster Mengen verschiedener Flüssigkeiten. Die Probenvorbereitung ist oft mit Misch- und Verdünnungsprozessen verbunden, bei denen Flüssigkeiten im Milliliter-Maßstab dosiert werden müssen.

Obwohl für diverse wiederkehrende Aufgaben im Laboralltag schon voll- oder teilautomatisierte Systeme wie Pipettierroboter angeboten werden, besteht vielfach der Bedarf nach einer speziell an die zu lösende Aufgabe angepasste Lösung.

Der nachfolgend beschriebene Lösemitteldosierstand wurde zur Löslichkeitsbestimmung im Rahmen der Syntheseentwicklung für pharmazeutische Wirkstoffe entwickelt und gebaut.

#### Vorgehensweise bei der Löslichkeitsbestimmung

Im Rahmen der Syntheseentwicklung kommt der Auswahl von Lösemitteln eine große Bedeutung zu. Für Reaktionen in flüssiger Phase sind gute Löslichkeiten der beteiligten Reaktionspartner im Lösemittel Voraussetzung zur Erzielung hoher Ausbeuten. Bei der anschließenden Aufbereitung des Reaktionsgemisches mit dem Ziel, einen reinen Feststoff zu gewinnen, unterstützt eine geringe Löslichkeit die Kristallisation oder Ausfällung von Zielkomponenten und ermöglicht damit eine Fest-Flüssig-Trennung wie beispielsweise eine Zentrifugation oder Filtration.

Zur Ermittlung der Löslichkeit eines Feststoffs wird eine bestimmte Menge des Feststoffs in einem Probegefäß

unter definierten Bedingungen mit dem zu untersuchenden Lösemittel vermischt. Nach Ablauf der Mischzeit wird eine definierte Probe aus dem Mischbehälter entnommen und filtriert, um ungelöste Bestandteile zu entfernen. Das Filtrat wird – falls notwendig, nach genau eingestellter Verdünnung – mittels HPLC oder eines anderen geeigneten Verfahrens analysiert. Bei unbekanntem Feststoffen ist die Durchführung dieser Prozedur manchmal mit 20 oder mehr verschiedenen Lösemitteln oder Lösemittelgemischen notwendig, um das für eine bestimmte Reaktion oder Trennoperation optimale Löslichkeitsverhalten zu erreichen.

#### Riskantes und zeitaufwändiges manuelles Dosieren

Bei der manuellen Dosierung von Lösemitteln aus größeren Vorratsflaschen in Vials oder andere Probengefäße besteht der erste Schritt des Arbeitsablaufs zunächst darin, dass einzelne Vorratsflaschen nacheinander aus dem Sicherheitsschrank, in dem sie aufbewahrt werden, entnommen und zum Arbeitsplatz unter einem Chemikalienabzug transportiert werden. Dort wird jede Flasche einzeln geöffnet, die erforderliche Menge Lösungsmittel mittels (Einweg)pipette entnommen und die Flasche danach verschlossen. Anschließend erfolgt der Rücktransport zum Chemikalienschrank. Diese Vorgehensweise ist zeit- und arbeitsaufwändig. Außerdem birgt sie gegenüber einem automatisierten Verfahren die Gefahr des Glasbruchs und Verschüttens von Flüssigkeiten. Je nach Dauer der einzelnen Handhabungen muss auch mit einem gewissen Verlust von Lösemitteldämpfen gerechnet

werden. Außerdem gilt es bei der manuellen Dosierung auch noch sicher zu stellen, dass es im Laufe der Vorbereitung einer größeren Anzahl Proben nicht zu Verwechslungen kommt.

#### Automatischer Dosierstand vereinfacht den Arbeitsablauf

Der Lösemitteldosierstand SOLVIDOS ist in Zusammenarbeit mit seinem Anwender in der chemisch-pharmazeutischen Industrie genau für die vorab beschriebene Anwendung entwickelt worden, um wiederkehrende Arbeiten im Rahmen der Syntheseentwicklung einfacher, schneller und sicherer zu machen. Er besteht aus insgesamt 32 Mikrodosiersystemen, welche die Flüssigkeiten aus ebenso vielen Vorlagenfläschchen in die



Abb. 1: Frontansicht des Lösemitteldosierstands mit Bedienpanel direkt am Apparat (oben) bzw. Fernsteuerung via Tablet (links), dem Rack mit Vials (Mitte) und den Vorlagefläschchen (unten). Auf der Rückseite des drehbar gelagerten Systems befinden sich weitere 16 Vorlagefläschchen.

einzelnen Vials dosiert. Diese stehen auf dem einfach einzuschubenden Rack, das auch für den anschließenden Mischprozess verwendet wird. Die Bedienung geschieht mittels des intuitiven Touchpads direkt am Gerät oder per Fernbedienung über einen Tablet-PC. Die Vorlagevolumina reichen bei Einzeldosiermengen im Bereich weniger Milliliter für einen mehrwöchigen Betrieb, ohne dass zwischendurch manuell mit Lösemittelflaschen hantiert werden muss. Jeder Vorlageflasche ist genau ein Vial auf dem Rack definiert zugeordnet, und für jedes dieser Vials kann die Dosiermenge separat eingestellt werden. Der komplette Dosierstand passt in einen Laborabzug, seine drehbare Lagerung ermöglicht den einfachen Zugang zu allen Vorlagen. Wenn eine Vorlageflasche zum Nachfüllen geöffnet werden muss, wird vorher über die zugehörige Leitung durch Umkehrung der Strömungsrichtung am Dosierventil Luft angesaugt und die in der Leitung befindliche Flüssigkeit zurück in die Flasche befördert. Spezielle, für die HPLC-Lösemittelentnahme entwickelte Belüftungsventile in den Flaschendeckeln verhindern das Entweichen von Lösemitteldämpfen in die Umgebung. Wenn ein Dosiersystem über längere Zeit nicht benutzt wurde oder eine Vorlageflasche neu angeschlossen wurde, wird mittels einer in die Bediensoftware integrierten Spülfunktion sichergestellt, dass die Dosierleitung anschließend frei ist von Lufteinschlüssen. Der Lösemittelverbrauch zur Spülung beträgt etwa 1,5 ml.

Die Anpassung des Systems an andere Formen und Volumina von Probefläschchen oder Vorlagefläschchen sowie die Ausführung in säure- oder laugestabilen Materialien sind grundsätzlich möglich.

### Weitere Anwendungsmöglichkeiten

Die automatisierte Handhabung mehrerer Flüssigkeiten gleichzeitig erleichtert nicht nur die Löslichkeitsbestimmung von Feststoffen, sondern ist auch für andere analytische Zwecke vorteilhaft. Dazu gehören die Bestimmung der chemischen Beständigkeit von Feststoffen in Lösemitteln, Säuren oder Laugen, die Ermittlung der Widerstandsfähigkeit von Mikroorganismen in verschiedenen Flüssigkeiten (z.B. für die Herstellung von Produkten mittels Fermentation) oder auch die Stabilitätsermittlung von Suspensionen und Emulsionen in Abhängigkeit von ihrer Zusammensetzung.



Abb. 2: Detailansicht des Tabletts mit Vials und eines Teils der Vorlagefläschchen