

Prüfmittelüberwachung im Labor: Volumenmessgeräte

Christian Schurz

Analysen von chemischen oder pharmazeutischen Produkten sind nur dann verlässlich, wenn die Genauigkeit der Prüf- und Messmittel bekannt ist. Volumenmessgeräte sind ein Teil dieser Prüfmittel. Daher ist es für alle Labore sinnvoll und notwendig, Voll- und Messpipetten, Messkolben, Mess- und Mischzylinder sowie Büretten regelmäßig zu überwachen.

● Volumengenauigkeit, Formstabilität und hohe chemische Resistenz von Volumenmessgeräten aus Glas sind die Hauptgründe für Labore, Geräte aus diesem Werkstoff vielfach einzusetzen. Starken Glasabtrag bewirkt nur Fluorwasserstoffsäure, da sich SiO_2 in HF löst. Diese Chemikalie erfordert Volumenmessgeräte aus Kunststoff. Weitere Ausnahmen bilden konzentrierte Phosphorsäure und stark konzentrierte Laugen, die Glas allerdings erst bei Temperaturen oberhalb von 70°C angreifen. Der überwiegende Teil der eingesetzten Chemikalien, etwa organische Lösungsmittel, Wasser und Säuren, trägt Glas nicht in nennenswertem Umfang ab. Das bedeutet allerdings nicht, dass es überhaupt keinen Glasabtrag gibt. Daher sollte eine Überprüfung der Volumenmessgeräte in regelmäßigen Intervallen stattfinden.

Glasabtrag entschlüsseln

● Die Anwendung, aber vor allem die Reinigung vergrößern das Volumen der Messgeräte. Sie werden häufig in einer Laborspülmaschine mit Mitteln gereinigt, die alkalische Chemikalien und Komplexbildner enthalten. Je nach Reiniger, Anwendungsdauer und Tem-

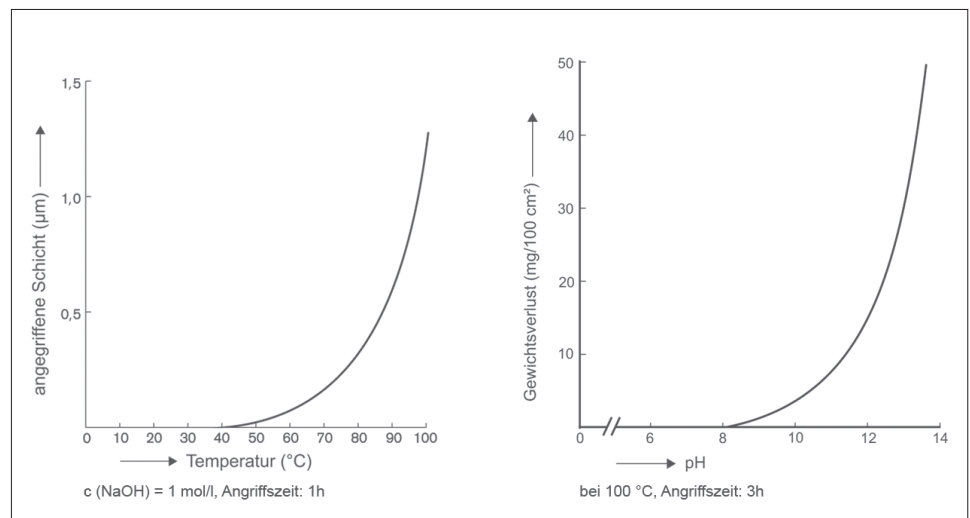


Abb. 1. Glasabtrag von Borosilikatglas 3.3 in Abhängigkeit von Temperatur (links) und pH-Wert (rechts).

peratur löst sich entsprechend wenig oder viel Glas. Besonders bemerkbar machen sich hierbei Konzentration und Temperatur: Je höher die Konzentration der meist alkalischen Reiniger ist, desto höher ist der Glasabtrag (Abbildung 1, links). Ein Anstieg der Reinigungstemperatur von 70°C auf 100°C verzehnfacht den Abtrag (Abbildung 1, rechts). Auch andere aggressive Methoden wie Ultraschall erhöhen den Glasabtrag, lassen sich jedoch nicht immer vermeiden. Durch die Abnutzung der inneren Oberfläche liegt ab einem bestimmten Zeitpunkt das Volumen des Geräts schließlich außerhalb der zulässigen Grenzen, es

muss ersetzt werden. Zudem nutzt sich auch die äußere Oberfläche ab, was die Lesbarkeit der Graduierung vermindert.

Üblicherweise dauert der Abnutzungsprozess bei Volumenmessgeräten aus Glas je nach Anwendung und der Einsatzhäufigkeit zwischen zwei und fünf Jahren, in Einzelfällen kürzer oder länger. Selbst wenn die aufgedruckten oder eingebrannten Volumenmarken noch gut zu erkennen sind und somit der Meniskus noch gut einstellbar ist, kann das Volumen bereits die festgelegten Fehler- oder Abnutzungsgrenzen überschritten haben.



Volumen [mL]	Anforderung an Waage			Abweichung des Thermometers zur Temperaturmessung der Kalibrierflüssigkeit [K]
	Auflösung der Anzeige [mg]	Wiederholpräzision [mg]	Linearität [mg]	
0,1 < V ≤ 10	0,1	0,2	0,2	0,2
10 < V < 1000	1	1	2	0,2
1000 ≤ V ≤ 2000	10	10	20	0,1
V > 2000	100	100	200	0,1

Rahmenbedingungen bei der Prüfung und Kalibrierung von Volumenmessgeräten.

Normen

● Für Labore, die nach Good-Laboratory-Practice (GLP)- und Good-Manufacturing-Practice (GMP)-Standards arbeiten, nach DIN EN ISO/IEC 17025 akkreditiert oder nach DIN EN ISO 9001 zertifiziert werden, ist es vorgeschrieben, dass sie ihre Messmittel regelmäßig überwachen. Grundsätzlich sollte jedoch jedes analytische Labor sicher sein, dass es verlässliche Analyseergebnisse erzielt. Daher ist das Überwachen von Prüf- und Messmitteln für alle sinnvoll.

Die Prüfung (Kalibrierung) von Volumenmessgeräten von 0,1 mL

bis 10000 mL erfolgt nach DIN EN ISO 4787 gravimetrisch. Als Kalibrierflüssigkeit dient destilliertes oder entsalztes Wasser der Qualität 3 nach DIN ISO 3696. Die Luftfeuchte im Prüfraum muss zwischen 35 und 85% liegen, das ist mit einem Hygrometer (Messabweichung von höchstens 5%) zu überprüfen. Ein Barometer (Messabweichung maximal 1 kPa) erfasst den Luftdruck wegen des Auftriebs beim Wiegen. Weitere Rahmenbedingungen fasst die Tabelle zusammen.

Ablauf der Überwachung

● Generell verläuft die Prüfmittelüberwachung inklusive Dokumentation in vier Schritten (Abbildung 2). Zunächst werden die Geräte identifiziert und visuell überprüft, um offensichtlich nicht mehr funktionsfähige Volumenmessgeräte von den funktionsfähigen und reinigungsbedürftigen zu trennen. Nicht mehr funktionsfähig sind etwa Messkolben mit Rissen, Voll- oder Messpipetten mit teilweise abgebrochene Spitzen sowie Geräte mit schlecht ablesbaren Graduierungen.

Auf die Reinigung folgt die eigentliche Prüfung (Kalibrierung) der Volumenmessgeräte, einmal bei auf „In“ justierten und dreimal bei auf „Ex“ justierten.

Auf „In“ justierte Volumenmessgeräte sind immer zunächst ohne Prüfflüssigkeit zu wiegen (I_E). Anschließend werden sie etwas überfüllt, durch Entnahme auf die gewünschte Messmarke eingestellt und erneut gewogen (I_L).

Auf „Ex“ justierte Volumenmessgeräte (Büretten, Voll- und

Messpipetten) befüllt der Prüfer erst über die Messmarke und stellt sie anschließend durch Ablauf richtig ein. Danach ist die Kalibrierflüssigkeit in ein Auffanggefäß, vorzugsweise aus Glas, zu überführen und zu wiegen ($I_L - I_E$). Zu beachten sind bei auf „Ex“ justierten Volumenmessgeräten die Wartezeiten für Pipetten (5 s) und Büretten (30 s). In dieser Zeit läuft noch Kalibrierflüssigkeit nach, so dass bei Nichtbeachten ein zu geringes Volumen gemessen wird.

Für die Auswertung gilt allgemein die vereinfachte Formel $V_{20} = (I_L - I_E) \times Z$, wobei die DIN EN ISO 4787 ausgewählte Korrekturfaktoren (Z) auflistet. Andernfalls lässt sich Z je nach Bedingungen mit der folgenden Formel errechnen:

$$Z = \left(\frac{1}{\rho_W - \rho_A} \right) \left(1 - \frac{\rho_A}{\rho_B} \right) [1 - \gamma(t - 20^\circ\text{C})]$$

mit

- ρ_B : Dichte des Justiergewichtes,
- ρ_A : Luftdichte in Abhängigkeit von Luftdruck, Temperatur und Luftfeuchte,
- ρ_W : Wasserdichte in Abhängigkeit von der Temperatur,
- γ : kubischer Ausdehnungskoeffizient in Abhängigkeit vom Werkstoff,
- t: Temperatur der Kalibrierflüssigkeit (destilliertes/deionisiertes Wasser).

Ein Protokoll oder Datenbankeintrag speichert das Prüfergebn zusammen mit der Auswertung, den Einzelwerten und den Bedingungen. Ob das jeweilige Volumenmessgerät weiterhin verwendet werden kann oder nicht, entscheidet sich an der Abnutzungsgrenze, die das Unternehmen je nach Prozess festlegt.

Startwerte und Abnutzungsgrenzen

● Als Startwert lassen sich Herstellerspezifikationen verwenden, diese Werte stehen in der Regel in den mitgelieferten Zertifikaten. Hierbei ist zu beachten, dass ein

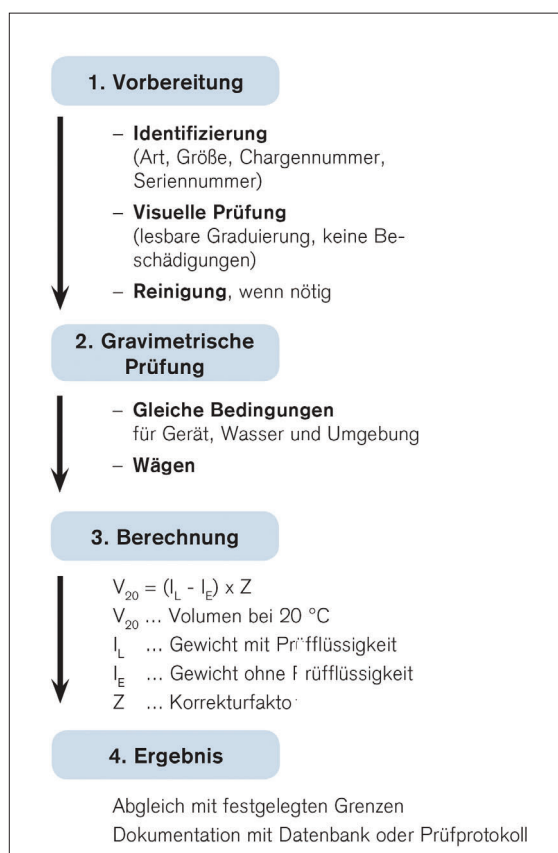


Abb. 2. Ablauf einer Prüfmittelüberwachung.

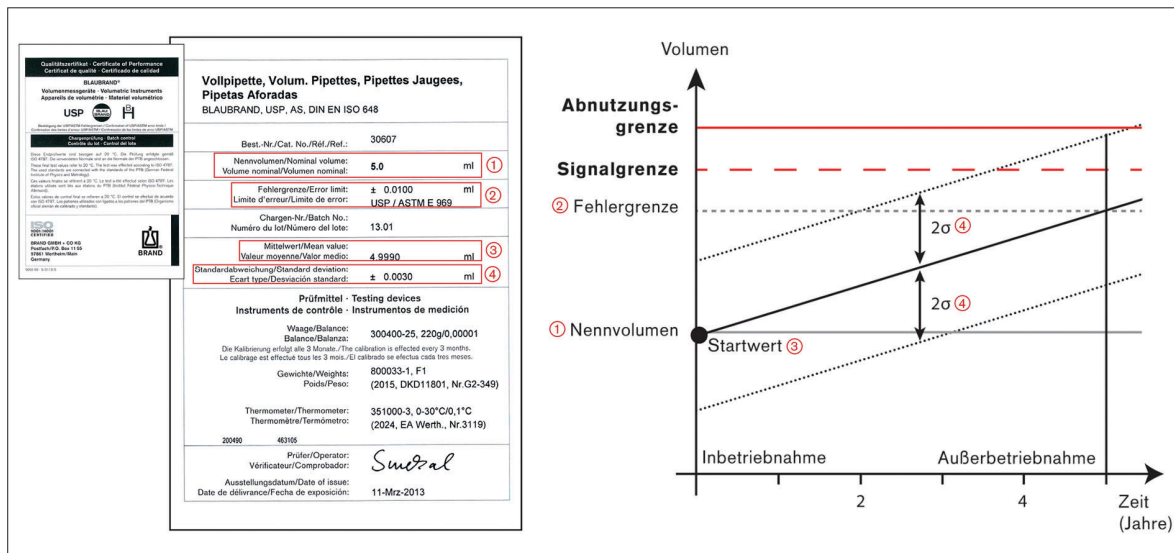


Abb. 3. Chargenzertifikat mit hervorgehobenen Werten (links) für das Beispiel einer zwei- bis fünfjährigen Nutzung einer 5-mL-USP-Vollpipette mit Beachten der zweifachen Standardabweichung des Produktionsprozesses und einer Abnutzungsgrenze von 1,5-mal der Fehlergrenze, sowie einer Signalgrenze bei zirka 80% der Abnutzungsgrenze (rechts).

Einzelzertifikat, egal ob nach ISO (International Organization for Standardization) oder USP (United States Pharmacopeia), nur für das jeweilige Volumenmessgerät gilt. Daher ist ein solches Gerät immer einzeln zu prüfen. Bei Volumenmessgeräten mit einem Chargenzertifikat ist es möglich, eine Stichprobe einzelner Messgeräte aus dieser Charge zu prüfen, wenn sicher ist, dass diese Geräte der gleichen Abnutzung unterliegen.

Unternehmen und Labore müssen für die zu analysierenden Produkte die Prozesse definieren, wozu auch das Festlegen der Abnutzungsgrenzen für Volumenmessgeräte gehört. Abbildung 3 zeigt ein Beispiel mit der 1,5-fachen Fehler toleranz des Volumenmessgeräts als Abnutzungsgrenze. Überschreitet ein Gerät die festgelegte Abnutzungsgrenze, gelten die Aussagen, die seit der letzten Prüfmittelüberwachung gemacht wurden, als nicht zuverlässig.

Intervalle anpassen

● Eher unbekannt oder neu installierte Prozesse und Analysemethoden erfordern eine engmaschige Prüfmittelüberwachung. Erst mit Erfahrungen und Kenntnissen lassen sich die Zeitintervalle aufweiten. Generell ist für Glas-

geräte nach DIN EN ISO 4787 eine Überprüfung alle ein bis drei Jahre empfehlenswert. Volumenmessgeräte aus Kunststoff sind wie Liquid-Handling-Geräte alle drei bis zwölf Monate zu überprüfen.

Bei der Entscheidung, ob ein Messgerät für ein weiteres Intervall einsatzfähig ist oder nicht, kann es hilfreich sein, eine Signalgrenze bei etwa 80% der Abnutzungsgrenze festzulegen, also 0,08 mL zu 0,10 mL (Abbildung 3). Das Überschreiten dieser Signalgrenze dient als Warnung, dass das Volumenmessgerät bald ausgetauscht werden muss und daher nicht ein weiteres Intervall eingesetzt werden sollte. Gleichzeitig ist dieses Überschreiten aber auch die Bestätigung, dass alle Aussagen während der Einsatzzeit des Volumenmessgeräts zuverlässig sind. Somit tragen Abnutzungs- und Signalgrenze zu einer effektiven und kostengünstigen Prüfmittelüberwachung bei.

Christian Schurz, Jahrgang 1982, studierte Chemie an der TU Bergakademie Freiberg und promovierte 2011 an der Universität Stuttgart. Seit Januar 2013 ist er als Produktmanager für Volumenmessgeräte aus Glas und wiederverwendbare Kunststoffprodukte beim Laborgerätehersteller Brand in Wertheim tätig. Brand produziert neben Glas- und Volumenmessgeräten auch Geräte für die Life Sciences. Christian.Schurz@brand.de