

Techno Pharm

APV – Arbeitsgemeinschaft für
Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.

04 · 2014

MAKING SCIENCE WORK

Fermentation intensivieren

Gezielte Sauerstoffanreicherung erhöht die Ausbeute von Biotech-Prozessen

Fabrikumbau bei laufender Herstellung

Sicherheit in der Produktion hat oberste Priorität

Reinigung und Sauberkeit in der Produktion

Serie Teil 2: Technische Verunreinigungen bestimmen

Prozessorientierte Wiegesysteme

Praktische Hilfestellungen für Planer und Anwender

<p>TERMINE 178</p> <hr/> <p>FOKUS BIOTECHNOLOGIE</p> <p>Kaltenegger, Johann 180 Intensivierung aerober Fermentationen durch gezielte Sauerstoffanreicherung Sichere Beherrschung der Prozess-Parameter als Voraussetzung</p> <p>MASCHINEN- UND ANLAGENBAU</p> <p>Enderlein, Gita 186 Umbau während laufender Produktion – na und! Von der Notwendigkeit effizient und strukturiert zu agieren, um höchste Sicherheit zu gewährleisten</p> <p>König-Birk, Juliane 192 Serie: Sauberkeit und Reinigung in der Produktion Teil 2: Technische Verunreinigungen bestimmen</p> <p>REINRAUM</p> <p>Erens, Stefan 198 Reinraum-Qualifizierungsmessungen im Sterilbereich – Teil 2 Regulatorische Ableitung und risikobasierte Festlegung</p> <p>PROZESS- UND VERFAHRENSTECHNIK</p> <p>Welser, Rita 207 Media Fills</p>	<p>PROZESS- UND VERFAHRENSTECHNIK</p> <p>Steinmetz, Konrad 210 Prozessorientierten Wiegesystemen gehört die Zukunft Praktische Hilfestellungen zur systematischen Lösungskonzeption</p> <p>Lettau, Ulrich; Quick, Andreas 214 Prozessdaten: Komplexität wird transparent und beherrschbar</p> <p>SPEKTRUM 224</p> <p>MESSE</p> <p>Hans Herrmann Letzner 226 Lounges 2014 – Eine Retrospektive</p> <p>PRODUKTE 231</p> <p>IMPRESSUM 232</p> <p>APVnews Nachrichten und Mitteilungen von der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (Ausgabe 04/14, nach S. 232)</p>
--	--

Beiratsgremium
Konstantin Clevermann, Dortmund · Prof. Dr. Jürgen Hannemann, Biberach · Dr. Udo Janske, Darmstadt · Prof. Dr. Gerd Kutz, Detmold · Heinz Kudernatsch, Nürnberg · Hans Ulrich Petereit, Darmstadt · Dr. Elke Sternberger-Rützel, Freiberg a.N. · Dr. Mike Schäfers, Eschweiler · Prof. Dr. Hartwig Steckel, Kiel · Dr. Frank Stieneker, Hofheim · Roland Szymoniak, Frankfurt am Main · Dr. Jochen Thies, Warendorf · Dipl. Ing. Frank Wilde, Basel · Prof. Dr. Ing. Dominik Rabus, Forchtenberg · Dipl. Ing. Frank Lehmann, Allschwil (Schweiz)

Serie: Sauberkeit und Reinigung in der Produktion

Teil 2: Technische Verunreinigungen bestimmen

Prof. Dr. Juliane König-Birk • PAMAS GmbH, Rutesheim

Korrespondenz: Prof. Dr. Juliane König-Birk, PAMAS Partikelmess- und Analysesysteme GmbH, Dieselstr.10, 71277 Rutesheim, e-mail: juliane.koenig-birk@pamas.de

Zusammenfassung

Um bestimmen zu können, ab wann eine Probe, eine Verpackung oder eine Oberfläche als verschmutzt zu gelten hat, müssen bestimmte Festlegungen getroffen werden. Zum Teil kann man sich an Normen orientieren, die genaue Vorgaben machen, was als Verunreinigung zählt und wie diese zu analysieren sind. Für manche Bereiche existieren jedoch keine Normen oder man entscheidet sich bewusst dafür, strengere Richtlinien als die Norm anzuwenden. In anderen Fällen ist es notwendig und sinnvoll, branchenweit übliche oder firmeninterne Festlegungen zu vereinbaren.

Um genau definieren zu können, was als Verunreinigung gilt, sind oft schon Vorkenntnisse darüber notwendig, woher die Verschmutzung kommt und ob diese überhaupt vermeidbar ist. Kann die Verunreinigung im Produktions- oder Verarbeitungsprozess nicht umgangen werden, so muss eine Methode gefunden werden, um sie z. B. nach Art oder Größe zu klassifizieren. Dabei ist darauf zu achten, dass ein geeignetes Verfahren gewählt wird. Das gewählte Analyseverfahren dient einerseits dazu, den Verschmutzungsgrad verschiedener Proben miteinander vergleichen zu können. Andererseits sollen damit eventuell notwendige Reinigungsschritte auf ihre Effektivität hin überprüfbar sein. Die einzusetzenden Verfahren müssen genau auf die zu reinigende Probe abgestimmt werden. Ansonsten können nach der Reinigungsprozedur unerwünschte Effekte auftreten.

Der nachfolgende Artikel wird insbesondere auf die Voraussetzungen und Fehlermöglichkeiten verschiedener Analyseverfahren eingehen. Weiter werden unterschiedliche Reinigungsverfahren und die dabei zu beachtenden Besonderheiten vorgestellt. Somit wird das entsprechende Wissen vermittelt, um die für die jeweilige Anwendung geeignete Möglichkeit auszuwählen.

Einleitung

Da der Begriff „Technische Verunreinigung“ nicht definiert ist, ist nicht festgelegt, was genau er beinhaltet. Auch für Formulierungen wie „Technische Verschmutzung“ oder – wenn man nicht die Verschmutzung, sondern die Sauberkeit betrachten möchte – „Technische Sauberkeit“

und „Technische Reinheit“ existieren keine Definitionen. So kann die Kontamination einer Flüssigkeit beim Abfüllprozess eine technische Verunreinigung darstellen, wenn Partikel im Größenbereich von wenigen Mikrometern von den Behälterwänden in die Flüssigkeit gelangen. Ebenso kann die filmische Kontamination einer Oberfläche, die im Her-

Autor



Prof. Dr. Juliane König-Birk

Nach einem Studium der Physik an der Universität Konstanz promovierte Frau Prof. Dr. König-Birk über „Nahfeldphotographie mit kurzen Laserpulsen“. Nach der Promotion ging sie in die Industrie zur Pamas GmbH (Partikelmess- und

Analysesysteme). Dort war sie in der Entwicklungsabteilung für die Neuentwicklung von Sensoren zuständig. Dies umfasste den gesamten Prozess von der Idee, über die Entwicklung bis zur Serienreife. Frau Prof. Dr. König-Birk war stellvertretende Leiterin der Entwicklungsabteilung der Pamas GmbH. Seit November 2011 ist Frau Prof. Dr. König-Birk im Vorstand des Cleaning Excellence Center - Kompetenznetzwerk für Industrielle Bauteil- und Oberflächenreinigung Leonberg e.V. tätig. Dort haben sich mittlerweile über 40 Firmen vor allem aus dem süddeutschen Raum zusammengeschlossen. Seit April 2012 ist Frau Prof. Dr. König-Birk als Professorin für mathematisch-naturwissenschaftliche Grundlagen im Studiengang Produktion und Prozessmanagement an der Hochschule Heilbronn tätig.

stellungsprozess entsteht, darunter fallen.

An diesen beiden Beispielen zeigt sich, dass Verschmutzungen in verschiedene Arten eingeteilt werden können. Üblicherweise wird zwischen partikulären und filmischen Kontaminationen unterschieden.

Um festlegen zu können, was überhaupt als Verschmutzung gilt,

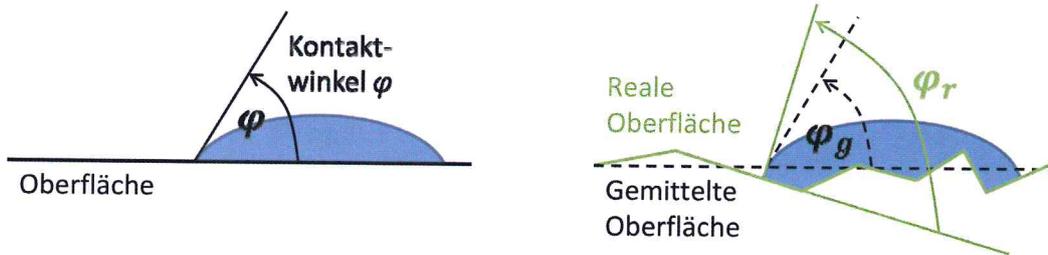


Abb. 1: Kontaktwinkelmessung auf nicht ebenen Oberflächen.

wird häufig die Ausdehnung und Dicke einer Schicht auf einer Oberfläche oder die Ausdehnung und Beschaffenheit von Partikeln auf und in Feststoffen und in Flüssigkeiten und Gasen als Parameter angegeben. Damit ist der erste Schritt, der auf dem Weg zur Bestimmung von technischen Verunreinigungen gegangen werden muss, festgelegt: Es muss eine Grenze definiert werden, die den Übergang von „sauber“ zu „kontaminiert“ markiert. Diese Festlegung kann auf Grund von Normen geschehen. Ebenso kann sie sich an prozessgesteuerten oder technischen Gegebenheiten orientieren. Je nach Komplexität der Aufgabe sollte man sich im Vorfeld schon informieren, mit welcher Genauigkeit gewisse Parameter unter welchem Aufwand gemessen werden können. Unter Umständen muss man auf einen anderen Messwert ausweichen, über den sich dann der eigentlich gewünschte Grenzwert bestimmen lässt.

Filmische Verunreinigungen lassen sich zum Beispiel mittels Testtinten, Kontaktwinkelbestimmung, Fluoreszenzmessung, FTIR-Spektrometern oder Ellipsometrie analysieren:

- Testtinten erlauben eine Aussage über die Oberflächenspannung der filmischen Verunreinigung. Jede Testtinte liefert einen Messwert. Folglich ist das Verfahren mehrfach durchzuführen, wenn ein exakter Wert bestimmt werden soll. Da sich die Oberflächenspannung der Verschmutzung unter Umständen mit der Zeit ändern kann, sollte der Messzeitpunkt immer im gleichen zeitlichen Ab-

stand zur Entstehung der filmischen Kontamination und unter ansonsten gleichen Bedingungen gewählt werden.

Soll die Oberflächenspannung mittels der Testtinten-Methode ermittelt werden, so muss es sich zwangsweise um eine Oberfläche handeln, die unempfindlich genug ist, um das Aufbringen der Tinte mittels eines Pinsels ohne Beschädigungen zu überstehen.

- Auch bei der Kontaktwinkelbestimmung wird ausgenutzt, dass unterschiedliche Materialien ein unterschiedliches Benetzungsverhalten zeigen. Die dahinter stehende Theorie geht davon aus, dass die Oberfläche eben und chemisch homogen ist. Das ist nicht notwendigerweise der Fall (Abbildung 1). Inzwischen gibt es Messgeräte, die die Rauigkeit der Oberfläche an der gleichen Probenstelle wie die Kontaktwinkelmessung durchführen. Damit kann der tatsächliche Winkel und somit die tatsächliche Oberflächenspannung bzw. -energie ermittelt werden. Mit den exakten Werten ist dann eine genaue Bestimmung der Verunreinigung möglich.

Bei der Fluoreszenzmessung wird UV-Licht eingesetzt. Die filmische Verschmutzung wird zur Fluoreszenz angeregt und das dabei auftretende Signal detektiert. Je stärker die Verunreinigung, desto stärker ist das Signal.

Bevor die erste Messung gestartet werden kann, muss eine absolut saubere Oberfläche zur Kalibrierung zur Verfügung stehen. Die Wahl dieses Referenzpunktes muss

somit sehr sorgsam erfolgen. Weiter muss sichergestellt werden, dass keine anderen Substanzen wie z. B. der Untergrund zum Fluoreszenzsignal beitragen, da sonst

keine gesicherte Aussage über die zu messende Verschmutzung mehr möglich ist.

Mittels der Fluoreszenzmessung ist eine Aussage über die Kontamination am Punkt, der mit dem UV-Licht beleuchtet wird, möglich. Sollen größere Oberflächen untersucht werden, müssen Probe und Messgerät gegeneinander bewegt werden.

- Wie der Name schon sagt, arbeitet das FTIR-Spektrometer mit Wellenlängen im infraroten Wellenlängenbereich (IR). Die Abkürzung FT steht für Fourier-Transformation. Dies bezeichnet den mathematischen Weg der Umwandlung des gemessenen Signals in das ausgegebene Spektrum. Diese Messmethode wird vor allem für organische Substanzen eingesetzt. Das Spektrum, das die Kontamination liefert, wird mit in einer Datenbank hinterlegten Spektren verglichen. Folglich können nur Substanzen erkannt werden, die auch in der Datenbank vorhanden sind.

Befindet sich auf der zu untersuchenden Probe Wasser, so können die Messwerte in nicht unerheblichem Maße verfälscht werden. Dies liegt darin begründet, dass im Wassermolekül verschiedene Schwingungsmoden angeregt werden können. Durch Übergänge in den Rotationszuständen, Streck- und Biegeschwingungen werden sowohl Frequenzen im fernen IR als auch im nahen und mittleren Frequenzbereich absorbiert. Somit ist sicherzustellen, dass die Probe nahezu wasserfrei ist und auch

keine Anlagerung von Wasser z. B. aus der Luftfeuchtigkeit an der zu messenden Oberfläche möglich ist oder dass dadurch entstehende Effekte bei den Messwerten berücksichtigt werden.

- Das Messverfahren der Ellipsometrie kann ganz unterschiedliche Frequenzbereiche nutzen. Somit können verschiedenste Materialien untersucht werden. Die Ellipsometrie wird vor allem dazu verwendet, Schichtdicken zu bestimmen. Der Messaufbau funktioniert so, dass Licht eines bestimmten Polarisationszustandes auf die Probe trifft. Je nach dort vorhandenem Material und Schichtdicke wird die Polarisationsrichtung des eintreffenden Lichts verändert. Über die Detektion dieser Änderung können nun die Schichtdicke oder der Brechungsindex des Materials (und damit das Material selber) bestimmt werden. Hierfür ist allerdings ein Modell zu erstellen, in das die Materialeigenschaften als Modellparameter eingehen. Trotz der damit einhergehenden Ungenauigkeiten, liegt die Empfindlichkeit von Ellipsometern bei unter 1 nm.

Zusammenfassend lässt sich für die Bestimmung von filmischen Verunreinigungen sagen, dass es je nach Anwendung berührungslose und zerstörungsfreie Messmethoden wie z.B. die Ellipsometrie oder die FTIR-Spektroskopie gibt, die allerdings eher teuer sind. Außerdem stehen günstige Verfahren wie die Testtinten-Methode zur Verfügung, die immer dann eingesetzt werden können, wenn keine berührungslose Messung gefordert wird.

Zur Bestimmung von partikulären Verunreinigungen werden meist die Methoden Mikroskopie, Gravimetrie, optische Partikelzählung, Raster-Elektronen-Mikroskopie und Raman-Spektroskopie eingesetzt. Im Gegensatz zu filmischen Verunreinigungen, die direkt auf der Oberfläche, auf der sie sich befinden, detektiert werden, müssen partikuläre Verschmutzungen nicht auf der Oberfläche, auf der sie sich zunächst befinden untersucht werden. Ein Ablösen der Partikel kann mittels einer anderen Oberfläche, an der die Partikel besser haften, geschehen. Sinnvoll ist diese Vorgehensweise, wenn die Verunreinigungen auf der nun zu untersuchenden Oberfläche z.B. auf Grund von optischen Eigenschaften besser detektiert werden können oder wenn die eigentliche Probe für eine direkte Nachweismethode zu empfindlich oder unhandlich ist. Allerdings ist darauf zu achten, dass die Probenoberfläche durch die gewählte Methode zum Entfernen der Partikel nicht anderweitig verunreinigt oder beschädigt wird. Physikalisch gesehen müssen zur Beschreibung des Anhaftungs- und Ablöseprozesses die Adhäsions- und Kohäsionskräfte betrachtet werden. Hier-

bei spielt es keine Rolle, ob die Partikel mittels eines anderen Feststoffes, einer Flüssigkeit oder durch Ablösen entfernt werden.

Verfahren, die eine Flüssigkeit verwenden sind Abspülen, Abspritzen, Fluten oder Ablösen im Ultraschallbad. Dies bietet sich z.B. dann an, wenn die Oberflächenrauigkeit und die Partikel eine ähnliche Größenordnung aufweisen. Damit ist ein Ablöseprozess mittels einer anderen Oberfläche praktisch unmöglich und direkte Nachweismethoden liefern keine guten Ergebnisse mehr. Die Methode, mit der die Verunreinigung in eine Flüssigkeit gebracht wird, ist sowohl auf die verschmutzte Oberfläche als auch auf die Verunreinigung selbst abzustimmen: Die Partikel dürfen dabei nicht zerstört werden, da eine weitere Untersuchung ansonsten unmöglich ist. Meist soll auch die verunreinigte Oberfläche durch den Ablöseprozess nicht zerstört werden. Andererseits müssen die Kräfte, die ein Anhaften bewirken, überwunden werden. Im Ultraschallbad z.B. basiert die Reinigung auf Kavitation. Über die dabei wirkenden Kräfte können Beschichtungen mikroperforiert oder Oberflächen mit winzigsten

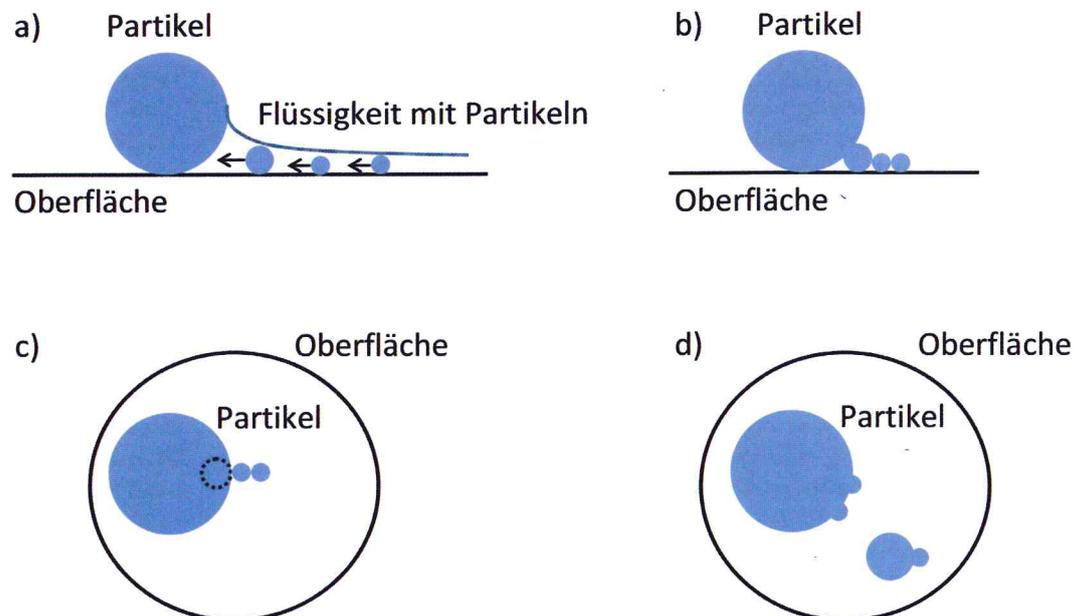
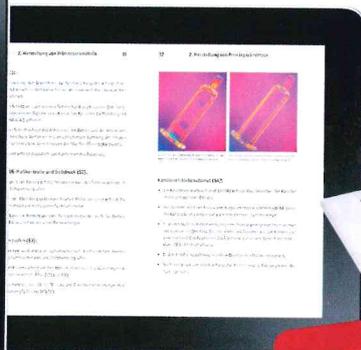
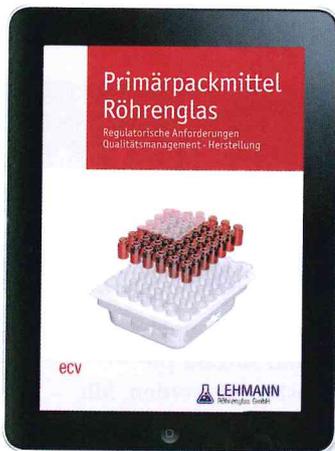


Abb. 2: Agglomeration beim Eintrocknungsprozess.

Ihr Unternehmen Ihr Know-how Ihr Buch

Die Corporate Books-
Reihe ECVINSIGHTS!



NEU!



Ihr Buch
digital | gedruckt



Alles was Sie wissen müssen:

Lara Lehmann

Tel. +49 (0)8191-985 78 11

eMail: llehmann@ecv.de

www.insights.ecv.de



Löchern versehen werden. Folglich muss vorher festgestellt werden, welche Behandlung die geeignete ist.

Nun ist entweder die Flüssigkeit, in der sich die Partikel jetzt befinden, zu analysieren oder wieder eine Oberfläche, wenn die Teilchen aus der Flüssigkeit auf einen Filter aufgebracht werden. Hierbei ist zu beachten, dass der Eintrocknungsprozess auf dem Filter so gesteuert wird, dass die nachfolgende

Analysemethode auch anwendbar ist. Zur Bestimmung der Größenverteilung müssen die Partikel einzeln liegen. Betrachtet man die Kräfte für diesen Prozess, so zeigt sich, dass kleine Partikel durch den verdunstenden

Flüssigkeitsfilm zu größeren Partikeln hingezogen werden (Abbildung 2a+b). Im Mikroskop können die kleineren Partikel dann nicht detektiert werden, wenn sie sich zwischen einem großen Partikel und der Oberfläche befinden (Abbildung 2c). Sind die Partikel teilweise verdeckt oder liegen zu nahe beieinander, so wird anstatt mehreren, ein großes Teilchen erkannt (Abbildung 2d). Ist die nachfolgend gewählte Analysemethode die Gravimetrie, so wird die Gesamtmasse der Verunreinigung bestimmt. Folglich ist es unerheblich, ob sich die Partikel einzeln oder als Agglomerate auf dem Filter befinden.

Auch Partikel, die von der Oberfläche mittels eines Verfahrens entfernt werden, das diese in ein Gas bringt, werden danach oft auf einem Filter abgeschieden, um sie untersuchen zu können. Ebenso wie für die Methoden, die eine Flüssigkeit verwenden, ist darauf zu achten, dass die Oberfläche und die Partikel nicht verändert werden. Beispielfhaft sei

hier das sogenannte Schneestrahlen genannt: Verwendet wird ein CO₂-Schneestrahler. Dieser gilt als umweltfreundlich, da das verwendete Kohlenstoffdioxid oft als Nebenprodukt in Prozessen anfällt und keine weiteren Chemikalien eingesetzt werden. Ebenso wie oben für die Ultraschallreinigung beschrieben, können aber auch hier durch die wirkenden Kräfte kleinste Löcher in der zu reinigenden Oberfläche entstehen.

- Die Gravimetrie stellt ein einfaches Abwiegen der Partikelfracht auf einem Filter dar. Um tatsächlich nur die Gesamtmasse der Verunreinigung zu bestimmen, muss vorher der Blindwert ermittelt werden. Dieser setzt sich aus der Masse des Filters, eventuell eines Halters und der Masse der Partikel zusammen, die sich auf dem sauberen Filter befinden. Die Gravimetrie liefert damit keine Aus-



a) Mikroskop

Abb. 3: Detektions- und Analysegeräte.



b) Optische Partikelzähler

Oft bereiten partikuläre Verunreinigungen direkt in Flüssigkeiten oder Gasen Probleme. Genannt seien in diesem Zusammenhang z. B. Infusionslösungen, Flow-Boxen oder Reinräume.

Bei der Bestimmung des Partikelgehalts in der Raumluft kommen Partikelfallen und Partikelzähler zum Einsatz. Partikelfallen müssen so aufgestellt werden, dass sie an repräsentativen Orten stehen und nicht besonderen Strömungsverhältnissen ausgesetzt sind, die für andere Proben nicht gelten. Nur so kann sichergestellt werden, dass in den Partikelfallen tatsächlich die Art und Anzahl der Partikel eingefangen wird, die auch im übrigen Prozess anfallen. Die eingefangenen Teilchen müssen anschließend untersucht werden.

Partikelzähler hingegen gehören zu den direkten Detektions- und Analysegeräten.

Im Folgenden werden verschiedene Detektions- und Analysemethoden vorgestellt, je nachdem, welche Eigenschaft untersucht werden soll:

sagen über die Größenverteilung und die Beschaffenheit der partikulären Verunreinigung.

- Mittels eines Mikroskops können ebenfalls Partikel auf einem Filter untersucht werden (Abbildung 3a). Hierbei können die Parameter Größe, Form und Anzahl pro Flächeneinheit bestimmt werden. Mit Einschränkungen ist auch eine Aussage über das Material möglich (z. B. metallischer Glanz oder durchsichtig im sichtbaren Wellenlängenbereich).
- Optische Partikelzähler (Abbildung 3b) analysieren Partikel in Flüssigkeiten oder Gasen. Hierbei ist zwischen Partikelzählern, die das gesamte Volumen messen und solchen, die lediglich einen Teil der Flüssigkeit bzw. des Gases untersuchen, zu unterscheiden. Im Gegensatz zu Trübungsmessern, die am Kollektiv messen und somit nur einen Trübungswert unabhängig von der Anzahl und der Größe der Teilchen ausgeben, können mittels Partikelzählern

einzelne Partikel analysiert werden. Der ausgegebene Parameter Größe entspricht dem Durchmesser eines Kreises mit zum gemessenen Partikel äquivalenter Fläche. Um eine Probe mit dem Raster-Elektronen-Mikroskop (REM) untersuchen zu können, muss sichergestellt sein, dass es nicht zu Aufladungseffekten kommt. Daher wird die Probe entsprechend präpariert. Eine Möglichkeit stellt das Aufdampfen eines dünnen Goldfilmes dar. Weiter muss die Probe so beschaffen sein, dass sie ins Vakuum des REM gebracht werden kann. Meist wird eine kombinierte REM-EDX-Analyse durchgeführt, bei der auch die entstehende Röntgenstrahlung detektiert wird. Damit kann sowohl die Größe, die Oberflächenbeschaffenheit als auch die

Elementzusammensetzung der Partikel bestimmt werden.

- Die Raman-Spektroskopie nutzt die inelastische Streuung, um Materialeigenschaften zu bestimmen. Dabei kann es zu einem Aufheizen der Probe und somit zur thermischen Zerstörung kommen. Durch das thermische Signal oder ein ebenfalls entstehendes Fluoreszenzsignal kann das eigentliche Signal überdeckt werden.

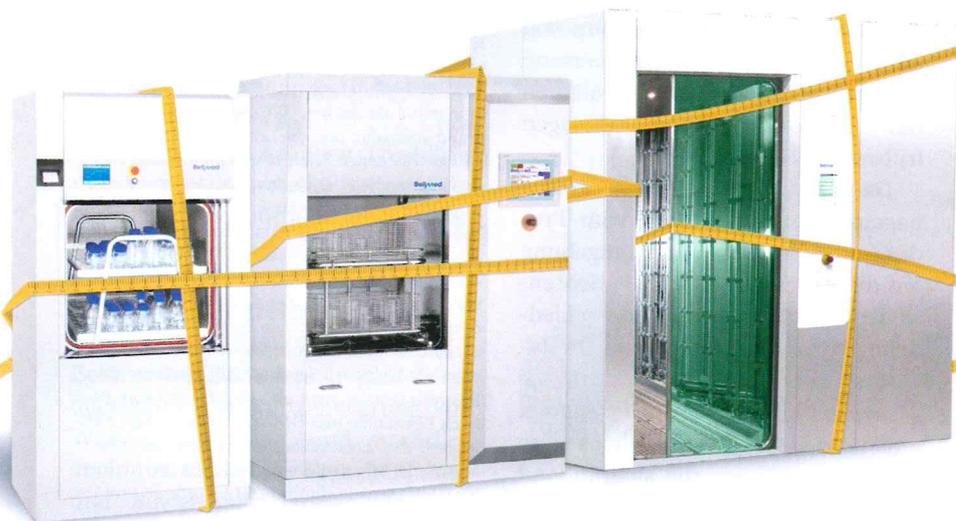
Da einige der aufgeführten Analysemethoden speziell geschultes Personal und teure Geräteinvestitionen erfordern, ist eine Abwägung sinnvoll, ob die Untersuchungen im eigenen Haus durchgeführt oder ob externe Dienstleister eingeschaltet werden sollen.

Geht es um die Festlegung von zu bestimmenden Parametern und

Grenzwerten, ist genau zu überlegen, welcher Nutzen aus der Kenntnis welches Parameters gezogen werden kann, welche Grenzwerte noch tolerierbar sind, mit welchen Methoden sie zu bestimmen sind und welche Fehlertoleranzen damit einhergehen. Unabdingbar bei jedem eingesetzten Analyseverfahren ist, dass es reproduzierbare Ergebnisse liefert. Nur so können Messungen an unterschiedlichen Proben miteinander verglichen werden.

In manchen Fällen kann es sinnvoll sein, über die eingesetzten Materialien der Bauteile nachzudenken. Betrachtet man die oben erwähnten Adhäsions- und Kohäsionskräfte, so lassen sich manche Verunreinigungen von Anfang an durch eine geeignete Wahl der Materialien vermeiden.

Maßgeschneidert auf Ihre Bedürfnisse



GMP-konforme Reinigungs- und Sterilisationsanlagen
Angepasst an Ihre Anforderungen, für höchste Sicherheit Ihrer Produkte.

Belimed
Infection Control

Gesamtlösungen für Reinigung, Desinfektion und Sterilisation in Medizin, Pharma und Labor

Belimed Deutschland: +49 8631 9896 0, Österreich: +43 3155 40699 0, Schweiz: 0848 55 88 11, www.belimed.com