

Parallele Prozess-Entwicklung und Scale-up um Faktor 300

Anwendungsbeispiel aus der pharmazeutischen Industry



Einleitung

Einleitung

In der vorliegenden Anwendung aus der pharmazeutischen Prozessentwicklung geht es darum, Prozesse aus dem 70ml-Reaktor in den 25lt. Scale zu übertragen, und zwar so effizient und reproduzierbar wie möglich. In den meisten Fällen findet ein solcher Scale-up-Schritt in verschiedenen Laboratorien in diversifizierten Anlagen statt. Dabei geht aber in der Regel viel an Information verloren, und das explizite Wissen der Entwicklungs-Chemiker kann oft nicht optimal umgesetzt werden.

Die integrierte Automatisierung von Laborreaktoren vom kleinsten Massstab bis hin zum Kilo-Batch auf ein und derselben Plattform ist enorm hilfreich. FlexyConcept von SYSTAG ermöglicht diese einzigartige Funktion. Alle Daten können per Mausklick in einem einzigen Diagramm angezeigt werden, sei es aus einem Milliliter- oder Kilogramm-Ansatz.

Die Vorteile

Die Vorteile

Drei verschiedene Reaktorsysteme (FlexyCUBE 70ml, FlexyPAT 2lt und ChemReaktor 25lt) werden auf dem gleichen PC mit derselben Applikationssoftware FlexySys betrieben.

Vorteil #1: Minimal benötigtes Training und gleichzeitig maximale Akzeptanz.

Über eine vernetzte Remote-Station können die Systeme auch jederzeit vom Büroarbeitsplatz aus überwacht und betrieben werden.

Vorteil #2: Erhöhte Sicherheit und maximaler Bedienkomfort.

Dank dieser einzigartigen Kombination von Prozessforschung, Prozessentwicklung und Scale-up kann der Prozessingenieur die komplette Synthese und den Scale-up des gesamten Prozesses auf der gleichen Anlage realisieren. Die nahtlose Datenerfassung aus den verschiedenen Reaktionsgrößen lässt sich einfach und schnell miteinander vergleichen. Automatisierungsschritte oder komplette Rezepte können per Drag & Drop zwischen den einzelnen Reaktoren ausgetauscht werden.

Vorteil #3: Effiziente Platznutzung und grösstmöglicher Durchsatz der einzelnen Bearbeitungsschritte.



Chart 1: FlexyCUBE - Parallel Synthesis Workstation

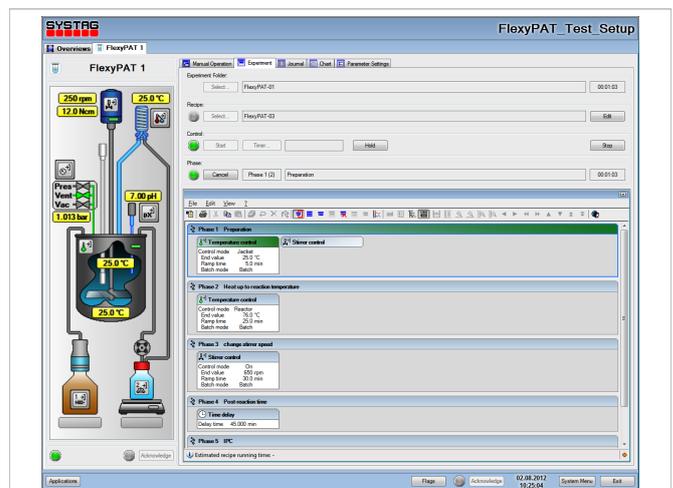


Chart 2: User interface

Screening von 70-250ml

FlexyCUBE-2 für das Screening

Reaktorsystem mit 2 (bis max. 6) Reaktorgefäßen

Spezifikation Reaktor:

- Volumen: 70ml and 250ml
- Material: Glas
- Temperatur-Bereich: -80 ... 280°C

Automatisierte Funktionen:

- 2 parallele Dosierungen
- Rührer Steuerung 50-700 Upm
- Temperatur-Regelung nach TJ / TR
- pH – Messung & -Regelung

Vorteil:

Effiziente Prozessentwicklung durch Parallelbetrieb von zwei oder mehr Reaktoren.

Hohe Reproduzierbarkeit dank Rezeptursteuerung.



Chart 3: FlexyLab Parallel Workstation mit 2 Reaktoren

Die Anwendung

Die beiden FlexyCUBE (Parallel Synthesis Workstation) mit unterschiedlichen Reaktorgrößen von 70ml bis 400ml werden als multifunktionales Instrument für die Prozessforschung (Route-scouting) sowie für die Prozessentwicklung eingesetzt. Dank der Einfachheit der Bedienung und der Robustheit der Komponenten werden die Geräte bereits in einem sehr frühen Stadium des Entwicklungszyklus eingesetzt. Auf Grund der vollautomatischen Steuerung können bereits bei minimalem Volumen wichtige Erkenntnisse für den nächsten Scale-up-Schritt gewonnen werden.

Das System ist natürlich auch prädestiniert für die Bearbeitung von Testplänen (DoE) mit bis zu 6 Reaktoren im Einzelbetrieb. Die hohe Reproduzierbarkeit und die vollständige Datenerfassung ermöglichen schnell und einfach aussagekräftige Grafiken zu erstellen. Dies führt letztlich zu einer geringeren Anzahl an Experimenten und robusteren Prozessen.

Die integrierte Online- und Off-line-Trends machen es einfach, die verschiedenen Experimente des 70ml-Reaktors sowie die aus dem 25lt-Reaktor zu vergleichen.

Zusätzlich hat jede Reaktoreinheit 2 einzelne, gravimetrische Dosierungen. Diese Dosierungen können selbstverständlich auch temperaturkontrolliert programmiert werden. Unterschiedliche Dosierprofile sind genau so möglich wie die Zugabe von gerührten Vorlagen, oder vortemperierte Lösungen. Durch die flexible Konstellation lassen sich Reaktoren auch mittels Flüssigkeitstransfer kaskadieren. Die Dosierungen können wahlweise auch als einseitige, oder 2-seitige pH-Regelung verwendet werden.



Chart 4: Trend overlay von verschiedenen Experimenten

Scale-Up um Faktor 20

FlexyPAT-1 für den 1. Scale-Up Schritt

Spezifikation Reaktor:

- Volumen: 2000 ml
- Material: Glas, Dreifach-Mantel, evakuiert
- Temperatur-Bereich: -60 ... 250°C

Automatisierte Funktionen:

- 2 parallele Dosierungen, optional auch verwendbar für den ChemReactor
- Drehzahl-Steuerung: 10-200 rpm
- Temperatur-Regelung nach TJ / TR
- pH-Messung und -Regelung
- Druckmessung
- Druck- / Vakuum- und Entlüftungs-Regelung



Chart 5: FlexyPAT - automatisierter Labor-Reaktor

Die Anwendung

Nach der Optimierung der Prozessparameter mit FlexyCUBE kann ein Scale-up um Faktor 20 durchgeführt werden.

In dieser Volumendimension richtet sich die Aufmerksamkeit nun auf die physikalischen Aspekte, insbesondere während des Aufarbeitungsprozesses.

Ob Phasentrennung im Rahmen von Extraktionen oder Optimierung von Kristallisationen, die Kombination mit Online-Analyse-Technologien wie FTIR- oder Partikelgrößenverteilung bieten einen fundierten und umfassenden Einblick in den Prozessablauf.

Mit konventioneller Studie, ohne die Unterstützung von FlexyPAT, wäre der Betrieb wesentlich zeitaufwendiger und die Datenanalyse und -Auswertung um ein Vielfaches komplexer.

Darüber hinaus wäre die ständige Anwesenheit von Laborpersonal erforderlich, um eine manuelle Dosierung durchzuführen und detailliert zu protokollieren. Die Korrelation zwischen Temperatur, Konzentration, Dosierung und pH-Wert wäre ohne konsistente Laborautomatisierung und Datenerfassung ebenfalls nur begrenzt möglich.

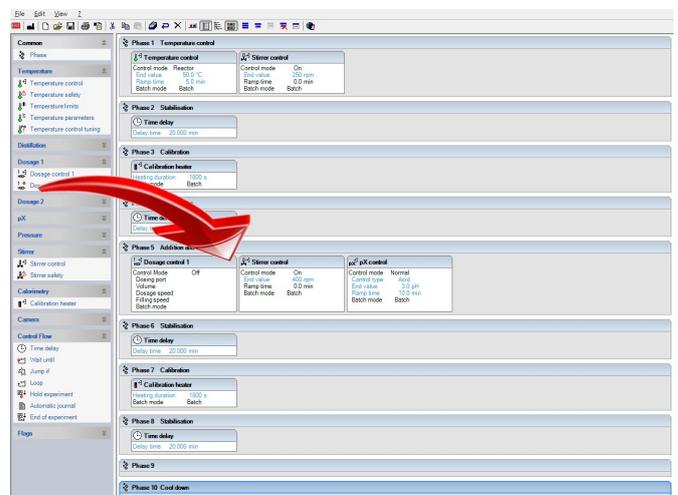


Chart 6: Drag & Drop Rezept-Editor

Kilo-Lab

Automatisierter ChemReactor

Spezifikation Reaktor:

- Total Volumen: 25 Liter
- Nominal Volumen: 15 Liter
- TR-Bereich: -100/+200°C
- TJ-Bereich: -200/+200°C
- Reaktor Material innen: Hastelloy C22
- Deckel: Borsilikat Glas 3.3
- Druckbereich: -1/+0.5 bar
- Sicherheit: Ex II 2G T4 (Zone 1)

Automatisierte Funktionen:

- 2 parallele Dosierungen, optional nutzbar für FlexyPAT
- Drehzahl-Steuerung: max 2000 Upm
- Temperatur-Regelung: TJ / TR
- pH-Messung und -Regelung
- Druckmessung
- Druck- / Vakuum- und Entlüftungs-Regelung



Chart 7: ChemReactor 25lt

Die Anwendung

Kundenspezifische Lösung

Zwei unabhängige Kühlspiralen sind in den Reaktorboden eingepasst. Dies ermöglicht das Heizen / Kühlen mittels Wärmeträgeröl über einen Thermostat, sowie zusätzlich eine kostengünstige und schnelle Kühlung in den Tieftemperaturbereich durch die zweite Kühlspirale mit flüssigem Stickstoff (verdampft).

Die Steuerung ist komplett automatisiert und erfordert keine manuelle Eingriffe.

Das Regelverhalten ist hervorragend und erlaubt Rampengeschwindigkeiten bis zu 10K / min.

Anwendung

Ein weiterer Scale-up-Schritt um Faktor 10 bestätigt die Robustheit und die Qualität des Prozesses, auf dem Weg zur Produktion.

Die Anlage kann als multifunktionale Produktionsanlage für kleine Wirkstoffmengen eingesetzt werden. Die Glasaufbauten ermöglichen das Arbeiten am Rückfluss genau so, wie das anschließende Abdestillieren von Lösesmittel. Nach einer etwaigen Kristallisation des End-Produkts im Reaktionsgefäß, kann die Suspension zur Filtration in einen Büchi-Saugfilter überführt werden.

Vorteile dieser Anwendung

- Universelles Steuerungskonzept vom Labor bis zur Pilotierung
- Austauschbarkeit von Rezepten
- Automatische Datenerfassung und Protokollierung
- cGMP / CFR 21Part11-konforme Qualifikation möglich

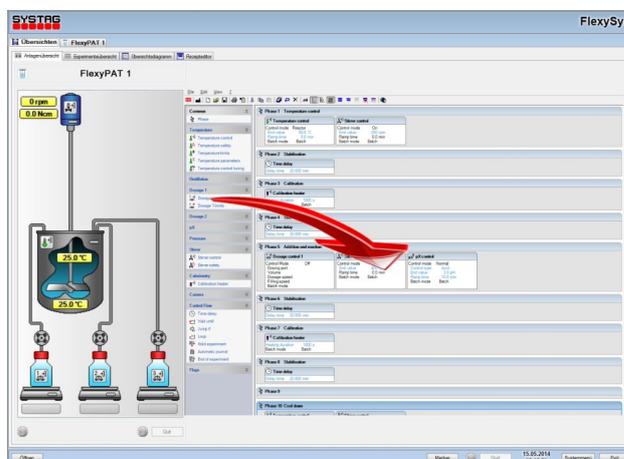


Chart 4: User interface