

# Effiziente Verfahrensoptimierung

Erhöhter Kostendruck, kürzere Entwicklungszeiten und ein Mangel an qualifiziertem Personal verlangen nach konzeptionellen Lösungen bei der Entwicklung bestehender oder neuer Prozesse. Um so wichtiger ist es, dass die verwendeten Tools hierfür den unterschiedlichsten Bedürfnissen im synthetischen Entwicklungslabor gewachsen sind. Aus dem Trend der parallelen Prozessentwicklung in Multi-Reaktor-Systemen ist ein Standardverfahren zur routinemässigen Prozess-Entwicklung und Optimierung hervorgegangen.

Text: **MIKE MANDLEHR<sup>1</sup>**



Ein Standardverfahren für die Produktion eines pharmazeutischen Zwischenproduktes spaltet bei der Reaktion ein Gas – in diesem Fall CO<sub>2</sub> – ab. Mittels statistischer Versuchsplanung möchte man den optimalen Prozess hinsichtlich Ökonomie und Sicherheit eruiieren. Die Optimierung soll nach den Untersuchungen im 250 ml Reaktor direkt in der Produktionsanlage fortgeführt werden.

Um dieser Aufgabenstellung gerecht zu werden, müssen bereits auf der Stufe des Entwicklungsreaktors wichtige Scale-up Faktoren untersucht und berücksichtigt werden. Anforderungen an die Reaktorbauform, die Rühreffizienz und die aus der Reaktion resultierende Gasentwicklung sind ebenso wichtig, wie temperaturkontrollierte Dosierungen (Akkumulation) und lückenlose Datenerfassung und Protokollierung. Letzteres mag als Anforderung an ein automatisiertes Reaktorsystem selbstverständlich erscheinen. Bei Durchführung der Optimierungs-Versuche in bis zu 6 parallel, oft unbeaufsichtigt und nicht selten über Nacht betriebe-

nen Reaktoreinheiten, stellen sich jedoch nicht alltägliche Anforderungen an die Datenerfassung und -verarbeitung.

Die erfolgreiche Anwendung von statistischer Versuchsplanung verlangt zwingend ein System welches eine hohe Reproduzierbarkeit garantiert, personenunabhängige Resultate generiert und nicht selten sogar abteilungsübergreifend eingesetzt werden kann. Gleichzeitig darf aber die Sicherheit im Labor nicht vernachlässigt werden. Die unterbrechungsfreie Überwachung und alle automatischen Sicherheitsfunktionen müssen individuell konfigurierbar sein.

## On-line Gasmessung

Die statistische Versuchsplanung hat eine Vorgabe von 16 durchzuführenden Experimenten ergeben. In einer Standard FlexyLab Einheit mit 4 Reaktoren, jede mit 2 unabhängigen Dosiereinheiten und individueller Temperaturregelung, werden diese vorgeschlagenen Experimente durchgeführt. Um ein möglichst hohes Mass an Zeitersparnis zu realisieren hat man die eigentliche Reaktion jeweils problemlos über Nacht durchgeführt. Dazu müssen selbstverständlich sämtliche Zugaben gravimetrisch geregelt und vor allem tempe-

raturkontrolliert durchgeführt werden können.

Ein spezielles Augenmerk galt der CO<sub>2</sub>-Gasentwicklung in Abhängigkeit der verschiedenen Prozessvariablen (Temperatur, Dosiergeschwindigkeit, Rührerdrehzahl usw.).

Ohne jeglichen Umbau der Standard FlexyLab Apparatur konnte die Gasmessung zuverlässig realisiert werden. Dazu wurde einfach das entstandene Prozessgas mittels eines leichten Stickstoffflusses über eine NaOH-Lösung geleitet. Diese wiederum stand auf einer integrierten Wägeplattformen. Auf Grund der gravimetrischen Auswertung des vorhandenen Waagensignals konnte das, in der NaOH-Lösung absorbierte, CO<sub>2</sub> kontinuierlich und on-line gemessen und registriert werden. Schnell konnten so Rückschlüsse auf das Verhalten des Prozesses in Abhängigkeit der entscheidenden Parameter getroffen werden.

**Parallel aber dennoch autonom kann FlexyLab wahlweise mit 2, 4, 6 oder mehr Reaktoren betrieben werden.**



<sup>1</sup> Mike Mandlehr ist International Marketing-Manager bei der SYSTAG AG, CH-8803 Rüslikon

### Das Kilolabor überspringen

Da die permanente und zuverlässige Messung des entstehenden Prozessgases mittels der Zugabegeschwindigkeit, hinsichtlich Ökonomie und Sicherheit geregelt werden konnte, waren Aussagen zur Optimumsfindung schnell und mit minimalem Aufwand zu treffen.

Dank der Prozessnahen Entwicklungsapparatur konnten die Scale-up Faktoren bereits in einem sehr frühen Stadium der Entwicklung ermittelt und optimiert werden. So konnte der Schritt ins Kilolabor übersprungen und die mit FlexyLab gewonnenen Erkenntnisse konnten direkt in der Produktion umgesetzt werden. Dies reduzierte den Zeit- und Kosten-Aufwand erheblich.

### Zu FlexyLab

Das kurze Zeit nach der Markteinführung zum Standard avancierte

Entwicklungs-Tool FlexyLab verbessert Effizienz und Reproduzierbarkeit in der Entwicklung – unabhängig ob in der Verfahrensforschung, Verfahrensentwicklung oder Verfahrensoptimierung. Mehrere parallele, leicht variierende Experimente können mit optimaler Reproduzierbarkeit durchgeführt werden. Aber auch ganz unterschiedliche Projekte können zeitgleich bearbeitet werden, denn die modulare Bauweise von FlexyLab lässt eine kostengünstige Konfiguration jedes einzelnen Reaktors auf individuelle Prozesse zu. Auf ein einfaches Handling wurde bei der Entwicklung von Flexy-Lab besonders geachtet.

FlexyLab kann von der Screening-Phase im kleinen 100ml Glas-Reaktor, zur qualitativen und quantitativen Optimierung mit typischerweise 250ml, bis hin zu ersten Scale-up-Studien im 400ml Reaktor, mit

oder ohne kalorimetrischer Messung eingesetzt werden.

Jede Reaktoreinheit verfügt über eine individuelle Steuerung, welche jeweils unabhängig konfiguriert und gestartet werden kann. Selbstverständlich bietet dieses kompakte High-Tech-System auch eine lückenlose Aufzeichnung aller Rohdaten, eine übersichtliche Trendgraphik sowie die Auswertungs-Software «SysGraph».



*SYSTAG, System Technik AG  
Bahnhofstrasse 76  
CH-8803 Rüschlikon  
Tel.: ++41 (0)1 724 00 09  
email: [infos@systag.ch](mailto:infos@systag.ch)  
[www.systag.ch](http://www.systag.ch)*

**ACHEMA, Frankfurt  
(Halle 6.1 Stand G9-G10)**