

## › Bestimmung der metastabilen Zone

# Effiziente Syntheseentwicklung

Effiziente Syntheseentwicklung, kombiniert mit lückenloser Protokollierung und Rückverfolgbarkeit der Daten stehen vermehrt im Fokus der alltäglichen Laborarbeiten. Um all diesen komplexen Anforderungen erfolgreich zu begegnen, bietet Systag konzeptionelle und applikationsorientierte Laborautomationslösungen rund um die Verfahrensoptimierung an.

Eine effiziente Verfahrensforschung und -entwicklung sind heutzutage, speziell für Custom Manufacturer und API Hersteller, mehr denn je ein absolutes Muss. Neue Produkte oder Verfahren müssen immer schneller zur Marktreife gebracht werden. Entwicklungsabteilungen leiden unter Ressourcenknappheit und das zur Verfügung stehende Personal ist sehr oft mit administrativen Tätigkeiten ausgelastet.

Da ist es nicht weiter verwunderlich, dass in vielen Fällen oft keine Zeit für eine seriöse Verfahrensentwicklung vorhanden ist, oder bei den nötigen sicherheitsrelevanten Untersuchungen gespart wird. Gleichzeitig steigt aber der Druck hinsichtlich Protokollierung schon weit hinein in die frühe Verfahrensforschung. Dies wiederum führt dazu, dass neue Prozesse ohne weitergehende Untersuchung den Scale-up durchlaufen und anschließend bei der Produktion sehr oft zu unerwarteten Problemen führen. Ausfallzeiten und teure sowie zeitintensive Scale-down Massnahmen werden nötig.

### Gute Nutzung der Ressourcen

Um all dem erfolgreich entgegen zu wirken, unterstützt eine konzeptionelle Laborautomation die Chemiker schon in einer sehr frühen Phase der Entwicklung. Einerseits werden zeitraubende Routine-Arbeiten wie Dosieren, Temperieren oder andere Regelaufgaben einem automatisierten Laborreaktor überlassen, und gleichzeitig, dank durchgängiger Datenerfassung und -visualisierung, sind komplexe Zusammenhänge bereits in einem sehr frühen Stadium der Entwicklung erkennbar. Die knappen, personellen Ressourcen können wieder für wichtigere Aufgaben eingesetzt werden.



Das FlexyCube-Parallelreaktorsystem.

Im Folgenden wird die Anwendung von FlexyCube bei der parallelen Prozessentwicklung, an Hand eines Applikationsbeispiels, nämlich der «Bestimmung der metastabilen Zone (MSZ) eines Produkt-Lösungsmittelgemisches» aufgezeigt.

### Zielsetzung

Als Zielsetzung stand im Fokus, die erfolgreiche Effizienzsteigerung der Laborarbeiten bei der allgemeinen Prozessentwicklung für Forschungs- und Entwicklungszwecke, sowie im Speziellen bei Arbeiten im Bereich «Established Parameter Ranges» (EPR). Zur Bestimmung und Interpretation der metastabilen Zone eines Produkt-Lösungsmittelgemisches sind reproduzierbare, personenunabhängige und lückenlos dokumentierte Versuchsreihen notwendig.

### Bestimmung der MSZ

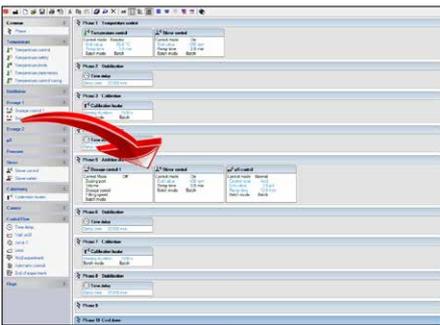
Bei Kristallisationen sind die Kenntnisse über die metastabile Zone enorm hilfreich

für einen erfolgreichen Scale-up, und dienen gleichzeitig als Basis für ein robustes Verfahren. Befindet man sich im übersättigten Bereich der Produktkonzentration, riskiert man eine spontane Kristallisation, verbunden mit erheblichen Problemen wie zum Beispiel Ausbeuteverlust.

Zur Bestimmung der metastabilen Zone eines Produkt-Lösungsmittelgemisches, im vorliegenden Fall Isopropylacetat (IPAC) als Lösemittel, müssen mehrere exakte Heiz-/Kühlzyklen über einen bestimmten Temperaturbereich, bei unterschiedlichen Konzentrationen, durchgeführt werden. Genaue Temperaturrampen sowie das kontinuierliche Dosieren von Flüssigkeiten spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Zeitgleich wird mittels On-Line-Analytik (Trübungsmessung, Partikelmessung) die Löslichkeit und der Kristallisationspunkt automatisiert bestimmt. Dadurch entfällt auch die periodische Probenentnahme, was zur Vereinfachung im Ablauf führt und gleichzeitig mit einer Effizienzsteigerung einhergeht.

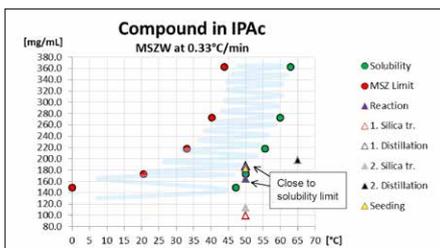
## Integrierte Dosierungen

Mittels des integrierten und intuitiv zu bedienenden Drag & Drop-Rezepteditors kann ein Verfahren erstellt werden, um die definierten Temperaturprofile nacheinander zu durchlaufen. Zwischen den einzelnen Heiz-/Kühlzyklen ermöglichen die integrierten Dosierungen, auch ohne Anwesenheit des Laborpersonals, eine nach Rezeptursteuerung automatisierte und somit auch reproduzierbare Zugabe von vordefinierten Chemikalien/Lösemitelmengen. Falls nötig, können die Zugaben auch temperaturkontrolliert erfolgen. Eine optional implementierte Trübungsmessung ermittelt exakt den Klar- und Trübungspunkt, in Abhängigkeit der jeweils vorhandenen Produktkonzentration und der aktuellen Produkttemperatur.



Drag & Drop Rezepteditor.

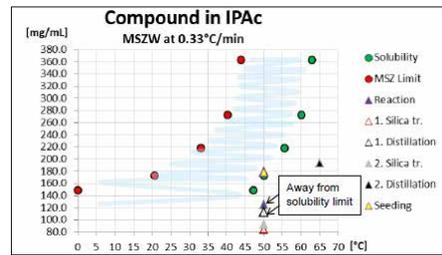
Auf Grund der gemessenen Daten entstehen zwei Kurven, welche die metastabile Zone des Produkt-Lösungsmittelgemisches beschreiben. Im aktuellen Beispiel konnte sofort erkannt werden, dass bei der Destillation im Prozessverlauf durch Aufkonzentration der Grenzbereich der metastabilen Zone leicht erreicht werden könnte.



Originalverfahren ...

Mit einem angepassten Verfahren (Reaktionsführung) wurde in diesem Fall dem Risiko einer spontanen Kristallisation, und

sämtlichen daraus resultierenden Problemen, entgegengewirkt.



... und optimiertes Verfahren.

Zur Bestimmung der metastabilen Zone stand ein FlexyCube mit zwei Reaktoreinheiten mit einem Reaktionsvolumen von 250 ml zur Verfügung. Das Parallelreaktor-System lässt einen Ausbau bis maximal sechs Reaktoren mit unterschiedlichen Reaktorvolumina (70 ml / 100 ml / 250 ml / 400 ml) zu. Der robuste Sulfierkolben-ähnliche, einwandige Reaktor ist einfach in der Anwendung, leicht zu öffnen, einfach zu wechseln und leicht zu reinigen.

Des Weiteren verfügt jede Reaktoreinheit über zwei individuelle, gravimetrische Dosierungen. Für die allgemeine Prozessentwicklung können die Dosierungen auch temperaturkontrolliert programmiert werden. Unterschiedliche Dosierleitungen erlauben ein breites Einsatzgebiet, mitunter auch Dosierungen von gerührten Suspensionen, oder vortemperierten Lösungen. Zum Kaskadieren von Reaktoren ist selbst ein Flüssigkeitstransfer von Reaktor zu Reaktor möglich. Optional kann mit einer pH-Messung oder gar einseitiger pH-Regelung, basierend auf einer der vorhandenen Dosierungen, erweitert werden.

Die effiziente Durchmischung der Reaktionslösung wird durch den drehfreudigen Rührmotor mit verschiedenen Rührwellenoptionen erzielt. Eine wartungsarme und absolut dichtende Rührwellendurchführung ermöglicht selbst Destillationen unter Vakuum.

## Fazit: Akkurat und unabhängig

Die Ermittlung der Daten und die Versuchsführung mit Hilfe von zwei FlexyCube Reaktoreinheiten im Volumen von 250 ml / resp. 400 ml ergab sich als sehr einfach. Die Datenerfassung mittels einer Trübungssonde (Solvias/Trb8300), online und direkt in derselben Grafik wie Tempe-

ratur, Dosierung, Drehzahl etc. dargestellt, vereinfacht die Auswertung und Interpretation der Daten. Für das Ermitteln sämtlicher Daten wurden drei Versuche benötigt, mit einer ungefähren Experimentdauer von jeweils 24 Stunden. Das Erstellen des Rezeptes erfordert etwa 30 Minuten und steht bei dieser Versuchsführung in sehr günstigem Verhältnis. Die konzeptionelle Laborautomationslösung mit integrierten Sicherheitsüberwachungen und kundenspezifischem Alarm-Management erlaubt ferner den unbeaufsichtigten Betrieb rund um die Uhr.

Mit einer konventionellen Versuchsführung, ohne die Unterstützung von FlexyCube, wäre ein wesentlich erhöhter Zeitaufwand nötig, und eine Datenanalyse und Auswertung um ein vielfaches komplexer. Zudem müsste eine stetige Präsenz des Laborpersonals gegeben sein, um die manuellen Dosierungen durchzuführen und detailliert zu protokollieren. Die Korrelationen zwischen Temperatur, Konzentration und Trübung zu erkennen, ohne durchgängige Laborautomation und Datenerfassung wäre ebenfalls nur bedingt möglich. Die benötigte Zeit, um gleichwertige und aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, ohne den Einsatz von FlexyCube, wäre im vorliegenden Fall etwa doppelt so hoch. Zusätzlich wird das Auswerten der Daten auf Grund der automatischen Datenaufzeichnung stark vereinfacht.

Die Kombination Laborautomation und On-Line-Analytik bringt klare Vorteile und steigert die Effizienz im Labor erheblich, vor allem bei zeitaufwändigen Arbeiten, jedoch ohne den Faktor der Sicherheit zu vernachlässigen. Mit automatisierten Reaktoren wie FlexyCube können parallel laufende Experimente akkurat und unabhängig vom jeweiligen Operator reproduziert werden. Konsequenterweise umgesetzt führt dies automatisch zu Qualitätsverbesserungen und Zeitgewinn, wodurch mittelfristig Kosteneinsparungen realisiert werden.

### Kontakt

Systag System Technik AG  
Bahnhofstrasse 76  
CH-8803 Rüslikon  
Telefon +41 (0)44 704 54 54  
infos@systag.ch  
www.systag.ch