

Containment-gerechtes Pulverhandling

Sichere und effiziente Herstellung von APIs

Die Herstellung von APIs (Active Pharmaceutical Ingredient) in einem chemischen Prozess besteht aus der Synthese organischer Verbindungen durch die Reaktion von Rohstoffen in einem Batch- oder kontinuierlichen Reaktorsystem. Diese Verbindungen müssen von den Lösungsmitteln abgetrennt werden. Manchmal liegen sie in flüssiger Form vor, meistens jedoch werden sie als Feststoff aus dem Reaktionsmedium isoliert. De Dietrich stellt verschiedene Anlagen zum vollständigen Entleeren von Behältern mit ihren Vor- und Nachteilen für die Handhabung von Pulvern bei der Herstellung von API vor.

Als Reaktant oder Endprodukt müssen hochkonzentrierte Pulver vor dem Wiegen und Verpacken mit Sorgfalt gehandhabt werden. Produktions- und Transfersysteme müssen Kreuzkontaminationen sowie Verunreinigung vermeiden. Darüber hinaus sind die HPAPI (High Potent API) häufig giftig und erfordern einen zuverlässigen Schutz des Bedieners, während sie gleichzeitig für den Bediener einfach handzuhaben sein sollen. Das bedeutet, dass die Produkte in einem wirtschaftlich tragfähigen Produktionssystem vollständig isoliert werden müssen, ohne dass es zu einer Kontamination der Chargen oder zu Sicherheitsbedenken kommt.

Dazu muss stets ein bestmöglicher Kompromiss gefunden werden. In einer ersten Analyse des Projekts muss die Produktgewinnung die obligatorischen vier „C's“ Bedingungen des Pulverhandlings erfüllen:

- **„Complete“** (vollständig): Das gesamte Produkt soll gewonnen werden, um die Produktionsausbeute maximal zu halten. Dadurch wird gleichzeitig die Reinigung erleichtert und eine Kreuzkontamination der Chargen vermieden;
- **„Convenient“** (angenehm): Für den Bediener ist gute Zugänglichkeit und einfache Bedienung zu gewährleisten;
- **„Contained“** (eingeschlossen): Sowohl zum Schutz des Bedieners als auch zur Vermeidung einer Kontamination von außen läuft der Prozess vom Bediener abgeschottet in einem definierten Raum ab.
- **„Cost-efficient“** (kosteneffizient): Errichtung einer rentablen Produktionsanlage, unter Berücksichtigung sowohl der Investitionen als auch der Produktionsausbeute.



Keywords

- **Active Pharmaceutical Ingredient**
- **Containment**
- **Pulverhandling**

Die erforderliche Güte des Containments hängt von der Toxizität der Verbindung ab, und die wirtschaftlichen Auswirkungen hängen vom Mehrwert des jeweiligen Produkts ab. Aus diesem Grund muss das Anlagenkonzept sorgfältig ausgewählt werden und dabei die Flexibilität des Systems berücksichtigen.

In diesem Artikel werden wir die verschiedenen Anlagen zur Erreichung dieser vollständigen Produktgewinnung mit ihren Vor- und Nachteilen für die Handhabung von Feststoffen bei der Herstellung von API vorstellen.

Separate Geräte oder der integrierte Filtertrockner?

Die Trocknung auf eine niedrige relative Luftfeuchtigkeit ist oft der Engpass in der Produktion. Um ein sehr trockenes Produkt mit einer relativen Luftfeuchtigkeit von bis zu 0.1 % zu erhalten, wird ein geeigneter Trockner benötigt. Für eine schnelle und effiziente Trocknung, bei der die Moleküle vor hohen Temperaturen geschützt werden sollen, empfiehlt sich die Trocknung unter Vakuum. Um hier effizient vorzugehen, muss der Feststoff vor dem Trocknen von der Flüssigkeit bis auf eine Restfeuchte getrennt werden. Dafür benötigen Sie entweder zwei Anlagen oder ein „All-in-One-Gerät“, welches die zwei Prozesse integrieren kann. Die Anschaffung von zwei Anlagen für Trennung und Trocknung kann mehr Flexibilität und höhere Produktivität bieten. Bei hohem Durch-



Durch das Nutzen der Handschuhkästen kann auf eine umfangreichere persönliche Schutzausrüstung (PSA) verzichtet werden, was die Arbeit des Bedienpersonals erleichtert.

satz kann man sogar verschiedene Trockner aus demselben Abscheider beschicken. Allerdings geschieht dies üblicherweise auf Kosten des Produkt- und Bediener-schutzes, bzw. wird der Aufwand, den Schutz aufrechtzuerhalten, durch zusätzliche Transferwege deutlich erhöht. Auch erhöht sich der Platzbedarf und der potenzielle Produktverlust. Es ist somit kompliziert und aufwendig, die vier „C's“ der Pulverhandlung zu erfüllen.

Wenn man einen hohen Grad an Sicherheit beim Pulverhandling benötigt, ist es bequemer, eine „All-in-One“-Lösung zu verwenden. Die Lösung für die Trocknung ist ein Filtertrockner, im englischen Agitated Nutsche Filter Dryer (ANFD) genannt. Dieser Anlagentyp bietet die Möglichkeit, im selben Behälter zuerst eine Filtration, anschließend eine Kuchenwäsche und schließlich eine Vakuumtrocknung durchzuführen. Unter Berücksichtigung der vier „C's“ sind Filtertrockner die beste Lösung, um eine vollständige, bedienerfreundliche, geschlossene und kosteneffiziente Feststoffgewinnung zu erreichen.

Glove Box als Seitenaustrag

Für die pharmazeutische Industrie und für gefährliche oder reine Produkte, die nach

GMP-Richtlinien hergestellt werden, ist die Erhaltung der Produktreinheit und das Vermeiden von Fremd- und Kreuzkontaminationen mit einer weiten Öffnung des Trocknerbehälters und dem Schieben mit einem Abstreifer nicht vereinbar. Diese Lösung ist sicherlich die beste für eine vollständige und kostengünstige Entleerung, entspricht aber nicht den Containment-Anforderungen in der modernen Produktion. Daher werden für die Entleerung spezielle Technologien benötigt.

Das Anbringen einer Glove Box an der Seitenaustragsöffnung ist ein gängiges Mittel, um das restliche Produkt geschützt aus dem Behälter zu holen, nachdem der Rührer das meiste Produkt automatisiert ausgetragen hat. Direkt unterhalb der Glove Box kann nachfolgend eine Abfüllung vorgesehen werden – bei Höhenproblemen kann zudem eine Powder Pump zwischengeschaltet werden, um das Produkt in eine Abfüllung oberhalb oder neben der Glove Box zu leiten. Durch geeignete innovative Konstruktionsmerkmale wie z.B. einer Sauglanze oder eines Glove Box Kratzers mit Bajonett-/oder Teleskop Verschluss-technik ist diese Technologie auch ausreichend bequem für den Bediener. CIP-Installationen verhindern zusätzlich eine Kreuzkontamination.

Bei großen Behältern mit nur einer Zugangsöffnung können die Glove Box-Kratzer nicht die gesamte Oberfläche des Mediums erreichen. Ein Anlagenkonzept mit zwei gegenüberliegenden Glove Boxen kann eine Lösung sein, um die Filteroberfläche vollständig abzudecken, allerdings oftmals zu inakzeptablen Mehrkosten.

Automatisches Entleerungssystem

Für größere Behälter, dies betrifft in der Regel Apparate mit Filterflächen größer als 2 m², sind automatische Entleerungssysteme meist die bessere Lösung, um getrocknetes Pulver vollständig, gesichert in geschlossener Form („contained“), bedienerfreundlich und auch kostengünstig auszutragen. Ein gängiger Ansatz ist die Verwendung von Luft (oder Stickstoff für ATEX-Konformität gegen Oxidation), um das Produkt über das Seitenaustragsventil auszutreiben. Während das Rührwerk den größten Teil des Pulvers über das Seitenaustragsventil austrägt, besteht die Hauptschwierigkeit in der Gewinnung der Restschicht: Das Pulver, wel-



Die kleine Düsen auf dem Gas Knife-Rührflügel blasen das Pulver zum Seitenaustragsventil, so dass der Behälter schnell und vollständig, mit einer Entladungseffizienz von bis zu 99 % entleert wird.

ches, manchmal verklumpt, im Zwischenraum zwischen dem Filtermedium und der Unterkante der Rührerblätter am Ende des Hauptaustrags liegen bleibt. Dieser Zwischenraum dient als Sicherheitsabstand, um eine Beschädigung des Filtermediums durch den Rührer zu verhindern, wenn dieser in der untersten Position dreht.

Das Gas Knife, das von De Dietrich Process Systems angeboten wird, kann den kompletten Austrag inklusive Restschicht automatisieren. Kleine Düsen befinden sich auf dem Rührflügel, um gezielt Gas auf die Restschicht zu blasen und so das Pulver auf kurzem Weg in das Seitenaustragsventil zu befördern. Da das Pulver durch diesen direkten Abzug nicht überall in den Behälter verteilt wird, ist diese automatische Entladung schnell und erreicht eine produktabhängige Effizienz von bis zu 99 %. Darüber hinaus kann das Gas Knife zur Reinigung von Filterboden und Ventilsitz und zum besseren Mischen der Feststoffe verwendet werden. Es verkürzt zudem die Trocknungszeit, indem über das Einblasen von trockenem/ heißen Stickstoff die letzten Lösungsmittelreste effizient entfernt werden. Dadurch kann die Ausbeute der Produktion erheblich gesteigert werden. Im Gegensatz zur Glovebox müssen die Betriebsparameter an das jeweilige Produkt vorgängig angepasst werden.

Integration in die Gesamtanlage

Die Integration der Anlage in eine Produktion und ein Prozessmanagementsystem ist ein wesentlicher Faktor für die Effizienz. Hier kann beispielsweise eine Abpackstation oder die Integration eines CIP- oder Dosiersystems in die Automatisierung Vorteile bringen.

De Dietrich Process Systeme ist Experte für die Entwicklung solcher Komplettlösungen. Dabei wird stets die individuell beste Lösung für die Produkte und die Produktion gefunden. Der Anlagenbauer bietet in seinem neuen ATEX-konformen Tech Lab, das sich auf Pulvertrocknungs- und Pulverhandling-Lösungen für die chemische und pharmazeutische Industrie spezialisiert hat, eine umfangreiche Beratung und Testmöglichkeiten.



Die Autoren

Eric Naudin,
Produktmanager,
De Dietrich Process Systems



Jens Haverbeck,
Product Sales Manager
Filtration/Drying & Powder Handling,
De Dietrich Process Systems AG

Wiley Online Library



De Dietrich Process Systems
info.fd@dedietrich.com · www.dedietrich.com/de