

Chimia 54 (2000) 734–737
© Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
ISSN 0009–4293

Primat der Chemie – Produktion in Mehrzweck-Batch-Anlagen

Bernhard O. Zweifel*

The First Priority of Chemistry – Production in Multipurpose Batch Plants

Abstract: Multipurpose batch technology suits the thermodynamic prejudice of the organic chemist's understanding of chemical processes when he is faced with the challenge of scale-up. He is convinced that the kinetic aspects of the process can be mastered with a standardized approach. This concept allows the development of a scaleable process with reasonable effort to the point that makes the production of the first few kilograms of a new chemical entity feasible. This aspect is of paramount importance in the production of pharmaceutical fine chemicals when availability of the required amounts for clinical trials is the key factor to success. Furthermore such a process usually makes commercial production of ton quantities economical with acceptable costs.

The number of available process technologies for the production of organic fine chemicals in ton quantities is limited. The driving factors are not only the time and resources needed for process development but also future production costs. Any cost savings in future production must give an acceptable return on the investment of process development. A multi-step synthesis requires a range of diverse production technologies with differences in yield over time and volume. Development of continuous processes in dedicated plants is rarely an alternative to batch technology. Furthermore at the time when process development for a dedicated plant should start, reliable information on required future quantities is not available.

Objective of any process development is therefore the diligent use of the advantages of batch technology. This demands not only the knowledge of the pitfalls of this approach but also the flexibility to consider alternatives where required.

Keywords: Batch technology · Multipurpose plants · New chemical entity · Process development · Process scale-up



*Korrespondenz: Dr. B.O. Zweifel
Carbogen Laboratories (Aarau) AG
Schachenallee 29,
CH-5001 Aarau
Tel.: +41 62 436 48 00
Fax: +41 62 436 48 10
E-Mail: BernhardZweifel@carbogen.com

Einleitung

Die nachfolgenden Ausführungen orientieren sich an den Erfahrungen, die bei der Entwicklung und Durchführung von Prozessen zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen gemacht wurden. Dabei müssen bekanntlich bereits in frühen Phasen der Prozessentwicklung die Anforderungen an eine spätere Registrierung und Konsequenzen einer allfälligen Änderung der Synthese beachtet werden. In den meisten Fällen dient die Prozessentwicklung dabei gleichzeitig der Produktion der für die klinische und galenische Entwicklung benötigten Substanzmengen.

Bei der Massstabsvergrößerung dieser chemischen Prozesse kommen Mehrzweck-Batch-Anlagen dem thermodynamischen Prozessverständnis des organischen Chemikers sehr entgegen. Sind

doch Anlagen dieses Typs weitgehend den Apparaturen nachempfunden, die der Chemiker aus der Laborarbeit kennt, resp. weisen ähnlichen Funktionalitäten auf. Damit ist dem Chemiker die Möglichkeit gegeben, seinen Laborprozess für die Produktion zu portieren ohne sich um die ihm fremden Fragestellungen der Produktionstechnologie stellen zu müssen. Batch-Anlagen nutzen ähnliche Prinzipien zum Rühren, Heizen und Kühlen, Rückflussieren und Destillieren wie sie im Laboratorium zur Anwendung kommen. Auch die Zugabe von Feststoff und Lösungen ist der Arbeitsweise im Labor nachempfunden. Eine Vielzahl der gängigsten Reaktionen lassen sich in einem so konzipierten Reaktor durchführen.

Alternativen zur so definierten Mehrzweck-Batch-Anlage gibt es im wesentlichen zwei. Einzweck-Batch-Anlagen

entsprechen den oben beschriebenen, nur fehlen ihnen gewisse Funktionalitäten, die für den durchzuführenden Prozess überflüssig sind. Von der Problemstellung, die ihr Einsatz in der Produktion von Feinchemikalien stellt, sind sie gleich wie Mehrzweckanlagen zu behandeln.

Auf grundsätzlich anderen Prinzipien der Reaktionsführung basieren kontinuierliche Anlagen. Sie verlangen eine Synchronisation der Zugabe der Edukte und Reagenzien mit dem Entstehen und Isolieren des Produktes, was eine eingehende Kenntnis der Kinetik des Prozesses voraussetzt, eine Fragestellung, die dem typischen organischen Laborchemiker fremd ist. Die Funktionsweise eines kontinuierlichen Prozessors verlangt, dass über eine vorbestimmte Verweildauer des Reaktionsgemisches Bedingungen geschaffen werden, die die Entstehung des gewünschten Produktes begünstigen und gleichzeitig erlauben, dass das Produkt abgezogen wird, während neue Edukte und Reagenzien von gleichbleibender Qualität zugeführt werden müssen. Damit stellen sich Fragen, über die sich der organische Chemiker kaum je Rechenschaft abgibt. Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich beim Einstellen des bestimmten Gleichgewichtszustandes; ist er erst einmal erreicht, sollte er über längere Zeit gehalten werden können, nicht nur über Stunden, sondern über Tage und Wochen. Denn nicht nur das Erreichen des Gleichgewichtszustandes – das Anfahren der Anlage – ist schwierig, auch das Abfahren ist mit erheblichem Aufwand, Kosten und Risiken verbunden. Damit ist auch schon gesagt, dass sich kontinuierliche Anlagen nur für die Herstellung grosser Mengen von Produkt [1] eignen.

Probleme der Batch-Technologie

Die Synthese einer Substanz im Batch-Reaktor nützt den kinetisch kontrollierten Gleichgewichtszustand aus, der für die Existenz organischer Verbindungen verantwortlich zeichnet: die Edukte werden zusammen gegeben und mit Hilfe eines Reagens oder Katalysators oder auch nur mit etwas Energie über die Barriere der Aktivierungsenergie geschoben und in ein tieferes lokales Energieminimum fallen gelassen. Damit sind auch schon die wichtigsten Parameter zur Kontrolle einer Reaktion angesprochen. Neben einer genauen Temperaturführung, also dem Erreichen und Halten einer vorgegebenen Temperatur ist auch

die Kinetik des Systems bis zu einem gewissen Grad zu beherrschen, d.h. die Reaktionswärme muss genügend schnell abgeführt werden können.

Zur Isolierung des Produktes muss die gewünschte Verbindung von den Nebenprodukten abgetrennt werden. Dabei stehen meistens operationelle Probleme im Vordergrund. Die Entstehung von Abfall ist ebenso zu vermeiden wie die unnötige Handhabung des meist biologisch aktiven Produktes. Gleichzeitig werden auch Ausbeute und Reinheit des Produktes optimiert. Die grössten Probleme treten beim Handhaben der Feststoffe bei der Fest/Flüssig-Trennung, beim Trocknen und Mahlen auf. Diese können sowohl arbeitshygienischer, sicherheitsrelevanter oder qualitätsbestimmender Art sein. Der Lösung all dieser Problemstellungen steht im Wege, dass sich die Handhabung in einer Mehrzweckanlage schlecht automatisieren lässt. Zu verschieden sind die Eigenschaften von Feststoffen, als dass sie sich einfach fördern, dosieren oder abpacken lassen.

Vorteile

Dass die Batch-Technologie für die Herstellung von Feinchemikalien geeignet ist, ist heute unbestritten und wird auch dokumentiert durch die Existenz von BRITEST (Batch Route Innovative Technology Evaluation and Selection Techniques), einem britischen Forschungsprojekt [2]. Das heisst aber nicht, dass der Bau oder Betrieb einer Batchanlage somit trivial ist. Insbesondere ist der jeweilige Verwendungszweck der Anlage von Bedeutung. Ein Batchreaktor für die Entwicklung wird anders aussehen als eine Produktionsanlage.

Prozessentwicklung

In der Entwicklung werden kleine, vielseitige Reaktoren gebraucht, in denen nicht nur eine möglichst grosse Vielzahl von Reaktionen durchgeführt werden können sondern in denen meist auch die Aufarbeitung durchgeführt wird. Das beeinflusst die Materialwahl (z.B. Hastaloy anstatt rostfreier Stahl oder Email), der Temperaturbereich, der abgedeckt wird (z.B. $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $+200\text{ }^{\circ}\text{C}$) oder die Hilfsapparate, wie mehrere Zulaufgefässe, Destillatvorlagen, Abluft-Wäscher, etc. Dabei nimmt man auch Kompromisse in Kauf, da bei einem Reaktorvolumen von ca. 100 l die technischen Grenzen des Batchreaktors noch nicht gefordert sind.

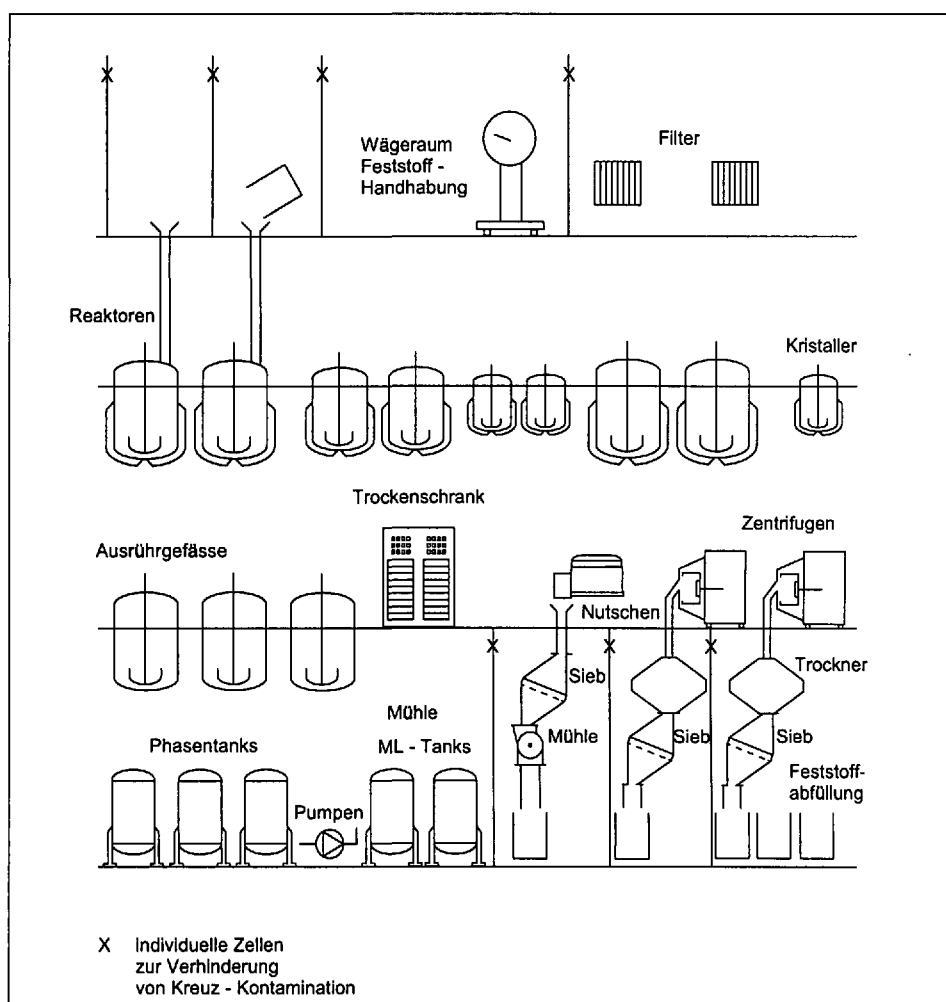
Ebenso ist der Automatisierungsgrad gering, da gar nicht genügend Prozessdaten vorhanden sind, um sinnvoll zu automatisieren. Eine intelligente Temperaturführung genügt meistens, allenfalls ergänzt durch situativ zu installierende Zusatzgeräte für pH-Kontrolle, On-Line-Analytik, Dosierung etc. Wichtig sind zudem die Möglichkeiten der visuellen Kontrolle des Prozessverlaufs und einer vollständigen Datenaufzeichnung. Mit den in der Laborbearbeitung erarbeiteten Erkenntnissen – und dazu gehören selbstverständlich auch ein analytisches Instrumentarium für In-Process-Kontrolle und Produktanalyse, allenfalls ergänzt mit kalorischen Messungen und Sicherheitskenndaten – sollte es somit möglich sein, sicher und schnell einige Kilogramm einer gewünschten Verbindung herzustellen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, werden diese ersten Substanzmengen oft gebraucht, um das Produkt entwickeln zu können, was letzten Endes darüber entscheidet, ob je grössere Mengen gebraucht werden. In der Entwicklungsphase wird der Prozess also oft ein einziges Mal durchgeführt. Ebenso wichtig wie die Prozessbeherrschung sind somit Fragen der Reinigbarkeit der Anlagen.

Produktion

Eine Mehrzweck-Batch-Anlage für die Produktion zu bauen und zu betreiben stellt selbstverständlich eine Vielzahl weiterer Anforderungen. Aus wirtschaftlichen Gründen wird oft versucht, den Prozess in möglichst grossem Massstab zu fahren. Allen Fragen voran stellt sich jene nach der Sicherheit der Anlage im Routinebetrieb, in dem weniger qualifiziertes Personal zum Einsatz kommt als etwa in einem Entwicklungsbetrieb. Sicherheit wird durch eine Fail-Safe Konzeption beim Design der Anlage und bei der Prozessführung erreicht. Das verlangt anlagenseitig ein Automatisierungskonzept, das den Sicherheitsansprüchen genügt und doch flexibel genug ist für den Mehrzweckcharakter der Anlage.

Die modernen speicherprogrammierbaren Steuerungen haben diesen Ansatz erst möglich gemacht. Prozessseitig ist darauf Wert zu legen, dass Exothermien zugabe-kontrolliert anfallen, dass Akkumulationen erkannt werden, dass ein genügender Abstand zu Zersetzungstemperaturen eingehalten werden können und dass Fehlmanipulationen über die Kontrollsysteme abgefangen werden.

Eine wirtschaftlich vertretbare Produktion in der Batchanlage muss aber



auch Hilfestellung leisten bei der Einhaltung behördlicher Umweltauflagen wie Luftreinhalteverordnung, Abfallminimierung, Einleitbedingungen in Kläranlagen etc. Dazu kommen die Rahmenbedingungen zur Gewährleistung der Arbeitshygiene.

Die hier erwähnten, oft im Zielkonflikt stehenden Anforderungen sind nur schwerlich in einem Batchreaktor zu erfüllen. Das verlangt, dass dem Mehrzweckcharakter des Reaktors Grenzen gesetzt werden. Diese Grenzen beziehen sich zum einen auf die Verschiedenartigkeit von Reaktionen, die im Reaktor durchgeführt werden können aber auch in den nachfolgenden Aufarbeitungsschritten, die zur Reinigung und Isolierung des Produkts nach der eigentlichen Reaktion noch nötig sind und nicht mehr unbedingt im Reaktor durchgeführt werden sollen oder müssen.

Alternativen zum Mehrzweck-Batch-Reaktor

Der Lösungsansatz zur oben formulierten Problemstellung besteht nun darin, sich für eine Vielzahl möglicher Einheitsschritte und -operationen die best-

mögliche Anlageneinheit zu definieren und dann für die Konfiguration einer Prozess-spezifischen Produktionsstrasse im Baukastensystem zur Verfügung zu stellen. Der Mehrzweckcharakter der Produktionsanlage kommt also nicht mehr nur durch die Vielseitigkeit eines Reaktors zustande sondern durch Verfügbarkeit verschiedenster aufeinander abgestimmter Spezialeinheiten, die bedarfsgerecht für einen einzelnen Prozess zusammengestellt werden. Damit wird vermieden, dass man bei der Konstruktion eines Reaktors entweder in Hinblick auf die Vielseitigkeit der Anforderungen unzulässige Kompromisse eingehen oder dass man auf die technologischen Möglichkeiten bei der Automatisierung des Prozesses verzichten muss.

Die Fig. zeigt einen in einer Mehrzweckanlage möglichen Apparatpark, in dem neben Reaktoren verschiedener Größe, Konstruktionsmaterialien und Hilfseinrichtungen auch Anlagenteile für die Neutralisation des Reaktionsgemisches, der Aufarbeitung, der Reinigung und der Isolation des Produktes zur Verfügung stehen. Somit besteht Gewähr, dass jeder Prozessschritt in der dafür geeigneten Einheit effizient und sicher durchgeführt werden kann.

Ein wichtiger Aspekt in der Konfiguration einer Mehrzweck-Batch-Anlage kommt der relativen räumlichen Anordnung der verschiedenen Anlagenteile zu. Mit einer korrekten Anordnung können vielfältige Randbedingungen erfüllt werden. Neben Umweltschutz- und arbeitshygienischen Auflagen, die idealerweise das vollständig geschlossene Handhaben der Chemikalien verlangen würden, kann auch die rationellere Prozessführung unterstützt werden, d.h.

- Eintragen von Feststoffen unter Ausschluss von Kreuzkontamination und unter Aufrechterhaltung der Inertisierung eines Reaktors über Feststoffschleusen. Damit wird keine lösungsmittelhaltige Abluft erzeugt, das Edukt berührungsfrei geladen, und unter Ausnutzung der Gravitation ein Mindestmass an Automatisierung erreicht.
- Der Prozess wird so geführt, dass die Förderung von einem Anlagenteil in den nächsten entweder durch Gravitation erreicht wird (Feststoffe, Lösungen, Suspensionen) oder durch Pumpen (hauptsächlich Lösungen, beschränkt auch Suspensionen). Dadurch können die Probleme der automatisierten Feststofftransporte möglichst vereinfacht und der Einsatz nur unter grossem Aufwand zu reinigenden Fördergeräten begrenzt werden.

Die Anordnung einer solchen Anlage ist in der Fig. schematisch dargestellt. Wie daraus leicht ersichtlich wird, bedingt dies die Installation über mehrere Stockwerke. Dies ist ein entscheidender Unterschied zu der heute oft üblichen Anordnung der Reaktoren in einem einstockigen Bau.

Spezialgeräte

Einige mögliche Spezialgeräte, die nach Erfahrung des Autors in einer Mehrzweck-Batch-Anlage durchaus ihren Platz finden, sollen hier kurz erwähnt werden.

- *Gegenstromverteilung*. Diese an sich kontinuierliche Technologie hat durchaus ihren Platz in einer kaskadenartig ausgebildeten Produktionsanlage. Dabei wird die diskontinuierlich anfallende Lösung in einem Puffertank gelagert, von wo aus die kontinuierliche Extraktionsanlage gespeist wird. Aus dem nachgelagerten Tank wird wieder portionenweise in der Kaskade das Produkt isoliert.
- *Simulated Moving Bed Chromatographie (SMB)*. Das oben erwähnte Prin-

zip kann auch auf ein SMB-Anlagenteil übertragen werden, das die kontinuierliche Abtrennung von Positionsisomeren oder optischen Antipoden innerhalb einer Kaskade optimal unterstützt.

- *Rührdrucknutschen.* Während oft Nutschen gegenüber Zentrifugen mit automatisiertem Austrag niedrigere Trennleistung in der Fest/Flüssig-Trennung aufweisen, haben sie doch eine ausgezeichnete Einsatzmöglichkeit bei Prozessen, die nach der Abtrennung des Kristallisats dessen Wiederauflösung verlangen, sei es für die weitere Reinigung des Produkts, sei es für die Verwendung des Produkts als Edukt in einem nächsten Syntheseschritt.

Betrieb

Die Herausforderung, die der Betrieb einer solchen Anlage stellt, ist zweifach. Bei der Entwicklung des Prozesses sollte darauf geachtet werden, dass die Verweilzeit eines Produktionsbatches in jedem Anlagenteil ungefähr gleich lang dauert. Damit wird es möglich, die Anlage als Kaskade im diskontinuierlichen Batchbetrieb unter Optimierung der Zeitausbeute (economy of time) zu betreiben. Damit kann oft mehr schneller erreicht werden als durch eine blosser Optimierung der Raumausbeute (economy of scale). Unter den vielen Vorteilen möchte ich nur drei erwähnen.

- Der erste Vorteil bezieht sich auf die Entwicklungsphase: die mit Stolpersteinen gepflasterte Strasse der Massstabsvergrösserung muss nicht, oder nur über eine kurze Wegstrecke gegangen werden. Eine Batchgrösse, die zur Herstellung von einigen 10 kg Produkt pro Ansatz sicher beherrscht wird, kann in einer optimierten Kaskade für den diskontinuierlichen Batchbetrieb grosse Mengen liefern. Es wird damit nicht nur Entwicklungszeit gespart, sondern auch die Herstellung von Produkt zu einem Zeitpunkt, da dessen Verwendung noch nicht sichergestellt ist, vermieden.
- Man setzt sich nicht der Versuchung aus, in der Skalierung des Prozesses an die systeminhärenten Grenzen bei der Beherrschung von Exothermien im Batch-Reaktor zu gehen. Der Prozess kann in einem Massstab durchgeführt werden, bei dem das Verhältnis von Reaktorvolumen zur Oberfläche des Heiz/Kühlmantels unter allen

Bedingungen noch sicher ist. Auch kann auf im Reaktor eingebauten Kühlschlangen, die beim Produktwechsel schier unlösbare Reinigungsprobleme stellen, verzichtet werden.

- Die Herstellung einer vorgegebenen Produktmenge in vielen kleinen Batches bietet auch ökonomische Vorteile. Die laufende Produktion erlaubt durch Auswertung anfallender Prozess-Daten eine ständige, statistisch untermauerte Prozessentwicklung. Dieser evolutionäre Prozess der kleinen Schritte sollte auch bei Produktionen, die in Form einer Registrierung bei Behörden hinterlegt sind, ohne allzu grossen Aufwand bewältigt werden können: die vorgenommenen kleinen Prozessverbesserungen können in den jährlichen Erfahrungsberichten dokumentiert werden und stellen keine bewilligungspflichtigen Änderungen dar. Ein zusätzlicher ökonomischer Vorteil besteht auch darin, dass das Risiko eines Fehlbatches in seiner Konsequenz tragbar ist, wenn dabei nur der Bruchteil einer Produktionskampagne verloren geht.

Die zweite Herausforderung stellt sich beim Betrieb der Mehrzweckanlage. Diese besteht nun aus einer Vielzahl kleiner Gerätschaften. Es wird unmöglich sein, diese jederzeit produktiv zu nutzen. Ziel für den Betreiber ist jedoch, sein Auftragsvolumen so zu gestalten und die Abarbeitung so zu planen, dass dank der unterschiedlichen Anforderungen der gleichzeitig durchgeführten Prozesse eine gleichmässige, akzeptable Auslastung der ganzen Anlage resultiert.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann also wiederholt werden: in Anbetracht der inhärenten Probleme bei der Massstabsvergrösserung ist der Chemiker oft gut beraten, nicht die Raumausbeuten, sondern die Zeitausbeuten zu optimieren. Er kann die Synthese, die bei pharmazeutischen Wirkstoffen in einem starken Masse das Nebenproduktspektrum bestimmt und deshalb oft unangenehm früh, nämlich bei der Durchführung der Langzeit-Toxizitätsstudien festgelegt wird, ohne Nachteile beibehalten. Und doch kann daraus ein ökonomisch sinnvoller Prozess entwickelt werden. Dabei gewinnt er entscheidend Zeit in der Entwicklung und in der Markteinführung, was für den Erfolg eines neuen Produktes von ausschlaggebender Bedeutung ist. Realisiert wird dieses Prinzip durch eine kaskadenartige Anordnung der Reaktoren mit Hilfsappa-

raten unter Optimierung der Verweilzeiten und einem rationellen Feststoff-Handling. Damit werden die Zielsetzungen einer raschen Entwicklung und einer kostengünstigen Produktion erfüllt.

Eingegangen am 12. Oktober 2000

- [1] P.N. Sharratt, 'Batch versus Continuous Processing' in 'Pilot Plants and Scale-up of Chemical Processes', Ed. W. Hoyle, 1997.

- [2] <http://www.britest.co.uk>