

Kontinuierliche Filtration erlaubt Produktionssteigerung

Effizient Antibiotika herstellen

Deutliche Einsparungen und eine höhere Ausbeute bei größerem Durchsatz – es sind schon beträchtliche Vorteile, die ein Hersteller von Antibiotika der Umstellung seines Prozesses von der Chargenproduktion auf ein kontinuierliches Verfahren verdankt. Entscheidenden Anteil an den Verbesserungen hat der Einsatz eines Druckdrehfilters von BHS-Sonthofen.

Ein global operierendes Pharmaunternehmen produzierte bis vor kurzem einen neuen hocheffizienten Wirkstoff nach dem klassischen Prinzip des Batchprozesses. Der Wirkstoff entwickelte sich erfreulich schnell zu einem ‚Blockbuster‘, womit sich der Produktionsbedarf insgesamt mehr als verdoppelte und der Hersteller frühzeitig ein Projekt zur Produktionssteigerung planen und umsetzen musste. Anstelle einer simplen Kopie der alten Produktionsstraße empfahl die Projektleitung, den Batchprozess auf ein kontinuierliches Verfah-

ren umzustellen, dabei einen kontinuierlich arbeitenden BHS Druckdrehfilter (RPF) einzusetzen und die Reaktoranzahl aufzustocken. Das real umgesetzte Projekt erzielte eine Produktionssteigerung um rund 150 % – bei einem Bruchteil der Investitionskosten im Vergleich zum bisherigen Herstellungsprozess. Darüber hinaus erhöhte die Umstellung des Filtrationsschrittes auf einen kontinuierlichen Prozess die Ausbeute um knapp ein Drittel, was die Rentabilität des Produktes zusätzlich steigert. Maßgeblich verantwortlich hierfür ist

das Online-Monitoring des kontinuierlichen Filtrations- und Waschprozesses, das zu einer erheblich gleichmäßigeren Produktqualität bei gleichzeitiger Reduktion der eingesetzten Betriebsmittel führt.

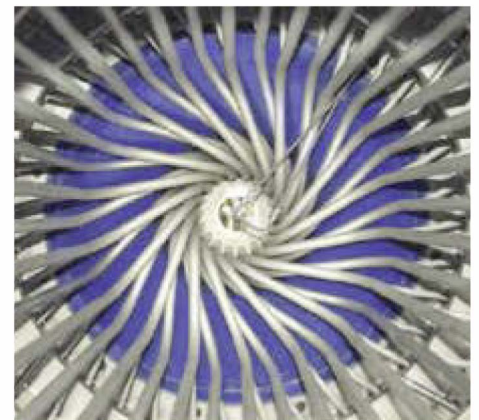
— Kritische Prozessschritte analysieren

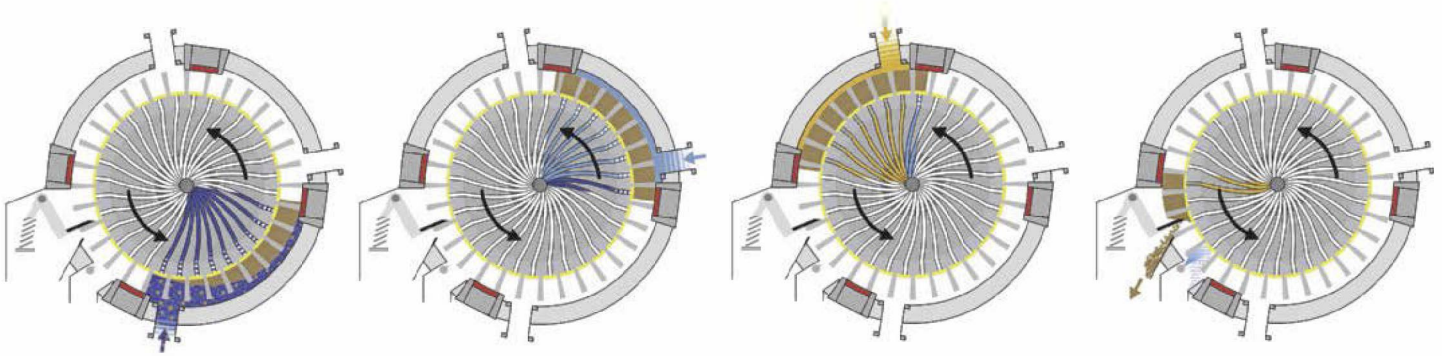
Der ursprüngliche Herstellungsprozess bestand aus der klassischen Prozesskette: Reaktion – Separation und Wäsche – Kristallisation – Trocknung – Abfüllung. Hinter jeder Prozessstufe stand ein autarker Batchapparat, die gesamte Produktionscharge wurde in Stufen und in Reihe voneinander unabhängig produziert. In einem 4000-l-Reaktor wurden pro Tag etwa 120 kg Wirkstoff (Feststoff) hergestellt. In einer Rührdrucknutsche mit gleichem Inhalt, die den gesamten Batch aufnehmen konnte, wurde der Reaktionsrest von der mit Wirkstoff beladenen Mutterlauge getrennt und – zur Erhöhung der Ausbeute – mit Lösemittel nachgewaschen. Das Lösemittel wurde schließlich mit Wasser entfernt, um den Rückstand problemlos entsorgen zu können. Dieser Vorgang dauerte rund 10 bis 14 Stunden. Kontinuierliche Probenahmen der Filtrate sicherten die erforderliche Qualität. Je nach Kuchenaufbau, Waschmittelverteilung, Rissbildung etc. verlief der entsprechende Prozessschritt unterschiedlich lang. Insbesondere die Umschaltung der Trüblaufphase zu Anfang sowie die Vermischung mit Waschmittel führten zu teilweise erheblichem Wirkstoffverlust. Der nachfolgende Prozessschritt tolerierte jedoch keinerlei Feststoffe in der Wirkstofflösung. Letztendlich beschränkte sich die tatsächliche Nutzbarkeit der ursprünglichen Reaktionscharge daher auf die sogenannte Mittelproduktion und lag in etwa bei 75 % des im Reaktor tatsächlich generierten Wirkstoffes. Die gesäuberte Wirkstofflösung wird anschließend in einer Kristallisationsstufe gefällt und in einem Sprühtrockner getrocknet.



Druckdrehfilter vom Typ RPF der P-Serie für Versuchsreihen und zur Kleinmengenproduktion mit einer aktiven Filterfläche von 0,17 m² bis 0,5 m²

Filtratabflussrohre zum Steuerkopf im Innern der Filtertrommel eines RPF-Druckdrehfilters





Die einzelnen Prozessphasen im Druckdrehfilter vom Typ RPF während des kontinuierlichen Betriebes, angefangen von der Suspensionszufuhr und Filtration (ganz links), über Kuchenwäsche und Kuchentrocknung (die beiden mittleren Bilder) bis hin zum Austrag (rechts)

Zu Projektbeginn analysierte ein Projektteam diesen Produktionsprozess präzise. Dabei traten einige kritische Produktionsschritte zutage:

- Der Ansatz des Reaktionsbatches erfolgt stets zu Beginn der Nachtschicht, da die Reaktion ohne große Eingriffe des Bedienpersonals über Nacht laufen kann. Allerdings erfordert die anschließende Trennung und Waschung in der Rührdrucknutsche mehrfach Aktionen wie Probenahme, Laboranalyse und Umschaltung der Wäschen, die nur tagsüber erfolgen können. Trotz einer Verarbeitungszeit von etwa 10 Stunden ist somit nur ein Batch pro 24 Stunden ohne zusätzliche Investitionen in Infrastrukturmaßnahmen realisierbar, etwa ein rund um die Uhr verfügbares Labor sowie zusätzliches Bedienpersonal in der Nachtschicht.
- Die Wirkstoffproduktion im Reaktor ist erheblich höher als die tatsächliche Ausbeute nach der Trocknung. Der Löwenanteil des Verlusts entsteht im Nutschfilter. Dort werden beträchtliche Wirkstoffmengen mit dem Trüblauf der Anfangsfiltration verworfen. Ein weiterer Teil geht aufgrund limitierter Lösemittelverschleppung in die Kristallisation verloren. Bei zu geringer Beladung ergibt sich ein geändertes Kristallisationsverhalten, das zu einer Kornverteilung außerhalb der Spezifikation führt.
- Kristallisation und Trocknung laufen nur wenige Stunden am Tag. Bedingt durch die lange Zyklusdauer der Batchfiltration ist eine mehrfache Belegung trotzdem nicht gesichert möglich. Hier geht ungenutztes Potenzial verloren. Ein zweiter Reaktor zur alternierenden Produktion würde theoretisch die Leistung ohne Probleme verdoppeln, wenn der Downstream-Prozess dies zuließe.

— Produktionsengpass in der Trennstufe

Mit Blick auf das Ziel einer deutlichen Leistungssteigerung resümierte das Projektteam, dass sich die Leistung entweder über den Neu-

bau einer zweiten Produktionsstraße oder über die Erschließung des ungenutzten Potenzials, möglichst zusammen mit einer Ausbeuteerhöhung, steigern ließe. Die Trennstufe kristallisierte sich damit als Flaschenhals im Produktionsprozess heraus. Das Projektteam untersuchte entsprechend die Ursachen für Probleme an dieser Stelle und potenzielle Lösungsmöglichkeiten. Mithilfe ausgiebiger Labor- und Pilotversuche wurden unterschiedliche Varianten und Set-ups zur Modifikation der vorhandenen Nutsche geprüft – inklusive disruptiver Lösungen, die das gesamte Konzept der batchweisen Produktion infrage stellten. Letztendlich überzeugten die Vorteile der kontinuierlichen Produktion das Projektteam davon, das Herstellungskonzept der bestehenden Straße zu verändern.

— Das neue Konzept und seine Vorteile

Die erste Herausforderung bei der Umstellung war, einen kontinuierlichen Produktionsstrom aus dem Batch-Reaktor zu generieren. Da die Reaktion nicht verändert werden kann, musste entweder die Chargenherstellung für den Downstream-Prozess über Pufferbehälter gestreckt oder ein zweiter Reaktor zur alternierenden Betriebsweise angeschafft werden. Die nun pro Tag aus 8000 l Flüssigkeit anfallenden 240 kg Wirkstoff sind als kontinuierlicher Produktstrom mit einem Durchsatz von ca. 340 l/h nur eine geringe Belastung für eine vollkontinuierliche Trennstufe wie den BHS Druckdrehfilter. Bereits eine kleine Produktionsgröße mit 0,5 m² Filterfläche ist hier völlig ausreichend. Im Unterschied zum ursprünglich vorhandenen 4000-l-Batchsystem, das aus dem gesamten Feststoff der Charge einen 30 bis 50 cm hohen Filterkuchen bildet, verringert der eingesetzte BHS-Druckdrehfilter vom Typ RPF P02 die Kuchenstärke auf rund 10 mm, was einen erheblich geringeren Kuchenwiderstand generiert.

Dank des dünneren Filterkuchens lässt sich

der Filtrationsdruck soweit reduzieren, dass eine optimierte Einstellung für dauerhaft hohe Performance gewährleistet werden kann. Außerdem ist es möglich, ein deutlich dichteres Filtermedium einzusetzen, das zu sofortigem Klarlauf führt und die zuvor unvermeidliche Trüblaufphase erübrigt. Mit der Verhinderung der Trüblaufphase reduziert sich der Wirkstoffverlust gegenüber ursprünglich rund 25 auf weniger als 5%.

Bedingt durch den kompakten Aufbau des Filterkuchens, die geringe Kuchenhöhe und die optimierte Strömungsführung als ideale Kolbenströmung gestaltet sich die Wäsche des Feststoffes zudem äußerst effektiv. Dank zusätzlichen Online-Monitorings der Waschfiltrate kann in kürzester Zeit ein optimierter Waschmittelbedarf ermittelt werden. Die Folge ist eine Einsparung an Lösemitteln von rund 20%, was nicht nur den gesamten Herstellungsprozess entlastet, sondern auch eine merklich stabiler eingestellte Kristallisationsstufe ermöglicht.

Dank optimierter Kuchenwäsche mittels Kolbenströmung lässt sich das Waschfiltrat nun komplett nutzen. Auch an dieser Stelle führt die kontinuierliche Verarbeitung in Verbindung mit Prozess Analytischen Technologien (PAT) zum effizienteren Einsatz der Betriebsmittel, was sich in der Erhöhung der Ausbeute niederschlägt. Denn mit der Reduktion im Gesamtlösemittelverbrauch unter die Maximalbelastung muss nun kein Produkt wie bei der Rührdrucknutsche verworfen werden.

Halle 4, Stand 115

» www.prozesstechnik-online.de

Suchwort: php0417bhs

Autor



Detlef Steidl

Director of Sales/Filtration Technology,
BHS-Sonthofen