

# Herausforderung gemeistert

Flexible Durchflussreaktoren für das schnelle Scale-Up von Produktionsprozessen

Bilder: Lauda



Das modulare Durchflusssystem Kiloflow bietet Durchsatz von 0,3 bis 140 Liter pro Tag.

Die pharmazeutische Industrie ist immer noch durch flexible Batchprozesse geprägt. Es gibt jedoch Reaktorausstattungen, die die Entwicklung von Durchflussprozessen erleichtern. Unter Verwendung der skalierbaren Durchflussplattform können Syntheseprozesse mit Milligramm-Mengen an Material im Mikroreaktor Labtrix nun schnell evaluiert und optimiert werden. Danach lässt sich der Prozess mit dem Mesoreaktor Kiloflow hochskalieren.

CHARLOTTE WILES, MICHAEL SEIPEL

C. Wiles ist Mitarbeiterin der Chemtrix BV, NL-Geleen. M. Seipel ist Mitarbeiter der Lauda Dr. Wobser GmbH & Co KG, Lauda Königshofen. Kontakt Lauda: +49 (0) 93 43 / 5 03 - 2 73

● Schon lange ist bekannt, dass sich Mikroreaktoren für ein Reaktionsscreening verwenden lassen. Kleine Reaktorvolumina ermöglichen das schnelle Sammeln großer Datenmengen, wobei Reagenzien in Milligramm-Mengen verwendet werden. Sobald die geeigneten Reaktionsbedingungen

identifiziert worden sind, können im Prinzip die für die Produktion notwendigen Zielvolumina erreicht werden, indem eine Kombination aus kontinuierlichem Betrieb und/oder Vervielfachung (Numbering-up) angewendet wird.

Betrachtet man dies jedoch von einem kommerziellen Standpunkt aus, wird klar, dass dies wirtschaftlich nicht praktikabel ist. Für die Herstellung von vielen Tonnen Chemikalien pro Jahr wären Hunderte oder Tausende von Mikrokanal-Reaktoren mit geringem Volumen erforderlich. Aus diesem Grund ist ab einem bestimmten Punkt eine Vergrößerung des Reaktorvolumens notwendig. Für den Erfolg der Mikroreaktoren ist ein effizienter Wärme- und Massentransfer ausschlaggebend. Daher ist es zwingend erforderlich, dass bei der Erhöhung des Reaktorvolumens die Effizienz dieser beiden Prozesse erhalten bleibt. Sollte dies nicht der Fall sein, müsste eine Reoptimierung durchgeführt werden. Nur so kann ein Prozess erfolgreich vom Labor- auf den Produktionsmaßstab übertragen und ein Skalierungsfehler verhindert werden, der bei Batchverfahren beobachtet wird. In schlecht entworfenen Systemen kann

## PROCESS PLUS

Online ● Auf [process.de](http://process.de) finden Sie einen Film über die Zukunft der Mikroreaktionstechnik sowie eine Entscheidungshilfe, ob sich die Mikroverfahrenstechnik für Ihren Prozess lohnt. Mehr dazu sowie zum Beitrag über Info-Click 2954439.

Events ● Veranstaltungstipps: The International Conferences on Microreaction Technology (20.-22.2.2012, CPE Lyon, University of Lyon); Mini-PAT – Trends zur Miniaturisierung der Prozessanalytik (16.2.2012, Frankfurt a. M.)

dies sehr teuer werden, und zwar sowohl hinsichtlich des Reagenzienverbrauchs als auch des Zeitaufwandes.

### **Sichere Prozessbedingungen**

Chemtrix hat daher eine Reihe von Durchflussreaktorplattformen entwickelt. Diese gehen die Herausforderung eines Scale-Ups und eines schnellen Reaktionsscreenings in der frühen Prozessentwicklung an. Zur Seite stehen dabei Labtrix (Mikroreaktoren) und für die großvolumige Produktion Kiloflow (Meso-reaktoren).

Labtrix ist ein System im Labormaßstab, das für die Bewertung von Syntheseprozessen in Mikroreaktoren entwickelt worden ist. Wegen der kleinen Reaktorvolumina (1 bis 20 µl) liefert das System schnell detaillierte Prozessinformationen. Dabei werden Substratmengen verwendet, die typischerweise im Milligramm-Bereich liegen. Dadurch wird ein tieferer Einblick in die chemischen Umwandlungen ermöglicht, die während des Prozesses stattfinden. Zusätzlich bietet das große Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis innerhalb solcher Reaktoren sichere Prozessbedingungen für die Untersuchung von bisher verbotenen chemischen Reaktionen. Innerhalb eines Betriebstemperaturbereichs von -15 bis 195 °C, der unter Verwendung einer Peltier-Einheit aufrecht erhalten wird, und bei einem konstanten Gegendruck von 25 bar ermöglicht das System den Zugriff auf Reaktionsbedingungen, die auf konventionelle Weise nicht untersucht werden könnten, weil dazu spezielle Hochtemperatur- und Druckgeräte erforderlich wären. Sobald mit Labtrix eine Reihe von Reaktionsbedingungen identifiziert worden ist, können diese auf Kiloflow übertragen werden, um die erforderliche Materialmenge herzustellen.

Kiloflow ist eine Durchflussplattform, die mesoskalige Durchflussreaktoren aus Glas enthält und dem Benutzer gestattet, synthetisch anspruchsvolle und häufig verbotene Umwandlungen im größte-

ren Maßstab und auf schnelle und flexible Weise durchzuführen. Das System kombiniert eine schnelle Mischung (im Millisekundenbereich) und hervorragende Wärmeübertragungseigenschaften in einem breiten (metallfreien) thermischen Betriebsbereich. Da die Produktionsvolumina durch die Anzahl der Reaktoren, die innerhalb einer schlauchlosen Halterung untergebracht sind, flexibel bestimmt werden können, bietet Kiloflow Zugriff auf Materialien in einem Durchsatzbereich von Gramm pro Stunde bis zu Tonnen

pro Jahr, und dies innerhalb einer modularen Plattform, die so schnell erweitert werden kann, wie es die Entwicklung erfordert.

### **Skalierbare Durchflusssysteme**

Das Mischen ist ein wichtiger Bestandteil von Syntheseprozessen und beeinflusst bekanntermaßen sowohl die Geschwindigkeit als auch die Selektivität chemischer Umwandlungen. Folglich ist es entscheidend, dass der Mischungstyp und die Mischungsdauer beibehalten werden, wenn der Prozess

von mikro- auf mesoskalige Reaktoren übertragen wird. Durch Verwendung von SOR-Mischern (Staggered Oriented Ridge) in Mikro- und Meso-Kanalreaktoren konnte nachgewiesen werden, dass bei Verwendung der 'Fourth Bourne'-Reaktion das Reaktorvolumen von 1 µl auf 6,5 ml hochskaliert werden kann, ohne dass dabei die Mischeffizienz verringert wird. Diese Beobachtung bestätigt, dass Labtrix in frühen Entwicklungsstufen verwendet werden kann, wenn Material und Zeitdauer begrenzt sind, und dann erfolgreich und zuverlässig Prozesse mit Kiloflow hochskaliert werden können. Sollte mehr Material erforderlich sein, wird dafür keine Reoptimierung benötigt.

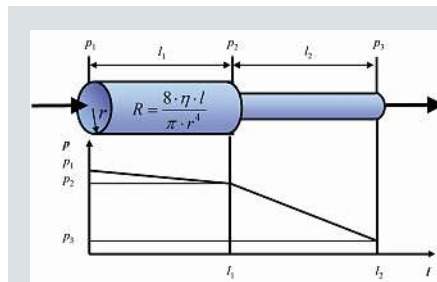
### Exakte Temperaturkontrolle

Neben dem Mischen ist die thermische Kontrolle für die Beibehaltung der Produktqualität wichtig, wenn Reaktionen in einem größeren Maßstab durchgeführt werden. In Kiloflow wird dies durch das Vorheizen der Reagenzien über Wärmetauschermodule erzielt. Diese stellen sicher, dass die Reagenzien vor dem Mischen Reaktionstemperatur aufweisen. Mithilfe der integrierten Wärmetauscher wird die Wärmeregulierung des Reaktorinhalts erreicht. Das Vorheizen und die Temperaturkontrolle erfolgen über einen Prozessthermostaten Lauda Integral XT 150, der die innerhalb des Reaktortemperaturbereichs von -15 bis 195 °C regulierte Flüssigkeit durch die Glas-Wärmetauscher pumpt. Die kleinen Abmessungen der Kanäle innerhalb der Mesoreaktoren haben einen großen Einfluss auf den Systemdruck sowie auf den Fluss der Temperierflüssigkeit im Innern des Heiz-/Kühlbereichs. Die Beziehung zwischen dem Strömungswiderstand R und dem Radius (oder Durchmesser) wird durch die folgende Gleichung ausgedrückt:

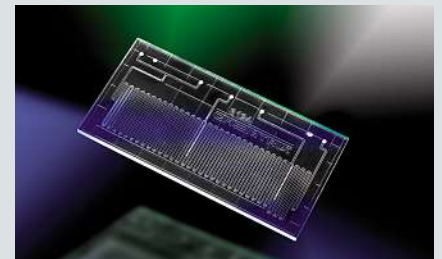
$$R = \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}$$

(mit R = Strömungswiderstand, η = kinematische Viskosität, l = Rohrlänge, r = Radius)

Eine kleine Verringerung des Durchmessers führt zu einem wesentlichen Anstieg des Widerstands R, da der Radius r in der Gleichung in der vierten Potenz auftritt. Folglich ist eine leistungsstarke Pumpe erforderlich, wie z.B. im Lauda Integral XT 150, die einen Maximaldruck von bis zu 2,9 bar und Flussraten von bis zu 45 l min<sup>-1</sup> bereitstellen kann. Die acht Stufen der Variopumpe gestatten außerdem eine anwendungsspezifische Anpassung des Flusses und des Drucks am Reaktoreingang und stellen damit sicher, dass die Temperatur von Reagenzien und Reaktor in einem Bereich von ±1 °C konstant gehalten



Die Beziehung zwischen dem Strömungswiderstand R und dem Radius (oder Durchmesser) wird durch obige Gleichung ausgedrückt



Wegen der kleinen Reaktorvolumina (1 bis 20 µl) liefern die Labtrix-Mikroreaktoren schnell detaillierte Prozessinformationen.

wird (die Messung erfolgt innerhalb der Kiloflow-Reaktoren). Der integrierte Wärmeaustausch im Kiloflow-Reaktordesign liefert einen volumetrischen Wärmeaustausch von 800 W/m<sup>2</sup>·K (spezifische Fläche = 4.081 m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup> und U x S/V = 3.265 kW/m<sup>3</sup> K mit U = Globaler Wärmeübertragungskoeffizient; S = Oberfläche; V = Volumen). Somit wird eine hinreichende Vorwärmung der Reaktanden und die thermische Regulierung des Reaktionsmischers erreicht, wodurch eine hervorragende Produktqualität dauerhaft gewährleistet wird.

### Erhöhte Produktionskapazität

Um das Reaktorvolumen noch weiter zu vergrößern, sind zusätzliche Reaktormodule erforderlich (6,5 ml Reaktionskapazität pro Reaktor). Durch Integration der Wärmetauschermodule und Reaktoren in eine schlauchlose Halterung wird der gradientenfreie thermische Betrieb mehrerer Reaktoren erzielt. Da jeder Reaktor einen geringen Druckabfall von typischerweise 0,25 bar bei 100 ml/min aufweist, können die Module verbunden werden, um das Reaktorvolumen zu erhöhen. Durch eine Reihenschaltung der Module, bei der der Flüssigkeitsausgang des ersten Reaktors den Flüssigkeitseingang in den zweiten Reaktor darstellt usw., werden die zugänglichen Reaktionszeiten für eine bestimmte Strömungsgeschwindigkeit erweitert oder die Produktionskapazität für Reaktionszeiten von mehreren Minuten erhöht. Werden andererseits die Reaktoren parallel geschaltet, können schnellere Reaktionen (1 s bis 2 min) mit höheren Durchsätzen durchgeführt werden. Hierbei wird ein geringer Druckabfall im System aufrecht erhalten, da die Reaktandenmischung gleichmäßig über mehrere Reaktoren verteilt und dann in einem einzigen Ausgangsstrom vereint wird.

Die flexible Reaktorkonfiguration gestattet außerdem eine mehrfache Reagenzienbe-

schickung (d.h. A + B → Zwischenprodukt + C = P), wobei die Dosierposition leicht in der Reaktorenhalterung verändert werden kann. Dies bedeutet, dass nur zwei Reaktortypen erforderlich sind, während die Montage mehrfache Reaktionsoptionen bietet. Das System ist daher flexibel hinsichtlich der Anzahl der Reagenzieneingänge (A, B, C und D), der Reaktorkonfiguration (Reihen- oder Parallelschaltung), der Anzahl der Reaktoren (bis zu zehn pro Halterung) und der Anzahl der Halterungen.

Von einer rein chemischen Perspektive aus gesehen ist die Möglichkeit einer Volumenänderung in einem Produktionsprozess durch Vergrößern oder Verkleinern eines Standardsatzes von Modulen sehr interessant, da dadurch die damit verbundenen Betriebskosten reduziert werden können. Der Gebrauch von generischen Reaktoren bedeutet außerdem, dass, sobald eine Entwicklung beendet worden ist, die Module neu konfiguriert und für einen anderen Prozess verwendet werden können. Dies stellt eine wichtige Eigenschaft in einer Industrie dar, in der die Produktlebensdauern Monate bis Jahre betragen können.

### Attraktive Flexibilität

In Hinblick auf die pharmazeutische Industrie ist dieser hohe Grad an Flexibilität besonders attraktiv. Er stellt sicher, dass Prozesse in einem Standardlaborabzug bis zum Maßstab Kilogramm/Stunde durchgeführt werden können und man somit die Materialanforderungen für Phase I und Phase II bestimmen kann, ohne dass dafür eine Spezialausstattung benötigt wird. Somit kann für die wenigen Verbindungen, die es zur Produktionsreife bringen, festgestellt werden, welches der kostengünstigste und effizienteste Syntheseweg ist und ob eine eigene Durchflussreaktorinstallation dafür notwendig ist.