

## Optimierung von Trocknungsprozessen in der Pharmaindustrie

### Massenspektrometrische Online-Gasanalytik ermöglicht besseres Prozessverständnis, vereinfacht die Überwachung und verkürzt Trocknungszeiten

*Dr. Hans-Erhard Zimmer, Dr. Michael Brudel, InProcess Instruments GmbH, Bremen  
(hans-erhard.zimmer@in-process.com, michael.brudel@in-process.com)*

Ein wichtiger verfahrenstechnischer Schritt bei der Herstellung pharmazeutischer Zwischen- und Endprodukte ist die partielle oder vollständige Entfernung von Lösemitteln. Bei diesen Trocknungsprozessen werden dem Substrat Wasser und andere Lösemittel bis zu einem genau definierten Restwert entzogen. Die Extraktion der Lösemittel erfolgt durch ein substanz- und anlagenspezifisches Regime von Erwärmungs- und Evakuierungszyklen. Zusätzlich kann zur Unterstützung des Trocknungsprozesses und zur Sicherung der Produktqualität Spül- und Inertgas eingesetzt werden.

Bei den in der Pharmaindustrie typischen Batchprozessen und den verschiedenen Trocknertypen wird der Endpunkt der Trocknung, also das Unterschreiten des geforderten Restanteils der Lösemittel, chargenabhängig nach verschiedenen Zeiten erreicht. Der aktuelle in der Substanz enthaltene Lösemittelanteil wird üblicherweise durch eine manuelle Probenentnahme aus dem Trockner und eine Offline-Analyse im Betriebslabor ermittelt. Diese wiederholten Trockenverlust-Bestimmungen sind arbeits-, kosten- und zeitintensiv. Besonders bei Vakuumverfahren ist damit oft eine Unterbrechung des Trocknungsprozesses verbunden.

Als bessere Alternative bieten sich hier Online-Messverfahren an. Sie sollen direkte Rückschlüsse auf den Fortschritt im Trocknungsprozess gestatten, den Trocknungsverlauf möglichst umfassend dokumentieren und die Zahl der manuellen Probenentnahmen deutlich reduzieren bzw. vollständig ersetzen. Zur Entwicklung und Optimierung eines spezifischen Temperatur- und Druckverlaufs im Trockner hinsichtlich kürzerer Trocknungszeiten können sie mit besonderem Vorteil eingesetzt werden.

Die verstärkte Einführung durchgängiger prozessanalytischer Technologien in den Produktionsabläufen, die sich aus der PAT-Initiative der FDA ergibt, kann damit wirkungsvoll unterstützt werden.

### Online-Gasanalyse mit einem Prozess-Massenspektrometer

Die Gasatmosphäre im Trockner kann mit einem Prozessgas-Massenspektrometer während des gesamten Trocknungsprozesses kontinuierlich überwacht und dokumentiert werden. Dafür eignen sich zum Beispiel die Massenspektrometertypen GAM200, GAM300 oder GAM 400 von InProcess Instruments.

Die kontinuierliche Entnahme der Gasprobe erfolgt am Ausgang des Trockners in der Abluft oder in der Vakuum-Saugleitung. Soll die Überwachung der Trocknung sowohl im Vakuum-Bereich wie auch beim Arbeiten mit Schleppluft überwacht werden, wird das Massenspektrometer mit einem 2-stufigen, druckgeregelten Gaseinlass ausgerüstet. Die Druckregelung am Gaseinlass erfolgt gasartunabhängig für einen Eingangsdruckbereich von 1 bis 1200 mbar (absolut). Falls erforderlich werden die Probenahmeleitungen und der Gaseinlass geheizt.

Über eine vorgeschaltete Ventil-Einheit können bis zu 32 Trockner sequentiell aufgeschaltet und mit nur einem Massenspektrometer überwacht werden.

Quadrupol-Massenspektrometer von InProcess Instruments bieten für diese Anwendung die folgenden Vorteile:

- 1) Massenspektrometer ermöglichen eine kontinuierliche Messung der Lösemittelkonzentrationen in der Gasphase ohne eine Unterbrechung des Trocknungsprozesses. Die Messung kann bei verschiedenen Druckbereichen im Trockner erfolgen.
- 2) Massenspektrometer besitzen eine hohe Empfindlichkeit (Nachweisgrenze < 0,1 ppm) und einen weiten dynamischen Messbereich (0,1 ppm – 100 %) welcher eine durchgängige Überwachung des Trocknungsprozesses auch bis zu sehr geringen Trocknungsverlusten gestattet.
- 3) Das massenspektrometrische Messprinzip besitzt eine hohe Selektivität für die verschiedenen Lösemittel. Die Partialdruck-Verläufe für jedes Lösemittel können einzeln bestimmt und ausgewertet werden.
- 4) Zusätzlich zu den Konzentrationen der Lösemittel in der Gasphase können weitere Komponenten wie z.B. Stickstoff, Sauerstoff oder Argon gemessen werden, um eventuelle Fehlfunktionen oder Leckagen des Trockners frühzeitig zu erkennen.
- 5) Die Messung erfolgt vollautomatisch, die Anpassung der Messparameter (Massenzahlen MZ) an andere Lösemittel ist sehr einfach möglich (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1:**  
**Eine Auswahl verschiedener Lösemittel mit Massenzahlen (MZ 1...4) der wichtigsten massenspektrometrischen Bruchstückionen**

Lösemittel	MZ 1	MZ 2	MZ 3	MZ 4
häufig verwendete Lösemittel				
Wasser	18			
Methanol	31	32	29	
Ethanol	31	45	29	46
Aceton	43	58		
2-Propanol (Isopropanol)	45			
Cyclohexan	56	84	41	
N,N-Dimethylacetamid (DMA)	44	87	72	
Methyl-tert.-butylether (MTBE)	73	57	41	
Toluol	91	92		
Essigsäurebutylester (n-Butylacetat)	43	56	61	
weitere Lösemittel (Auswahl)				
Acetonitril	41	40	39	
2-Butanon (MEK)	43	72	57	
Tetrahydrofuran (THF)	42	71	72	
N,N-Dimethylformamid (DMF)	73	44	42	
2-Methyl-1-propanol (Isobutanol)	43	41	42	74
Dimethylsulfoxide (DMSO)	63	78	45	
1,4 Dioxane	28	88	58	
N-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP)	99	98	44	
4-Methyl-2-pentanon (MIBK)	43	58	85	100
Isopropylacetat	43	61	87	
2,2,4-Trimethylpentan (Isooctan)	57	56	41	

6) Die IPI-QUADSTAR-Software gewährleistet eine einfache Bedienung, einen automatischen und sicheren Betrieb sowie die Kommunikation mit dem Prozessleitsystem.

### Vakuumtrocknung in einem Schaufeltrockner

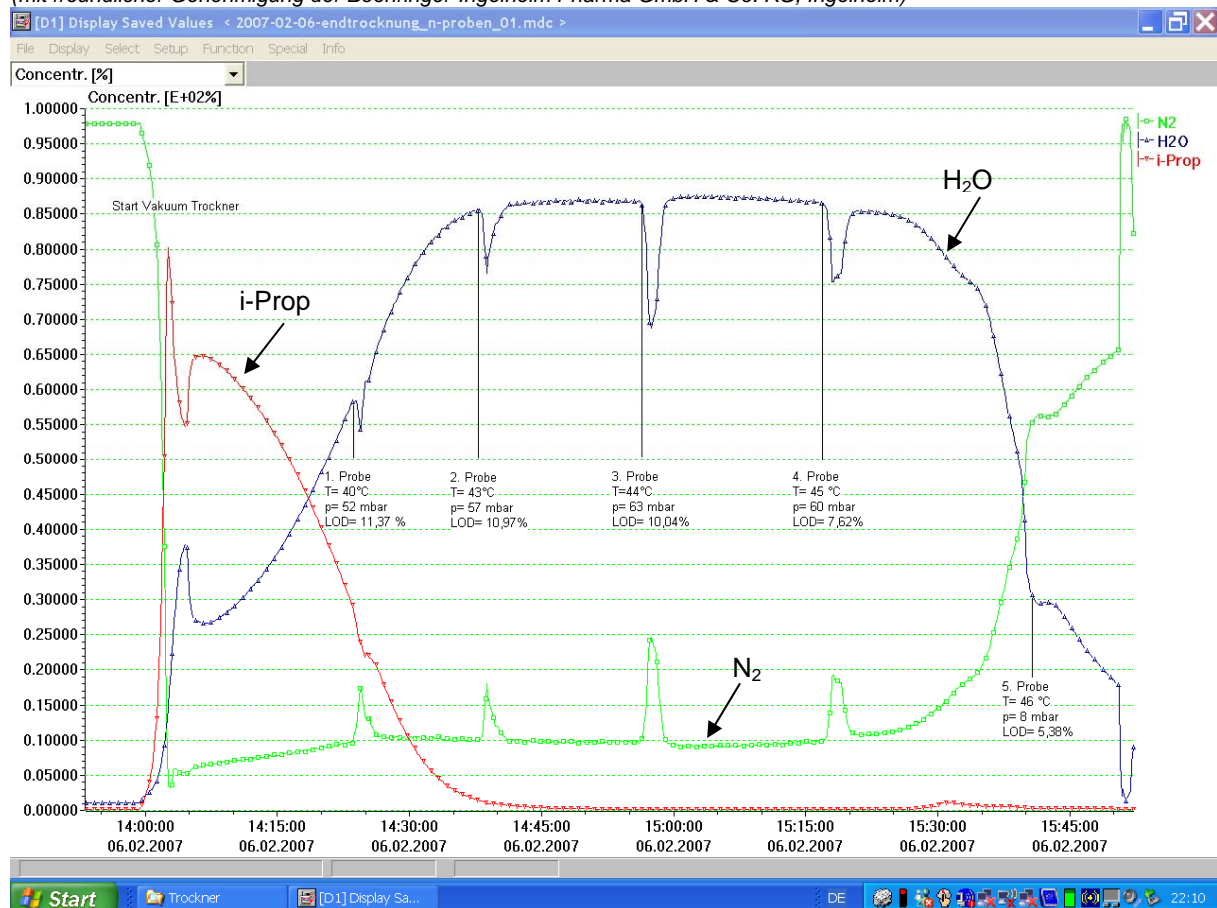
Das folgende Beispiel soll einige Möglichkeiten des Einsatzes eines Massenspektrometers verdeutlichen. Das hierfür eingesetzte Quadrupol-Massenspektrometer GAM400 wurde über einen druckgeregelten Gaseinlass an die Vakuum-Saugleitung eines Schaufeltrockners angeschlossen. Während des gesamten Prozesses wurden im Restgas aus der Saugleitung des Trockners kontinuierlich die Luftbestandteile und die beiden Lösemittel Wasser und Isopropanol gemessen.

Die Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Konzentrationen für Wasser, Isopropanol und Stickstoff während der Endphase des Trocknungsprozesses. Zum Vergleich sind die Ergebnisse von fünf manuellen Probenahmen mit anschließender Bestimmung des Trocknungsverlustes in der Abbildung mit angegeben. Der zu erreichende Sollwert für den Trocknungsverlust beträgt in diesem Beispiel 6 %.

#### Abbildung 1:

Beispiel eines Konzentrationsverlaufs von Wasser (H<sub>2</sub>O), Isopropanol (i-Prop) und Stickstoff (N<sub>2</sub>) in der Saugleitung eines Schaufeltrockners

(mit freundlicher Genehmigung der Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim)



T - Temperatur im Trockner,

p - Totaldruck im Trockner,

LOD - Trocknungsverlust / Loss of drying

Der Schaufeltrockner ist mit Stickstoff inertisiert. Die Probenschleuse wird mit Stickstoff gespült, daher sind deutliche Konzentrationsanstiege von N<sub>2</sub> während der Probenentnahme zu erkennen.

Nach dem Beginn des Evakuierens des Trockners wird zuerst das Isopropanol aus der Substanz extrahiert. Bereits nach etwa 50 min ist die Trocknungsrate für das Isopropanol auf < 1% des stationären Wertes abgefallen.

Die notwendige Trocknungszeit wird bei dieser Substanz überwiegend durch die langsamere Extraktion des Wassers bestimmt. In der Haupttrocknungsphase von 14:35 Uhr bis 15:25 Uhr bleibt der Konzentrationswert für Wasser fast konstant. Begrenzend wirkt hier der Übergang des Wassers von der Oberfläche der Substanzpartikel in die Gasphase. Ab ca. 15:25 Uhr sinkt die gemessene Wasserdampf-Konzentration in der Saugleitung und kann hier in eine Beziehung zum Trocknungsverlust gebracht werden. Ist diese Korrelation einmal bekannt, kann die Entnahme der Proben zur wiederholten Bestimmung des Trocknungsverlustes entfallen und das Ende des Trocknungsprozesses mit einem online bestimmbareren Prozessparameter gesteuert werden. Dazu können die mit dem Massenspektrometer gemessenen Konzentrationen oder Partialdrücke der Lösemittel direkt oder nach Verrechnung mit weiteren Prozessgrößen, wie Temperatur und Druck, genutzt werden. Die Verrechnung der Prozessvariablen kann direkt in der Steuersoftware des Massenspektrometers erfolgen.

### **Zusammenfassung:**

Die massenspektrometrische Bestimmung der Lösemittel-Konzentrationen bzw. der Lösemittel-Partialdrücke in der Gasatmosphäre eines Trockners liefert Datensätze, die für die Optimierung von Trocknungsprozessen in sehr guter Weise geeignet sind.

Der Trocknungsverlauf kann online mit dem Massenspektrometer verfolgt und dokumentiert werden. Nach einer einmalig zu ermittelnden Korrelation zu den Trocknungsverlust-Werten kann das Ende des Trocknungsprozesses anhand der massenspektrometrischen Daten ohne Zeitverzögerung erkannt werden. Die daraus resultierende Zeitersparnis ermöglicht eine bessere Auslastung der Anlagen und senkt die Energiekosten. Die Vermeidung überflüssiger Offline-Analysen trägt ebenfalls zur Kostensenkung bei.

Für die Optimierung der Parameter Temperatur, Druck und Schleppegas liefern die massenspektrometrischen Daten wertvolle Hinweise bei der Verfahrensentwicklung, besonders bei der Beeinflussung der Abfolge einzelner Trocknungsschritte bei Vorhandensein mehrerer Lösemittel. Darüberhinaus können auch kritische Zustände am Trockner (Undichtigkeiten, beginnende Zersetzung des Produktes etc.) leicht erkannt werden.

### Weitere Informationen:

InProcess Instruments  
Gesellschaft für Prozessanalytik mbH  
Sophie-Germain-Straße 1  
28201 Bremen

Tel. +49 421 52593-0  
Fax: +49 421 52593-10  
mail@in-process.com  
www.in-process.com