

Die kommerzielle Anlage mit einem Microjet-Reaktor ermöglicht erstmals die mobile, kontinuierliche und großtechnische GMP-Herstellung von Nanopartikeln pharmazeutischer Wirkstoffe.

Bild: © Viktor Cap 2012 - stock.adobe.com



Bild: © Stephan Gawlik, Mannheim/Germany, Stephan Gawlik Fotodesign

WENN PROZESSE LAUFEN LERNEN

Ein Prozess-Skid zur GMP-gerechten Herstellung von Nanopartikeln – Ein Mikrojet-Reaktor verwandelt Pharmawirkstoffe in Nanopartikel, die leicht vom Körper aufgenommen werden. Jetzt hat der Patentinhaber das Verfahren vom Laborprozess zu einer GMP-Anlage skaliert. Unterstützung holte sich das Pharmaunternehmen von einem kompetenten Anlagenbauer.

ANN-KATHRIN HOFFMANN*

Seit einiger Zeit werden vermehrt Nanopartikel in der Pharmazie eingesetzt, denn die Vorteile sprechen für sich: Arzneimittel in dieser Form lösen sich im Körper nach der Einnahme wesentlich besser auf und können daher deutlich schneller und mit einer geringeren Dosis ihre volle Wirksamkeit entfalten. Mit den bisherigen Verfahren am Markt lassen sich Nanopartikel zur pharmazeutischen Anwendung nur aufwändig und langsam anfertigen, durch iteratives Mahlen. Eine in der anorganischen Chemie etablierte

Technologie ermöglicht nun die schnellere und kontinuierliche Produktion mithilfe einer einfachen physikalischen Fällung im Microjet-Reaktor (MJR). Unter Laborbedingungen wurden so bereits erfolgreich Nanopartikel medizinischer Wirkstoffe hergestellt. Um damit kommerziell produzieren zu können, ist jedoch eine großtechnische Anlage nötig.

Das Patent für die physikalische Fällung im MJR hält das Pharmazieunternehmen Leon-Nanodrugs. Diese Schlüsseltechnologie ermöglicht eine einfache,

schnellere und damit kostengünstigere Herstellung von Nanopartikeln. Das zur Entwicklung benutzte Laborequipment begrenzt die Kapazität jedoch auf maximal zwei bis drei Liter und ist nicht auf eine kommerzielle Produktion ausgerichtet. Deshalb entwickelte Leon-Nanodrugs die Idee, eine großtechnische Anlage mit einer Kapazität von 100 Litern pro Charge zu bauen. Dafür benötigte das Unter-

* Die Autorin ist Fachjournalistin in Sindelfingen. Kontakt zur M+W Group, Stuttgart: Tel. +49-711-8804-2624

nehmen einen kompetenten Anlagenbau-Partner.

GMP-Richtlinien müssen erfüllt werden

Für die pharmazeutische Produktion wird eine Vielzahl an Zertifikaten benötigt. Diese sollen sicher stellen, dass alles ordnungsgemäß funktioniert und keine Patienten durch Fehlproduktionen oder Verunreinigungen gefährdet werden.

Bei einer kommerziellen Anlage für die Herstellung von Arzneimitteln zur Humanapplikation sind zudem andere Sicherheitsvorkehrungen gefordert, als bei der experimentellen Laborproduktion. GMP-Richtlinien müssen erfüllt sein, sodass mit der Produktionsplattform Tabletten oder Injektionen für den Markt hergestellt werden dürfen.

Daher kam auch nur ein Unternehmen in Frage, das die nötige Branchenkenntnis, Erfahrung und Kompetenz in der pharmazeutischen Industrie mitbringt. Diese Kombination spricht für die M+W Group. Seit 1912 steht die M+W Group an der Spitze fortschrittlicher Ingenieursentwicklungen und Konstruktionslösungen. „Als Chemiker brauchten wir einen Anlagenbauer, der unsere Sprache spricht, sich mit der Branche auskennt und das nötige Know-how mitbringt“, erklärt Dr. Elke Horstkotte, Leiterin des Projekts bei Leon-Nanodrugs. „Der Konstrukteur muss wissen, worauf es ankommt, damit das Projekt erfolgreich verläuft. Das geht nur, wenn er auch ein Grundverständnis für die An-

forderungen der Branche hat, damit er autark die Lösung der Herausforderungen findet und dann die Peripherie konstruiert. In M+W haben wir diesen Partner gefunden.“ Im Januar 2016 erhielt M+W den Auftrag der Leon-Nanodrugs. Am Standort Stuttgart wurde inhouse durch die Ingenieure, Konstrukteure und Software-Experten der M+W die erste kommerziell nutzbare, großtechnische MJR-Produktionsplattform zur Nanopartikel-Herstellung im Pharmaziebereich gebaut.

Vom Labor zur großtechnischen Anlage

Zunächst musste in der Planung die technische Auslegung und die Anforderungen an die Peripherie definiert werden. Bisher waren nur die Laborprozesse zur Herstellung einiger Liter und deren Ausmaße etabliert – diese sollten nun in eine Plattform mit einem 100-Liter-Maßstab übertragen werden. Wesentliches Kennzeichen des MJR-Prozesses ist, dass die Größe des Microjet-Reaktors – des Herzstücks der Anlage – auch in der kommerziellen

Produktionsplattform identisch ist, mit der des Labor-Geräts. Der Reaktor enthält zwei kleine Düsen von einigen 100 µm Durchmesser, die den Flüssigkeitsdurchsatz und damit die gesamte Kapazität der Anlage bestimmen. Nach jeder Produktion müssen Anlage und Microjet-Reaktor gereinigt werden. Um nicht die gesamte Anlage auseinander montieren zu müssen, war ein einfacher Zugang zum Reaktor wichtig, um diesen zu rein-

igen und gegebenenfalls gegen einen Reaktor mit kleineren oder größeren Düsen tauschen zu können.

Die Produktionsplattform hat einige Besonderheiten: Die zum Reaktor führenden Flüssigkeitsleitungen stehen unter hohem Druck und als Ausgangsprodukt werden organische Lösungsmittel verwendet. Zur Herstellung der Nanopartikel schießen die beiden Flüssigkeiten im Reaktor unter Hochdruck aufeinander. Zeitgleich sorgt eingeleitetes Schutzgas dafür, dass die entstehende Nanopartikel-Suspension kontinuierlich in dem Abfüllbehälter landet. Bei der Anlagenkonzeption galt es besonders, die Prozesskontrollen einzuhalten und automatisiert zu überwachen, wie schnell sich die Flüssigkeiten mischen oder mit welchem Druck die Gaspipeline beaufschlagt ist. Da bei der Auftragserteilung die Volumenströmen noch unbekannt waren, wurden

>> Gebraucht wurde ein Anlagenbauer, der sich mit der Pharmabranche auskennt und das nötige Know-how mitbringt.

entsprechend flexible Geräte und Messstationen ausgewählt. Weicht der kontinuierlich überwachte Prozess von den Vorgaben ab, so wird die erzeugte Suspension

sofort und automatisch vom Produkt- in den Abfallbehälter umgeleitet. Hinzu kommt, dass durch Einsatz von organischem Lösemittel der Prozess explosionsgefährdet ist und somit die gesamte Produktionsplattform ATEX-gerecht ausgeführt werden musste. Zur Reinigung der Anlage wurde eine zusätzliche Hochleistungspumpe eingebaut und ein automatisierter Cleaning-in-Place-Prozess realisiert.

Für die Konstrukteure lag eine weitere Herausforderung in den baulichen Gegebenheiten der Anlage. Die großtechnische Produktionsplattform besteht aus insgesamt fünf Behältern und der dazugehörigen Peripherie. Da Leon-Nanodrugs die Pilotanlage bei verschiedenen Kunden einsetzen will, sollte sie mobil sein. Um einen komplizierten Auf- und Abbau zu vermeiden, wurde die gesamte Anlage mit Rollen versehen. Auch

„Jeder Knopf, der gedrückt wird, jede Einstellung und jede Veränderung muss im Nachgang ersichtlich sein.“

HEIKO SCHWARZ,
PROJEKTLEITER M+W



Bild: M+W Group

die fünf Behälter haben Rollen, wodurch sie außerhalb der Anlage befüllt und entleert werden können. Der mobile Produktbehälter von 100 Litern kann zur Weiterverarbeitung der Nanopartikel-Suspension ohne verlustreiches Umfüllen zur nächsten pharmazeutischen Anlage gebracht und dort angeschlossen werden.

Die Software muss Nachvollziehbarkeit schaffen

Um die GMP-Anforderungen zu erfüllen und einen Audit-Trail zu ermöglichen, muss jeder Arbeitsschritt der Anlage sorgsam protokolliert und nachvollziehbar dokumentiert werden. Dies muss die eingesetzte Software abbilden können. „Jeder Knopf, der gedrückt wird, jede Einstellung und jede Veränderung muss im Nachgang ersichtlich sein“, erklärt Heiko Schwarz, Projektleiter bei M+W. „Das kann nicht jede Software. Deshalb haben wir ein eigens auf das Prozess-Skid abgestimmtes Programm entwickelt, das diese Voraussetzungen erfüllt.“

Als Basis wurde die modular aufgebaute Software TIA (total integrated automation) von Siemens genutzt. Das System besteht zum Teil aus bereits fertigen Bausteinen für die anlagenspezifischen Anforderungen und zusätzlich eigens entwickelter Software, die für



Bild: M+W Group

„Bei uns gilt generell: Jedes Projekt besteht aus einem kleinen Team, das an der kompletten Ausführung von Design bis zur Konstruktion beteiligt ist.“

KARSTEN DEURINGER,
MANAGER SALES & BD

die Ventilansteuerung und die Steuerung der Frequenzumrichter konzipiert wurde. Sehr spezielle Prozessschritte wie Rühren, Fällung mit oder ohne Stickstoff, Entleerung und Reinigung wurden ebenfalls programmiert.

Erfolgreich auf den Weg gebracht

Da das gesamte Prozess-Skid in Stuttgart gefertigt wurde, waren sowohl Konstrukteure als auch die Software-Programmierer beim Testen und Einsetzen des Systems vor Ort. Das gehöre für M+W zur Unternehmensphilosophie, erklärt Karsten Deuringer, Manager Sales & BD: „Bei uns gilt generell: Jedes Projekt besteht aus einem kleinen Team, das von Anfang bis Ende an der Konstruktion beteiligt ist. Gerade bei einer Pilotanlage achten wir besonders darauf, dass wir nicht nur in enger Abstimmung mit dem Kunden arbeiten, sondern auch alle am Projekt beteiligten Ingenieure, Maschinenbauer und

Programmierer eng zusammen arbeiten.“ Darin sah auch Leon-Nanodrugs den Vorteil. Zudem erhielt das Pharmazieunternehmen durch M+W alle Leistungen aus einer Hand.

Die Anlage wurde nach Kundenanforderung spezifisch produziert und der Fortschritt in regelmäßigen Meetings besprochen. Dank der ausführenden Kompetenz von M+W und der Erfahrung aus den Labortests von Leon-Nanodrugs war das gemeinsame Projekt erfolgreich: „Das GMP-Umfeld stellt hohe Anforderungen an die Anlage. Zudem musste sie unseren internen Ansprüchen an die Prozessführung entsprechen. All diese daraus entstandenen Herausforderungen konnten durch die enge Zusammenarbeit mit M+W, deren Sachverständigkeit und ihrer Kompetenz im Anlagenbau gelöst werden“, betont Elke Horstkotte. Die Anlage bestand im August 2016 den Factory Acceptance Test und wurde im Anschluss an Leon-Nanodrugs übergeben.

PharmaTEC-Tipp

Den nächsten deutschen Auftritt hat die M+W Group in Karlsruhe auf den **Lounges** (6.-8. Februar 2018): Stand D210.

Funktionsweise des Mikrojet-Reaktor (MJR)

SO ENTSTEHEN DIE NANOPARTIKEL

Im Vergleich zur bisherigen Herstellung von Nanopartikeln für die pharmazeutische Anwendung stellt der MJR diese nicht durch Mahlen sondern durch eine physikalische Fällung her. Ein pharmazeutischer Wirkstoff wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel aufgelöst. Ist dieser Wirkstoff in Wasser unlöslich, bilden sich bei Mischung der Wirkstofflösung mit Wasser spontan kleine, feste Wirkstoffpartikel. Dieser einfache physikalische Prozess wird im MJR kontinuierlich und unter sehr kontrollierten Prozessbedingungen umgesetzt. In einer Kammer im Inneren des Reaktors prallen beide Flüssigkeitsstrahlen, Wirkstofflösung und Wasser, unter kontrollierten Reaktionsbedingungen aufeinander und eine intensive Durchmischung findet statt. Es bilden sich Wirkstoffpartikel von einigen hundert Nanometern. Das Einblasen von Stickstoff-Gas in die Kammer sorgt dafür, dass die Flüssigkeitsmischung mit

den Wirkstoffnanopartikeln aus dem Reaktor ausgetragen wird. Die entstehende Suspension ist bereit für die weitere pharmazeutische Verarbeitung zu Tabletten oder Injektionen.



Der Mikrojet-Reaktor ermöglicht einen kontinuierlichen Prozess.

Bild: M+W Group