



Quergeströmt

Kontinuierliche Filtration pharmazeutischer Suspensionen

Mechanische Verfahren wie die Filtration liefern erst bei kontinuierlicher Betriebsweise optimale, definierte Resultate. Dennoch stellt die Aufgabe, Filtrationsverfahren in kontinuierliche Herstellungsprozesse für pharmazeutische Produkte zu integrieren, eine große Herausforderung dar.

Die Aufkonzentrierung von Suspensionen und die Abtrennung und Waschung der Feststoffe sind Grundoperationen, die in der Regel Verbindungsglieder zwischen der Wirkstoffherstellung und Formulierung darstellen. Die Anforderungen, denen eine hierfür infrage kommende kontinuierlich arbeitende Trenntechnik gerecht werden muss, sind vielfältig und anspruchsvoll:

- schonende Betriebsweise und hohe Flexibilität
- variable Produktionsmengen
- zuverlässige Betriebsweise und konstante Betriebsergebnisse gewährleisten
- Vermeidung von Rückvermischungen

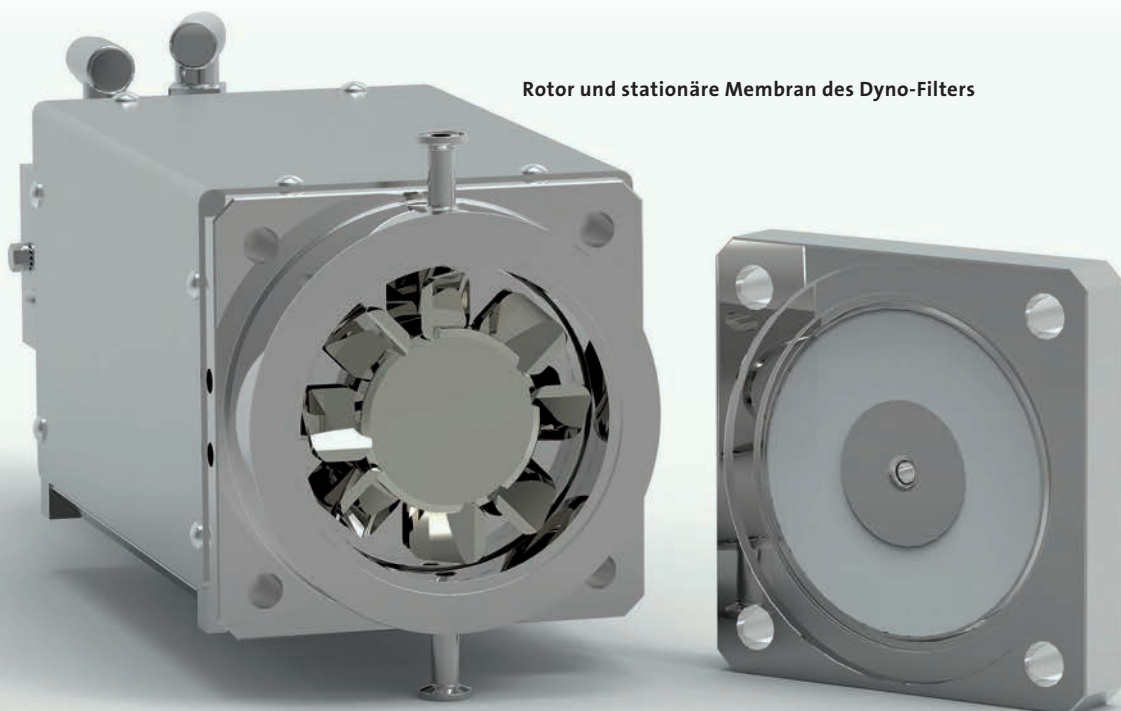
Der Bokela-Dyno-Filter ist ein kontinuierlich arbeitender, dynamischer Crossflow-Filter, der bei der Filtration von pharmazeutischen Suspensionen in kontinuierlichen Prozessen

neue Lösungen ermöglicht. Mit diesem Filter können Suspensionen aus Kristallisations-, Fällungs- oder Mahlprozessen, aber auch biobasierte Suspensionen aufkonzentriert, filtriert und die Feststoffe gereinigt werden. Aufgrund seines Verfahrens- und Apparateprinzips besitzt der Filter Eigenschaften, die das formulierte Anforderungsprofil für solche Anwendungen erfüllen.

Modulares System

Der Dyno-Filter arbeitet nach dem Prinzip der dynamischen Crossflow-Filtration und besitzt einen vollkommen geschlossenen, modularen Aufbau. Er ist sowohl mit nur einer als auch mit mehreren Filtrationskammern verfügbar. Die Suspension strömt meanderförmig von Kammer zu Kammer, wobei sich die Konzentration sukzessive erhöht, da in jeder Kammer Filtrat abfließt. Das eingedickte Konzentrat wird in der letzten Kammer kontrolliert ausgetragen. Die tangentielle Überströmung der Filterfläche

Autor: Udo Hoffner, Senior Engineer Sales, Bokela GmbH, Karlsruhe



Rotor und stationäre Membran des Dyno-Filters

wird durch Rotoren im Suspensionsraum und die transmembrane Druckdifferenz durch die Zufuhrpumpe erzeugt. Die Flüssigkeit strömt mit einem definierten Geschwindigkeitsgradienten über das Filtermedium. So wird eine Verblockung des Filtermediums verhindert und ein permanent hoher Filtratdurchfluss ermöglicht. In jede Kammer kann separat Waschwasser zugeführt werden, die Rotoren sorgen für eine gleichmäßige Homogenisierung der Suspension und eine gute Durchmischung mit der Waschflüssigkeit.

Für den Einsatz in kontinuierlichen pharmazeutischen Herstellungsprozessen wurde das Apparatedesign des Filters neu gestaltet. Die wichtigsten Eigenschaften des Filters für solche Anwendungen sind:

- kleine Apparategröße
- Trennung und Waschung von Feststoffen im Partikelbereich 0,01–200 µm
- hohe Trenneffizienz
- hohe Flexibilität bei sich ändernden Zulaufbedingungen
- hohe Durchflussraten auch bei hoher Eingangskonzentration oder hoher Viskosität
- Zufuhr von Waschflüssigkeit direkt in die Filtrationskammer
- sehr hohe Endkonzentration
- partikelfreies Filtrat

Klein und flexibel

Der Dyno-Filter XS-Type 0.013 wurde speziell für den Einsatz bei kleinen und sehr kleinen Produktionsmengen entwickelt. Dieser Filter bietet Lösungen, wenn pharmazeutische oder biobasierte Suspensionen aufkonzentriert und die Feststoffe gewaschen werden müssen oder ein Lösemittelaustausch erforderlich ist. Dabei ist sowohl eine kontinuierliche Betriebsweise, aber auch ein Batchbetrieb möglich. Dieser Filter besitzt eine geschlossene Einkammerbauweise mit Rotor und stationärer Membran. Das Design gestattet einen flexiblen, modularen Anlagenaufbau und ermöglicht somit eine Prozessführung, die eine Rückverschmutzung während der kontinuierlichen Filtration unterbindet.

Durch die kompakte Bauweise wird auch ein sehr kleines Oberfläche-Volumenverhältnis erreicht. Die Filterfläche beträgt 0,013 m², die Rotordrehzahl kann bei konstantem Drehmoment von 0–2000 rpm geregelt werden. Die Waschflüssigkeit wird direkt in die Filtrationskammer eingeleitet, und durch ein integriertes Heiz-/Kühlungssystem lässt sich die Suspensionstemperatur auf einen konstanten Wert einstellen.

Je nach Produkterfordernissen können Membranen aus unterschiedlichen Materialien eingesetzt werden. Sie sind ebenso wie die Dichtungen als Einwegprodukte konzipiert. Das Apparatedesign ermöglicht

eine schnelle und vollständige Entleerung, CIP- und SIP-Systeme sorgen für eine Reinigung und Hygienisierung aller Apparate- und Entleerungskomponenten.

In der Praxis

Bei einem kontinuierlichen Produktionsprozess muss eine pharmazeutische Kristallisationssuspension kontinuierlich filtriert werden. Der Feststoffgehalt in der Ausgangssuspension beträgt 5 Gew.-% und soll auf 60 Gew.-% erhöht werden. Zudem muss die Mutterlauge, die eine Mischung zweier Prozessflüssigkeiten darstellt, durch ein anderes Lösemittel ausgetauscht werden.

Um eine Rückverschmutzung zu vermeiden, werden für diese Aufgabenstellung mehrere Dyno Filter XS 0.013 in modularer Anordnung eingesetzt. Der aufkonzentrierte Feststoff wird mit der gewünschten Feststoffkonzentration von 60 Gew.-% ausgetragen, das Filtrat ist partikelfrei. Durch einen Flüssigkeitsaustausch wird die Komponente 1 der Mutterlauge von 45 Gew.-% auf einen Wert von < 1,5 Gew.-% reduziert. Die Komponente 2 der Mutterlauge wird von einem Ausgangswert von 5 Gew.-% bis auf einen Restwert von < 0,003 Gew.-% entfernt.

Mehrere Stufen

Wenn Suspensionen mit sehr niedriger Feststoffkonzentration anfallen, besteht häufig die Notwendigkeit, durch eine Vorverdickung optimale Ausgangsbedingungen für die folgenden Prozessschritte herzustellen. Für solche Aufgabenstellungen steht mit dem Dyno-Filter XS-Type 0.13 eine Variante zur Verfügung, die speziell für die kontinuierliche, aber auch batchweise Aufkonzentrierung von niedrig konzentrierten Suspensionen entwickelt wurde. Auch eine Vorreinigung durch Waschung ist dabei möglich. Der Filter besteht aus fünf seriell angeordneten Modulen bzw. Filtrationskammern und besitzt eine Filtrationsfläche von 0,13 m². Alle weiteren relevanten Verfahrens- und Maschineneigenschaften entsprechen weitestgehend den Eigenschaften des Dyno-Filters XS 0.013.

Zur Bestimmung des Filtrationsverhaltens individueller Produkte können mit einem Labortestgerät ausgiebige Testreihen unter realen Bedingungen durchgeführt werden. Mit den Ergebnissen solcher Untersuchungen sind zuverlässige Aussagen über die erzielbaren Ergebnisse, eine Filterauslegung, das Betriebsverhalten sowie über das Verhalten von Produkt und Filtermedium im Dauerbetrieb möglich.

Fotos: Franz Pfluegl (524313, Fotolia), Bokela