 Bayer HealthCare Bayer Schering Pharma	Projekt ZOHIR	Abschlußbericht
Global Chemical Development	Dr. Budde	13.02.2009 Seite 1 von 35

Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zwischenprodukten durch Ozonierung und Halogenierung unter Anwendung der Mikroverfahrenstechnik mit integrierter IR-Sensorik


ZOHIR

Abschlussbericht

Dr. Uwe Budde

Inhaltsverzeichnis:

- 1. Einführung und Zielsetzung des Vorhabens**
- 2. Aufgabenstellung und Arbeitspakete**
- 3. Fluorierungsreaktion in Flüssigphase**
 - 3.1 Auswahl und Charakterisierung der Reaktion**
 - 3.2 Chemische Sicherheitsprüfungen**
 - 3.3 Online-ATR-FTIR-Spektroskopie**
 - 3.4 Erste modulare MRT-Anlage im Labormaßstab**
 - 3.4.1 Optimierung der Prozessparameter**
 - 3.4.2 Kinetische Analyse der Fluorierung in Flüssigphase**
 - 3.5 Apparative Konzepte für den Anlagenaufbau und Optimierung der Module**
 - 3.5.1 Einstranganlage**
 - 3.5.2 Zweistranganlage**
 - 3.6 Weitere Optimierung der Prozessparameter in der Zweistranganlage**
 - 3.7 Maßstabsvergrößerung und Kleinmengenproduktion**
- 4. Nitrierungsreaktion in Flüssig/Flüssigphase**
 - 4.1 Auswahl und Charakterisierung der Reaktionen**
 - 4.1.1 Optimierung der Prozessparameter Nitrierungsreaktion A**
 - 4.1.2 Optimierung der Prozessparameter Nitrierungsreaktion B**
 - 4.2 Auswahl der Module und Entwicklung der modularen Anlage für Nitrierungsreaktion A**
 - 4.3 Übertragung der Nitrierungsreaktion B in die Pilotanlage von mikrogas**
 - 4.3.1 Handhabung und Flexibilität**
 - 4.3.2 Prozessleitsystem und Datenaufnahme**
 - 4.3.3 Vergleich der Module in der Pilotanlage für Nitrierungsreaktion B**
 - 4.4 Kleinmengenproduktion**

 Bayer HealthCare Bayer Schering Pharma	Projekt ZOHIR	Abschlußbericht
Global Chemical Development	Dr. Budde	13.02.2009 Seite 2 von 35

1. Einführung und Zielsetzung des Vorhabens

Das Gesamtziel des Vorhabens bestand darin, ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zwischenprodukten durch Anwendung der Mikroverfahrenstechnik zu entwickeln und im Pilotmaßstab zu realisieren. Ein wesentlicher Punkt war die Entwicklung und der Bau einer Anlage bestehend aus verknüpfbaren Anlagenmodulen zur kontinuierlichen sicheren Durchführung von Ozonierungen und Halogenierungen unter Einbindung von IR-Sensoren.


Ozonierungen und Halogenierungen gehören zu den stark exothermen Reaktionen, die in mikrostrukturierten Reaktoren aufgrund des verbesserten Wärme- und Stoffaustausches isotherm durchführbar sein sollten. Zusätzlich geht häufig ein besonderes Gefahrenpotential von den toxischen bzw. thermisch instabilen Reaktanden oder Produkten aus. Diese Prozesse werden, wie die meisten Prozesse in der pharmazeutischen Chemie und Feinchemie, nach Möglichkeit und in der Regel absatzweise in diskontinuierlichen Rührkesselreaktoren durchgeführt, da dieser Reaktortyp der in diesen Industriezweigen verwendete Standardreaktor ist.

Im Rahmen des Vorhabens wurde von Bayer Schering Pharma (BSP) der Fokus auf die Untersuchung von zwei Reaktionstypen gelegt. Zunächst wurde eine Fluorierungsreaktion charakterisiert, diskontinuierlich wie auch kontinuierlich durchgeführt und die begleitende IR-Sensorik entwickelt. Danach folgte der Aufbau mehrerer aus Modulen zusammengesetzter kontinuierlicher Anlagen sowie die Durchführung einer größeren Produktionskampagne. Danach wurde, wie im ursprünglichen Arbeitsplan beschrieben, eine Hydrobromierungsreaktion zunächst im Labormaßstab untersucht. Aufgrund der Projektsituation bei BSP wurde dann die Hydrobromierungsreaktion aus dem Arbeitsplan genommen und an deren Stelle für ein aktuelles Projekt eine Nitrierungsreaktion untersucht und ein kontinuierliches Verfahren entwickelt. Nach Aufbau einer Pilotanlage durch den Projektpartner mikroglas wurde das Nitrierungsverfahren auf diese Anlage erfolgreich übertragen. Die Nitrierungsreaktion zeichnet sich wie auch die anderen untersuchten Reaktionstypen durch hohe Exothermie, kritische Ausgangsstoffe und Produkte sowie eingeschränkte Scale-up-Fähigkeit aus, und ist daher ebenso für die Durchführung in kontinuierlichen Mikroreaktoren prädestiniert.

Im Rahmen des Abschlußberichtes von BSP wird daher nur über die Fluorierungs- und die Nitrierungsreaktionen berichtet. Das ebenfalls zu untersuchende Beispiel der Ozonolysereaktion wurde vom Projektpartner Leibniz-Institut für Katalyse (LIKAT) bearbeitet. Der BSP-Anteil lag in der Bereitstellung der zu untersuchenden Reaktion und in einer intensiven Begleitung der Arbeiten des LIKAT.

Aus technischer Sicht lag der Fokus des Vorhabens in der Entwicklung eines Werkzeugs, in unserem Fall einer kontinuierlich zu betreibenden Mikroreaktionstechnikanlage, mit der in Zukunft chemische Reaktionen wie die hier untersuchten schnell und automatisiert optimiert und durchgeführt werden können (multi purpose) und damit Produkte gefahrlos und kostengünstig in kleineren bis mittleren Mengen (bis zu 10 - 100 Jahrestonnen) produziert werden können (multi scale). Besondere Herausforderungen lagen in der Entwicklung von sicheren mikrofluidischen Bauteilen für das Handling von Ozon, den Halogenierungs- und Nitrierungsmitteln, sowie der automatisierten Produktionskontrolle mit Hilfe von inline-Sensoren, speziell im MIR-Bereich. Während des Vorhabens wurde von BSP die IR-Technologie intensiv bei der Fluorierungsreaktion eingesetzt. Dabei kamen am Markt erhältliche Sonden und vom Projektpartner infrared sensors (ifs) entwickelte Sonden zum Einsatz. Weiteres Ziel war es, die durchgehende Prozessentwicklung von der Herstellung erster Proben bis zum Aufbau der Pilotanlage unter Einsatz der Mikroreaktionstechnologie zu realisieren. Damit soll die Zeit zwischen der Idee und dem Beginn der Produktion eines neuen Produktes verkürzt (Time-to-Market), sowie die Entwicklungskosten und die Kosten für den Aufbau einer Produktion gesenkt werden. Auch dieses Aufgabenfeld konnte erfolgreich bearbeitet werden.

Da viele Produkte der pharmazeutischen Industrie und der Feinchemie in kleineren Mengen produziert werden (einige kg bis einige Jahrestonnen), ist die Wiederverwendung dieser Anlagen für

 Bayer HealthCare Bayer Schering Pharma	Projekt ZOHIR	Abschlußbericht
Global Chemical Development	Dr. Budde	13.02.2009 Seite 3 von 35

andere Produkte unbedingt zu berücksichtigen. Durch einen modularen Aufbau, der einen reaktionsspezifischen Teil von der eigentlichen Anlage mit Ver- und Entsorgung sowie Steuerung trennt, wurde dieses realisiert.

2. Aufgabenstellung und Arbeitspakete

Die Durchführung des Vorhabens gliedert sich in die folgenden Aufgabenstellungen, deren Bearbeitung später in den einzelnen Kapiteln ausführlich beschrieben wird:


1. Optimierung der chemischen Reaktionen in Hinblick auf kontinuierlichen Produktionsbetrieb
 - Untersuchungen zum Einfluss der Temperatur, Druck, Konzentration und Verweilzeit auf die Reaktionen in Mikrostrukturreaktoren
 - Optimierung der chemischen Abläufe zur kontinuierlichen Produkterzeugung ohne Isolierung von Zwischenstufen, Unterdrückung von Nebenreaktionen
2. Entwicklung einer Laboranlage für die Entwicklung der chemischen Prozessführung
 - sichere Handhabung von toxischen und explosionsgefährdeten Stoffen
 - Erzeugung, Transport und Handhabung von Ozon, Halogenierungsmitteln und Nitriersäuren
 - Anpassung bzw. Neuentwicklung der mikrofluidischen Bauteile
 - Integration der MSR-Technik zur Steuerung und Datenerfassung/-auswertung
3. Entwicklung einer geeigneten In-situ-Sensorik
 - mittels IR-Spektroskopie zur Prozesskontrolle sowohl für die Entwicklung der Prozesse als auch für die spätere Produktion
 - sowie mittels weiterer geeigneter Methoden wie der während des Projektes zusätzlich verwendeten RAMAN-Spektroskopie
4. Entwicklung einer Pilotanlage zur Realisierung einer der untersuchten Beispielprozesse
 - Planung/Bau einer Pilotanlage auf Basis der Erfahrungen mit der Laboranlage
 - Entwicklung der Anbindung an die "Makrowelt"
 - Integration der notwendigen Sicherheitsvorkehrungen
 - Integration der MSR-Technik für einen automatisierten Produktionsbetrieb
 - Ermittlung von Einsatz-/Standzeiten (z. B. Korrosionsproblematik, Wartungsanfälligkeit)
 - Auswertung der Ergebnisse, z. B. im Hinblick auf Prozessdurchführung, Entwicklungszeiten, Wirtschaftlichkeit, Umweltverträglichkeit, Abfallerzeugung, Sicherheit

Im Detail wurde diese Aufgabenstellung in Arbeitspakete unterteilt, die auch die Zusammenarbeit der Projektpartner im Verbund beschreiben:

AP 1 Charakterisierung der Reaktionen (LIKAT, BSP)

In diesem Arbeitspaket erfolgte eine umfangreiche physikalische, kinetische und analytische Charakterisierung der ausgewählten Beispielreaktionen, im BSP-Teil also der Fluorierungs- und der Nitrierungsreaktion.

Ein weiterer Schwerpunkt war die Erarbeitung von analytischen Methoden für die quantitative Erfassung der Zwischen- und Endprodukte, um exakte Aussagen über Umsätze und Selektivitäten zu erhalten. Dazu wurden kommerziell bereits verfügbare IR-Geräte (Mettler-Toledo) als auch innerhalb des Projektes neu vom Partner ifs entwickelte Mikro-IR-Sensoren eingesetzt. Als weitere Methoden und zur Referenzanalytik wurden GC und HPLC eingesetzt.

 Bayer HealthCare Bayer Schering Pharma	Projekt ZOHIR	Abschlußbericht
Global Chemical Development	Dr. Budde	13.02.2009 Seite 4 von 35

AP 2 Auswahl, Bau und Test von Modulen der Mikroreaktionstechnik

- 2.1 Definition der verschiedenen benötigten mikrofluidischen Module, Sensoren, Sicherheitstechnik, Pumpen, Leitungssystem, z. B. "Backbone" (BSP, LIKAT)
- 2.2 Auswahl und Anpassung der kommerziell erhältlichen mikrofluidischen Module, Sensoren, Sicherheitstechnik (mikroglas, BSP, LIKAT)
- 2.3 Entwicklung der fehlenden Module, z. B. Entgaser-Verdampfer, variabler Verweiler (mikroglas, BSP, LIKAT)
- 2.4 Funktionstest der verschiedenen Module (mikroglas)
- 2.5 Chemische Tests der Module (LIKAT, BSP)
- 2.6 Optimierung der Module nach Tests in der Entwicklungsanlage und Pilotanlage (mikroglas)


AP 3 Entwicklung, Bau und Test der Module zur IR-Analytik (ifs)

- 3.1 Für die IR-analytische Charakterisierung der Beispielreaktionen am LIKAT und für Langzeituntersuchungen bei ifs werden zunächst zwei IR-Sonden mit 6 mm Sondenkopfdurchmesser entsprechend dem aktuellen Entwicklungsstand aufgebaut und eingesetzt. Zusätzlich wird eine Optik zur Ankopplung der Sonde an ein IR-Spektrometer hergestellt bzw. angepasst (ifs).
- 3.2 Definition der Betriebsbedingungen für die IR-Sonde (LIKAT, BSP, ifs). Langzeittests der kompletten IR-Sonde (Sonde plus Spektrometer) unter möglichen Betriebsbedingungen (Temperatur, Druck, Chemikalienbeständigkeit, mechanische Robustheit) (ifs, LIKAT).
- 3.3 Entwicklung einer miniaturisierten prozesstauglichen IR-Sonde unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Langzeittests und den messtechnischen Anforderungen (mechanische Abmessungen, Empfindlichkeit, Messzeit). Zusätzliche Optimierung hinsichtlich der effizienten optischen Kopplung zwischen Lichtleiter und Sonderelement, dem mechanischen Design und der Verbindungstechnologie (ifs).
- 3.4 Entwicklung eines Multiplexers für 4 Mikro-IR-Sonden (ifs)
- 3.5 Funktionstest (Langzeittests, Tests unter extremen Betriebsbedingungen) der miniaturisierten IR-Sonden (ifs, LIKAT)
- 3.6 Chemische Tests der miniaturisierten IR-Sonden (LIKAT, BSP)
- 3.7 Optimierung der miniaturisierten IR-Sonden (ifs) und Integration in die Entwicklungs-/Projektanlage.

AP 4 Entwicklung und Test der modularen Laboranlage (LIKAT, BSP)

Die Beispielreaktionen wurden zunächst in modularen Laboranlagen untersucht. Diese Anlagen wurden aus vorhandenen oder innerhalb des Projektes entwickelten zusammengesetzt, beim Projektpartner LIKAT wurde z. T. auch das im strategischen BMBF-Forschungsvorhaben „Modulare Mikroverfahrenstechnik“ entwickelte Backbonesystem eingesetzt. Durch diesen schnell zu realisierenden Einsatz von ersten Laboranlagen konnten zügig die Realisierbarkeit des Verfahrens überprüft und gezeigt werden sowie die Reaktionsbedingungen variiert und optimiert werden. Zum Nachweis der vorteilhaften Anwendung der Mikroverfahrenstechnik wurden die Ergebnisse mit Versuchen aus dem Batchbetrieb verglichen.

AP 5 Pilotanlage (BSP; LIKAT)

 Bayer HealthCare Bayer Schering Pharma	Projekt ZOHIR	Abschlußbericht
Global Chemical Development	Dr. Budde	13.02.2009 Seite 5 von 35

Aus den in AP 4 erarbeiteten Ergebnissen wurde abgeleitet, welcher der Prozesse im Pilotmasstab umgesetzt werden soll. Dabei wurden im BSP-Teil sowohl über die Fluorierungs- als auch die Nitrierungsreaktion größere Produktmengen innerhalb laufender Produktionskampagnen hergestellt. In die innerhalb des Projekts entwickelte Pilotanlage wurde dann die Nitrierungsreaktion erfolgreich übertragen.

AP 6 Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen, Kommerzialisierung

Die Wirtschaftlichkeitsbetrachtung des erarbeiteten Ergebnisse erfolgt durch die Projektpartner. Hier sind zwei unterschiedliche Fälle zu unterscheiden.

Im Falle der Ozonierungsreaktion ist eine Maßstabsvergrößerung der Batchreaktion aus Sicherheitsgründen auf den Maßstab 10 – 20 l beschränkt, in dem eine Kleinmengenproduktion möglich ist und der auch so von BSP verwendet wurde. Hier konnte ein quantitativer Vergleich der Kosten von Batchreaktion und kontinuierlicher Mikroanlage durchgeführt werden.

Die Fluorierungs- und die Nitrierungsreaktion sind aus Sicherheitsgründen im Batchbetrieb lediglich auf den Maßstab von maximal 1 l begrenzt. Diese Bedingungen entsprechen dem reinen Labormaßstab und sie sind ungeeignet, damit größere Produktmengen herzustellen. Daher existiert bei diesen Reaktionen ein sogenanntes „No go – Kriterium“, die Maßstabsvergrößerung und die Herstellung von Kleinmengen im Batchbetrieb durchführen zu können. Die innerhalb des Projektes entwickelten Mikroanlagen stellten somit die einzige realisierbare Möglichkeit zur Herstellung von größeren Produktmengen dar. Ein wirtschaftlicher Vergleich fällt hier sehr eindeutig und qualitativ aus, da er im Unterschied realisierbarer und nicht realisierbarer Verfahren besteht und die Mikrotechnik die einzige Möglichkeit zur schnellen Bereitstellung erster größerer Produktmengen war. Ein quantitativer Vergleich der beiden Verfahren ist dagegen aus beschriebenen Gründen nicht möglich.

Öffentlichkeitsarbeit und projektübergreifende Ergebnisverwertung

Die in den Forschungsvorhaben erreichten Forschungsergebnisse wurden auf Tagungen vorgetragen und in Berichten und Veröffentlichungen publiziert. So wurden die Ergebnisse innerhalb der von der DECHEMA organisierten Industriepattform „Modulare Mikroverfahrenstechnik“, in den Arbeitsgruppen der Industriepattform und im DECHEMA-Ausschuss für Mikroreaktionstechnik zur Diskussion gestellt und bekannt gemacht. Durch Vorträge auf Tagungen (insbesondere IMRET) und Seminare an Instituten, Universitäten und Fachschulen wurden die Ergebnisse der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

3. Fluorierungsreaktion in Flüssigphase

3.1 Auswahl und Charakterisierung der Reaktion

Es wurde eine Reaktion identifiziert, die in guten Ausbeuten zu einer Zwischenstufe innerhalb einer aktuellen Wirkstoffsynthese der BSP führt. Es handelt sich dabei um eine geminale Difluorierung eines Steroids, in diesem Falle Estronacetat (EA), die im Forschungslabor mit dem Fluorierungsmittel DAST durchgeführt wurde.