

## Drastische Verkürzung von Trocknungszeiten pharmazeutischer Wirkstoffe in Vials mit Mikrowellen.



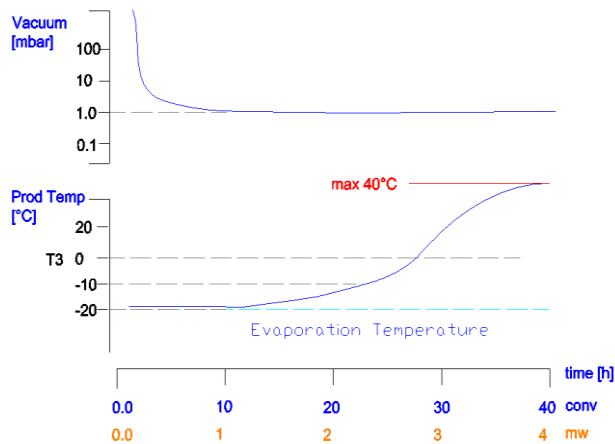
Pueschner Microwaves entwickelt, fertigt und vertreibt seit nunmehr 50 Jahren industrielle Mikrowellen weltweit. Als Spezialist für Mikrowellenanwendungen und Sonderanlagenbauer dringt Pueschner in immer neue Verfahrensbereiche vor und hat in 2008 mit der Mikrowellen Gefriertrocknung zunächst für keramische Produkte begonnen und diese dann in den Bereichen Food & BioTec erweitert. Die jüngsten Entwicklungen beziehen sich auf Anlagenkonzepte für pharmazeutische Produkte.

Gefriertrocknung ist bislang das übliche Verfahren, um aktiv pharmazeutische Wirkstoffe zu trocknen und zu stabilisieren.

Immer mehr Wirkstoffe basieren auf biotechnologischen Verfahren. Ihre molekulare Struktur wird immer komplexer und die Trocknungszeiten in der konventionellen Gefriertrocknung immer kritischer. Übliche Trocknungszeiten in konventionellen Mehretagen Gefriertrocknern liegen im Bereich von 50-70h.

Es besteht ein großes Interesse an alternativen Gefriertrocknungsverfahren, um die Trocknungszeit zu reduzieren als auch produktschonender zu trocknen.

In der Wirkstoffentwicklung werden derzeit Proteinlösungen entwickelt, deren Wirkungsweise hoch selektiv in Stoffwechselvorgänge eingreifen kann. Diese neuen Wirkstoffgenerationen sind allerdings auch wesentlich empfindlicher in der Trocknung, so dass Trocknungstemperaturen oberhalb von 20-40°C für längere Zeiträume zu vermeiden sind. Konventionelle Trocknungen von 50-70h bedeuten eine lange Verweildauer in der Endtrocknung bei Temperaturen über dem Gefrierpunkt, typischerweise bei ca. 20-40°C und darüber. Durch den langanhaltenden thermischen Stress in der Endtrocknung werden u.a. die Überlebensraten dieser neuen Wirkstoffgeneration nennenswert beeinträchtigt.



**Bild 1.** Vergleich konventionelle und Mikrowellengefrierd Trocknung

## Innovationssprung in der Gefrierd Trocknung pharmazeutischer Vials

Mit Mikrowellen Gefrierd Trocknung können diese Trocknungszeiten drastisch verkürzt werden (Faktor 5-10). Somit ist die Mikrowellen Gefrierd Trocknung nicht nur wirtschaftlicher, sondern auch produktschonender für die neue Wirkstoffgeneration. In der Veröffentlichung 1) sind Nachweise über verkürzte Trocknungszeiten bei „Monoclonalen Antibodies“ mit Pieschner Anlagentechnik im Journal of Pharmaceutical Science gezeigt, bei denen auch die Stabilität nach 12 Wochen vergleichbar zu konventionell gefrierd getrockneten Produkten ist.

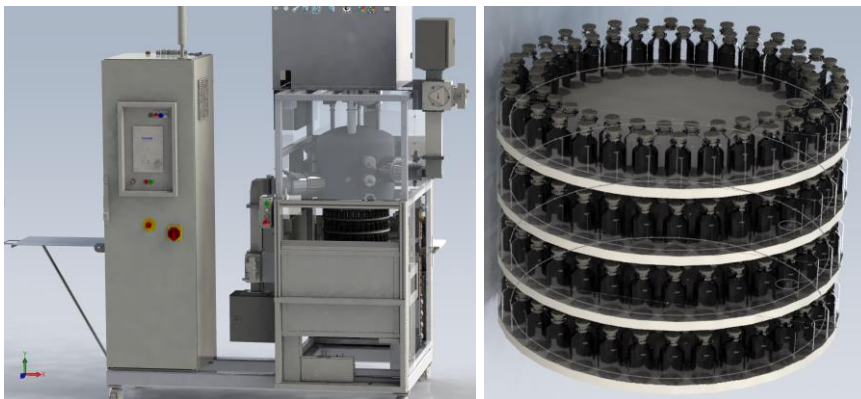
## Batch heute und Conti morgen

Grundsätzlich stehen zwei Anlagenkonzepte zur Verfügung.

1. Batch Karussell Mikrowellen Gefrierd Trockner
2. Conti Mikrowellen Gefrierd Trockner

Die Batch Karussell Mw Gefrierd Trockner werden derzeit im Markt erprobt und sollen in diesem Beitrag vorgestellt werden. Diese sind für den Laborbereich im Bereich R&D konzipiert und können auch automatisiert in parallel geschalteten Batchanlagen skaliert werden.

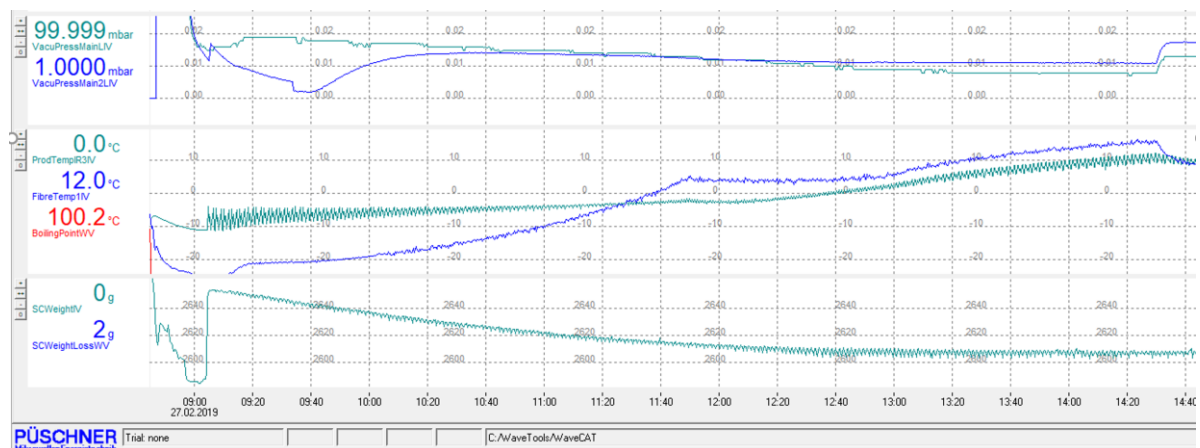
Neben der Mw-Gefrierd Trocknung wird in den Anlagen auch eingefroren und die Vials nach der Trocknung verschlossen.



**Bild 2.** Mw Gefrierd Trockner *μWaveVac0163ly* mit vier Karussellebenen mit 10R Vials

Das im Bild oben gezeigte Anlagenkonzept besteht aus einem Botton Loader, d.h. die Vials sind auf mehreren Ebenen kreisförmig angeordnet und werden über einen Drehteller mit Wägezelle abgestellt. Der Drehteller ist in der Vakuumverschlussscheibe im Boden integriert. Nach Beladung fährt die Vakuumverschlussscheibe mit der Beladung nach oben und verschließt die Vakuumbehälter. Der Einfriervorgang beginnt zunächst atmosphärisch bis die Nukleationen abgeschlossen sind und die Zuckerlösungen entsprechend auskristallisiert sind. Danach wird der Einfriervorgang noch durch tiefes Vakuum unterstützt.

Nun beginnt die eigentlichen Mikrowellengefrierd Trocknung. Die Trocknung wird über die online Wägezelle sowie über berührungslose Temperaturmessung der Zuckerlösung in jedem einzelnen Vial überwacht (siehe Bild 3).



**Bild 3.** Vakuumdruck, Temperaturmessung (faseroptisch und Infrarot) sowie Gewichtsverlust über eine Trocknung von 120 Vials in ca. 5,6h



**Bild 4.** Pharmazeutische Eleganz des Mikrowellen getrockneten Produktkuchens

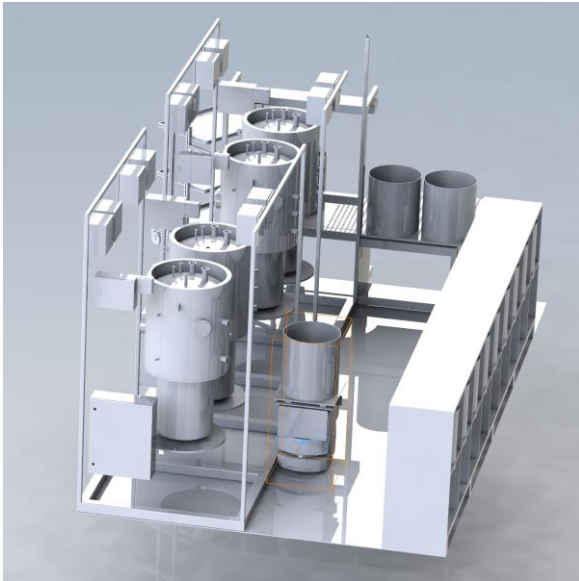
Nach dem Anstieg der Temperaturen über den Gefrierpunkt bis zu ca. 20°C liegen die Zuckerlösungen bei einer Restfeuchte < 2%. Je nach Formulierung gibt es noch eine kurze Nachd Trocknung bei Temperaturen bis 30-40°C mit maximal 30min.

Danach werden die Vials in der Anlage unter N2 verschlossen. Die Vakuumverschlussscheibe mit den verschlossenen Vials öffnet sich und kann als verschlossene Einheit entnommen werden.

Es stehen verschiedene Batchanlagengrößen zur Verfügung.

Die kleinste Laboranlage ***μWaveVac0163ly*** besteht aus maximal drei Ebenen mit maximal 3x120 (gesamt 360) 2R Vials.

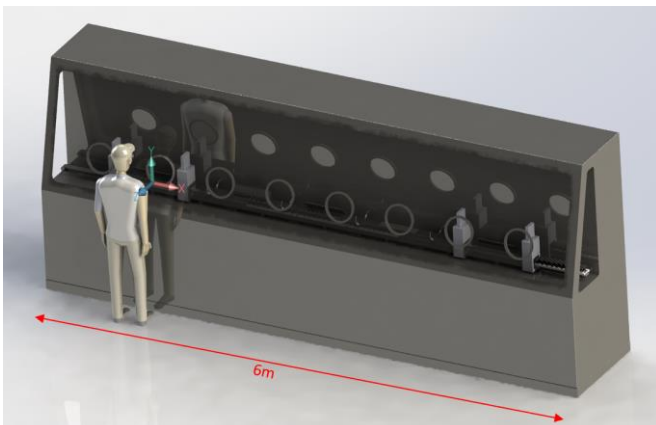
Der nächst größere Anlagentyp ist eine ***μWaveVac0273ly*** mit 4x160 (gesamt 640) 2R Vials. Geht man von ca. 2,5h Einfrieren und 5,0h Trocknung sowie 0,5h für Produkthandling aus, können 3 Batches in 24h gefahren werden (1920 2R Vials). Vier Anlagen im Verbund, wie unten im Bild gezeigt, können ca. 7.680 2R Vials in 24h produzieren. Die automatisierte Bestückung erfolgt über autonome Lynx Roboter (Omron / Adaptec). Ein Roboter kann vier Anlagen selbständig be- und entladen. Die gezeigte Fläche im Bild unten beträgt 3.5 x 6.5m.



**Bild 5.** Vier ***μWaveVac0273ly*** Mikrowellen Gefriertrockner im Verbund mit 640 Batchgröße bezogen auf 2R Vials be- und entladen über autonomen Roboter.

Auch befinden sich kontinuierliche Konzepte aktuell in der Entwicklung. Hier kommen sogenannte Single Mode Systeme zum Einsatz, die eine homogene Feldverteilung aufweisen.

Diese kontinuierlichen Systeme werden über entsprechende Schleusentechnik in Isolatoren betrieben und erlauben einen komplett kontinuierlichen Prozess von der Abfüllung der Vials bis zum getrockneten Produkt.



**Bild 6.** ***μWaveVac0353ly*** kontinuierlicher Mikrowellentrockner ausgelegt für 100 bis 200 2R Vials pro Stunde

Es besteht die Möglichkeit durch Verlängerung und Verbreiterung des Trocknungskanals den Durchsatz weiter zu steigern.

## **Ausblick**

Die konventionelle Gefriertrocknung ist in den letzten Jahrzehnten zwar inkrementell immer weiter verbessert worden. Jedoch durch den limitierten konduktiven Energieeintrag sind kaum größere Performancesssteigerungen erreicht worden. Mikrowellen bringen die Sublimationsenergie direkt im Volumen ein und können eine drastische Verkürzung der Trocknung bei besserer Qualität liefern. Die Mikrowellen Gefriertrocknung bietet gerade bei den neuen sensiblen Wirkstoffgenerationen enorme Vorteile und wird sich in den nächsten Jahren als neue Gefriertrocknungstechnologie neben der konventionellen etablieren.

## Referenzen:

1. Significant Drying Time Reduction Using Microwave-Assisted Freeze-Drying for a Monoclonal Antibody, Journal of Pharmaceutical Sciences 107 (2018) 2538-2543
2. Paper von James Dolan (Use of Volumetric Heating to Improve Heat Transfer During Vial Freeze-Drying vom September 1998) Dissertation submitted to the Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University