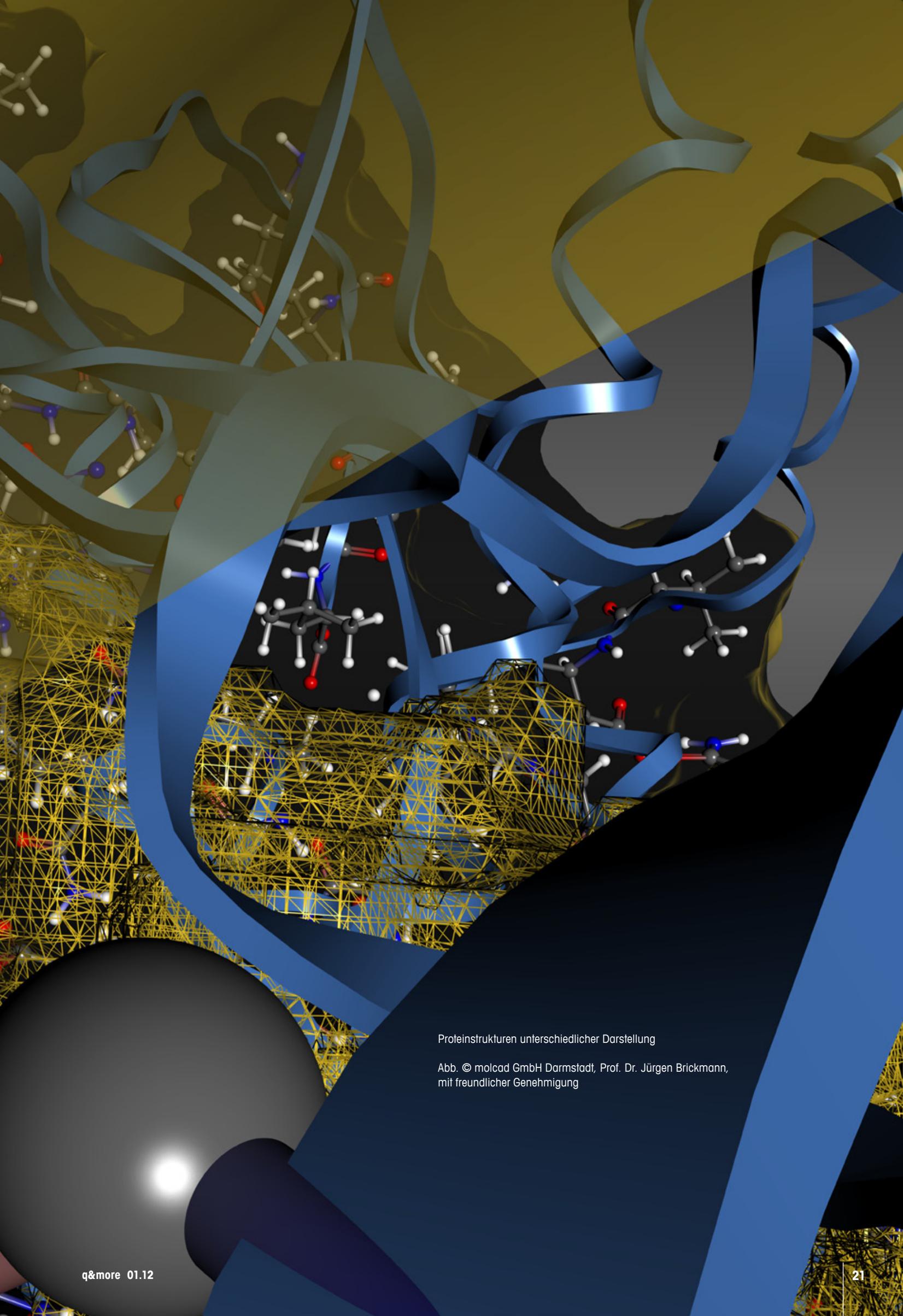


# Der Anfang vom Ende?

## Oder Das Ende des Anfangs?

Adrian Burke, Mettler-Toledo AG

Diejenigen von uns, die im letzten Jahrzehnt entweder direkt oder peripher in die pharmazeutische Industrie eingebunden waren, haben aus erster Hand eine dramatische Veränderung miterlebt. Die Zeiten ändern sich, und auch die Technologien ändern sich. Nehmen wir beispielsweise die Computer-Datenspeicher. Es ist noch gar nicht so lange her, dass die Floppy-Disk als Stand der Technik von der CD-ROM und dann durch USB-Geräte ersetzt wurde, die einfacher zu verwenden sind, schneller mit Informationen beschrieben werden können, mehr Daten speichern können und pro GB günstiger sind. In ähnlicher Weise erfuhr die Pharmaindustrie eine Veränderung, gewissermaßen getrieben von dem zugrunde liegenden Wunsch, die Produktivität bei Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zu erhöhen, was letztendlich zu niedrigeren Kilogrammkosten des hergestellten Materials führt. Dies stellte eine einzigartige Herausforderung für die Manager und Wissenschaftler in der Industrie dar. Um mit der neuen Art von CRO- und CMO-Unternehmen, die Niedriglohn-Arbeitskräfteressourcen in Ländern wie Indien und China nutzt, konkurrieren zu können, mussten sie neue, innovative Wege für kostengünstige Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten entwickeln.



Proteinstrukturen unterschiedlicher Darstellung

Abb. © molcad GmbH Darmstadt, Prof. Dr. Jürgen Brickmann,  
mit freundlicher Genehmigung

Aus einem anderen Blickwinkel gesehen: Könnte es sein, dass wir Zeugen einer Entwicklung werden, wie die Chemie an sich eingesetzt wird? Das Konzessionsgebiet der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung wurde innerhalb etwa der letzten zehn Jahre durch eine Reihe signifikanter Änderungen und Innovationen geprägt. Die kombinatorische Chemie war eine Technik, die als ein Mechanismus zur Herstellung einer großen Anzahl von Verbindungen zur Prüfung eine große Anhängerschaft gewonnen hatte, nur damit Unternehmen schnell feststellen konnten, dass es tatsächlich einen besseren Weg gibt. So richtete sich das Augenmerk auf die Synthese kleinerer, fokussierterer Substanzbibliotheken. Als die Wissenschaftler ihren Schwerpunkt änderten, entwickelten sie eine Reihe von Technologien, die ihnen helfen sollten, ihre Ziele immer schneller zu erreichen - Technologien wie Syntheseroboter, MiniBlock™ sowie eine Reihe neuer Reinigungstechniken. In jüngster Zeit wurde die Durchflusschemie [Flow-Chemistry] als Mittel in der Chemie verwendet, was Chemikern einen größeren Zugriff auf Reaktionsbedingungen gewährt, die früher schwer erreichbar waren. Während diese Wissenschaftler die Entwicklung ihrer Methoden durchlebten, hinterließen sie eine dauerhafte Veränderung auf dem Weg, den die Chemie in die Industrie vollführte.

Grob gesagt können chemische Prozesse in zwei Gruppen eingeteilt werden – Ansatz und Durchfluss. Die Durchflusschemie wird in der chemischen Industrie seit langem verwendet und findet verstärkte Anwendung in der pharmazeutischen Industrie. Reaktionsbedingungen, die in einem Satzreaktor eine Herausforderung darstellen,

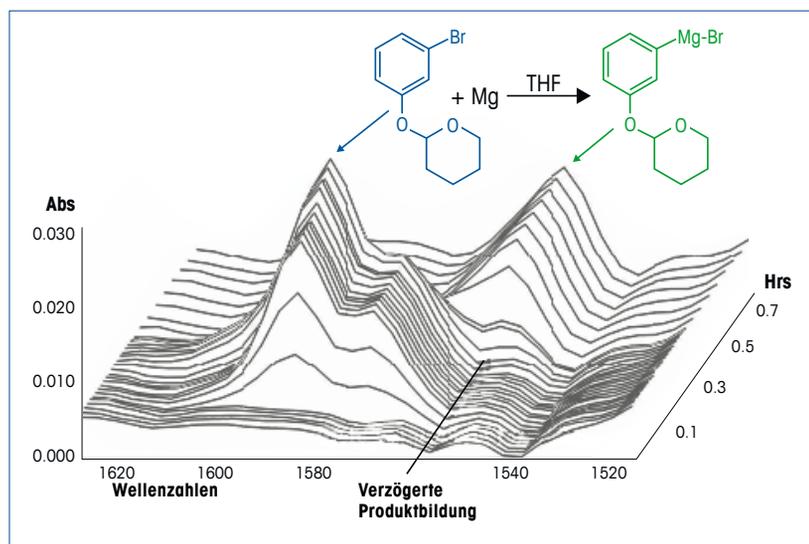
können in einem Durchflussreaktor leichter erreicht werden, so können Chemiker Durchflussreaktoren verwenden, um Zugang zu einer Reihe von chemischen „Hilfs“-Stoffen wie beispielsweise Ozonolyse-Reaktionen [1] zu erlangen. Die schnelle Optimierung dieser Reaktoren ist aber möglicherweise schwierig zu erreichen, da wegen der Offline-Analysezeit der Proben ein sich wiederholender, zeitaufwändiger Prozess erforderlich ist. So wurde eine Methode zur Verwendung eines an eine DS-Mikro-Fluss-Zelle gekoppelten ReactIR™ entwickelt, um strukturelle Information in Echtzeit zu erhalten, was eine drastische Reduzierung der Optimierungszeit der Reaktion im Durchflussreaktor ermöglicht [2,3].

Die Entwicklung von Ansatzprozessen stellt einen bewährten Weg dar, aber auch hier wurden von den Wissenschaftlern Neuerungen zur Lösungsentwicklung für die Herausforderungen eingeführt, denen sie sich gegenübersehen, eingeführt. Zeitschienen werden zunehmend komprimiert, da die Unternehmen bemüht sind, Produkte schneller auf den Markt zu bringen und der Prozess daher mit weniger Ressourcen als zuvor bewältigt werden muss.

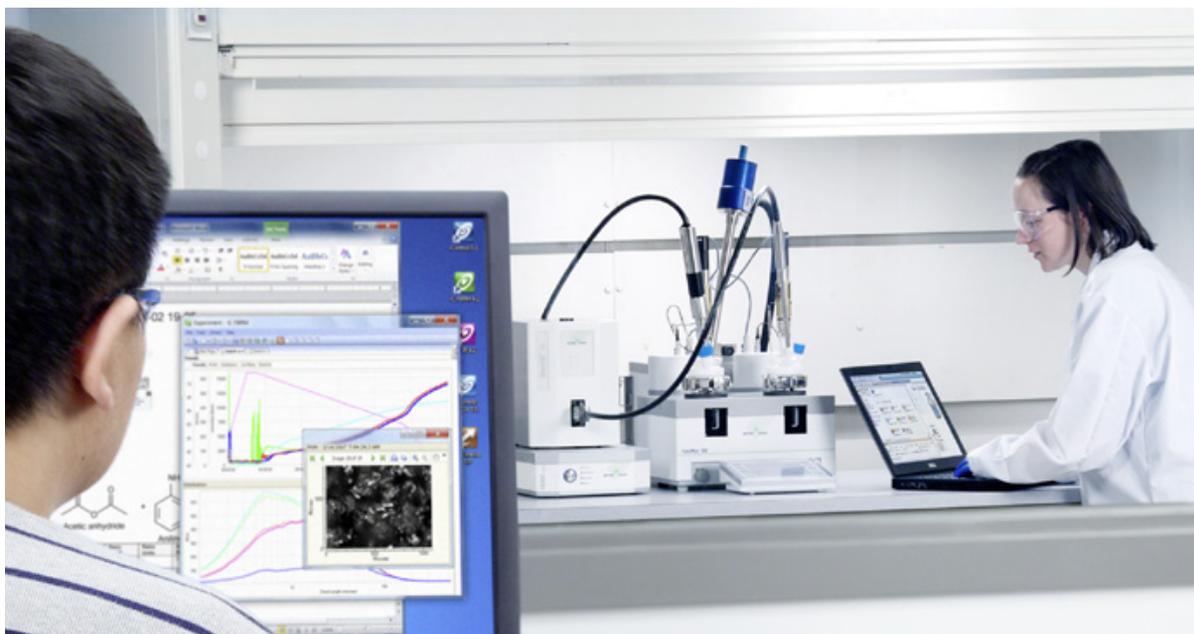
Häufig kann die Vorgehensweise bei der Entwicklung dieses „Labors der Zukunft“<sup>4</sup> in drei Schwerpunktbereiche eingeteilt werden:

- **Qualität – der Einsatz einer besseren Wissenschaft, die zur Entwicklung robusterer Prozesse führt**
- **Kosten – Kostensenkungen führen insgesamt zu niedrigeren kg-Kosten für das in der Entwicklung befindliche Verfahren**
- **Geschwindigkeit – erhöhte Geschwindigkeit trägt zu wettbewerbsfähigen Forschungs- und Entwicklungskosten bei**

Es gibt ein Schlussbild, das ungefähr so aussieht:



Ein ReactIR™ Wasserfall-Diagramm zeigt die Verzögerung bei der Bildung eines Grignard nach Zugabe von 5% Ar-Br-Substrat. Die relativen Peakhöhen können im Zeitverlauf verfolgt werden, um den Ausgangsmaterialverbrauch, die Produktbildung oder den Reaktionsabbruch in Echtzeit anzuzeigen.



**Das Labor der Zukunft?** Branchenübergreifende Industrien, Produktivitätssteigerungen und F&E-Geschwindigkeit in R&D sind unabdingbar geworden und erfordern Ausrüstungen und Software, die zu einer höheren Zahl an erfolgreichen Experimenten mit mehr Informationen pro Versuch führen. Darüber hinaus wird die Integration von Informationen und die Kommunikation innerhalb des Unternehmens eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der Markteinführungszeit spielen.

Wissenschaftler müssen vernünftige, frühe Entscheidungen über Prozessparameter treffen, und um dies zu ermöglichen, verwenden sie zunehmend eine Reihe von Technologien zur Gewinnung kritischer Informationen für die Prozessentwicklung.

Einige Jahre lang wurden mit Kryostaten verbundene ummantelte Laborreaktoren im Maßstab von einem Liter und mehr für chemische Forschungsuntersuchungen verwendet. Tatsächlich gibt es eine richtige Lücke zwischen den kleinmaßstäbigen und den mehr als ein Liter großen Gefäßen. Deshalb wurde eine neue Gruppe von Syntheseworkstations entwickelt, um den kritischen Bedarf in diesem Bereich zu füllen. Als Ersatz für den Rundbodenkolben entwickelt, verzichtet EasyMax<sup>®</sup> auf den Einsatz Verwendung von Heizhauben, Ölbadern, Eisbadern und Kryostaten. Einfach ausgedrückt, es ist jetzt einfacher, chemische Reaktionen in einem dieser Systeme durchzuführen, so dass die Chemiker selber mehrere Reaktionen laufen lassen können und schneller als zuvor mehr über diesen von ihnen entwickelten Prozess lernen. Dies geht aber über eine einfache Handhabung hinaus. Das System zeichnet die Daten während des Versuchsverlaufs auf und hilft bei der Erkennung nicht-skalierbarer Reaktionsparameter schon in der Frühphase der Untersuchung.

Der Wunsch, mehr Information pro Experiment zu erhalten, hat zum Einsatz einer Reihe „eleganter Technologien“ geführt die, wenn sie zusammen mit traditionelleren Verfahren wie NMR und HPLC verwendet

werden, den Wissenschaftlern zusätzliche, ergänzende Information zu einem verbesserten Prozessverständnis vermitteln. Seit einiger Zeit wird von den Wissenschaftlern die In-Situ-Reaktionsanalyse bevorzugt, da sie dadurch direkt Konzentrationsänderungen der Reaktionspartner selbst – der Ausgangsstoffe, Zwischen- und Endprodukte – verfolgen können, ohne Proben zu nehmen. Das ist besonders nützlich beim Studium von Reaktionen, die bekanntermaßen schwierig durch Probenahme zu verfolgen sind, z. B. Hydrierungen, oder im Falle von Reaktionen, bei denen bei einer Maßstabsvergrößerung Sicherheitsrisiken auftreten können, wie



FlowIR<sup>™</sup> gehört zu einer neuen Generation von Instrumenten, die eine schnellere Optimierung und Maßstabsvergrößerung chemischer Reaktionen und Prozesse ermöglichen.



**Adrian Burke**, arbeitet seit 12 Jahren für Mettler-Toledo und ist derzeit der Marketingleiter für das AutoChem Geschäft, das sich auf die Entwicklung von Technologien zur Produktivitätsverbesserung in Forschung und Entwicklung konzentriert.

#### Literatur

- [1] Development of Continuous Process for Alkene Ozonolysis, Dr. Ayman Allian, Abbott Laboratories, Vorgelegt auf der 17. Internationalen Prozess-Entwicklungs-Konferenz, 2010
- [2] The Application of the ReactIR™ Flow Cell to Continuous Processing Technology, Professor Steven V. Ley, University of Cambridge, METTLER TOLEDO Webinar, 2009
- [3] ReactIR™ Flow Cell: A New Analytical Tool for Continuous Flow Chemical Processing, Catherine F. Carter, Heiko Lange†, Steven V. Ley, Ian R. Baxendale, Brian Wittkamp, Jon G. Goode and Nigel L. Gaunt, *Org. Proc. Res. Dev.*, 2010, 14, 393–404.
- [4] Geraldine Taber PhD. "Demise of the Round Bottomed Flask – Battle Tools for the R&D Laboratory of the Future", Vorgelegt auf der ISPE, New England Chapter BioPharma 2010
- [5] Preparation of Grignard Reagents: FTIR and Calorimetric Investigation for Safe Scale-Up, David J. am Ende, Pamela J. Clifford, David M. DeAntonis, Charles SantaMaria, and Steven J. Brenek, *Org. Proc. Res. Dev.*, 1999, 3 (5), pp 319–329
- [6] Reaction Progress Kinetic Analysis: A Powerful Methodology for Mechanistic Studies of Complex Catalytic Reactions, Donna G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4302 – 4320
- [7] Reaction Progress Kinetic Analysis: A Powerful Methodology for Streamlining the Study of Complex Organic Reactions (Part 1), Professor Donna G. Blackmond, The Scripps Research Institute, METTLER TOLEDO Webinar, 2010
- [8] The Role of Meso-Mixing in Anti-Solvent Crystallization Processes, Mark Barrett, Des O'Grady, Eoin Casey, Brian Glennon, *Chemical Engineering Science* 66 (2011) 2523-2534

beispielsweise Grignard-Reaktionen [5]. Diese Technologie wurde in den vergangenen zehn Jahren weitgehend anerkannt und wurde zu einer weiteren Standard-„Waffe“, die dem Wissenschaftler zur Verfügung steht, um weitergehendes Reaktionsverständnis zu erlangen.

Die Bestimmung der Reaktionskinetik geht Hand in Hand mit dem Reaktionsverständnis. Hier ist es wieder eine neue Methode, die Kinetische Reaktions-Fortschritts-Analyse [6, 7], die es den Chemikern ermöglicht, ein kinetisches Modell schneller als je zuvor durch die Reduzierung der erforderlichen Zahl der Experimente zu entwickeln.

Auch bei den Reinigungsschritten wurde die Technologie verstärkt angewendet, um ein besseres Verständnis zu erzielen. Die Kristallisation, die früher fast als Kunst angesehen wurde, ist wahrscheinlich die am häufigsten verwendete Reinigungsmethode. Erst nach der Isolierung des Produkts war eine wirkliche Analyse des Ergebnisses möglich, mit externen Mitteln wie Laserbeugung und Sieben zur Bestimmung der Teilchengröße. Während die Anwendung der einer Kristallisation zugrundeliegenden Wissenschaft entwickelt wurde, begannen die Wissenschaftler ein tieferes Verständnis für das, was bei der Kristallisation geschieht, durch die Anwendung solcher Inline-Technologien wie FBRM® und PVM®, gekoppelt an rechnergestützte Fluid-Dynamik, zu erzielen, um festzustellen, wie sich Parameter wie Kühlraten, (Kristall-) Impfung und Lösungsmittel-Verhältnisse auf das Ergebnis der Kristallisation auswirken [8].

Die Frage war – ist es der Anfang vom Ende? Oder das Ende des Anfangs? Die Antwort ist: Beides ist richtig. Der Wunsch nach einer Qualitätserhöhung, einer Kostensenkung und einer Erhöhung der Entwicklungsgeschwindigkeit treibt die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Forschungsmethoden voran, die den Erfordernissen der heutigen Wissenschaftler entsprechen. Also ja, es ist der Anfang vom Ende für eine Reihe von traditionellen Forschungsmethoden und die Geräte, die diese unterstützen. Aber es ist auch das Ende des Anfangs. Diese Technologien sind nicht nur neu, sie haben sich als eine Methode zur Lieferung wichtiger Informationen für den Untersuchungsprozess etabliert und liefern zudem einen realen Wert für die Unternehmen, die hier investieren, indem sie die für die Entwicklung neuer Arzneimittel erforderliche Zeit verkürzen. Die neue Technologie ist angekommen, sie hat sich bewährt, und ihre Verwendung wird auch weiterhin in dem Maße wachsen, wie wir die Art und Weise, wie wir die Chemie einsetzen, weiterentwickeln.

■ [Adrian.Burke@mt.com](mailto:Adrian.Burke@mt.com)

# Synthese ganz EASY!



«Ich werde nie wieder  
ein Eisbad benutzen!»

**Dr. Beth Miller**  
Synthesis chemist

Weitere Informationen zur Effizienzsteigerung im Syntheselabor lesen Sie im  
**Whitepaper «Chemische Synthesen im 'Rundkolben' der Zukunft»**  
auf

[www.mt.com/OrganicSynthesis](http://www.mt.com/OrganicSynthesis)

METTLER TOLEDO