

API-Syntheseanlagen für kleine Wirkstoffmoleküle

von der Konzeptstudie bis zur Inbetriebnahme

Die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe (Active Pharmaceutical Ingredients, API) zählt zu den anspruchsvollsten Bereichen der chemischen Synthese. Besonders kleine Wirkstoffmoleküle („Small Molecules“) wie Acetylsalicylsäure (ASS), Paracetamol oder Chloramphenicol werden überwiegend über klassische organisch-chemische Synthesen in mehrstufigen, diskontinuierlichen Prozessen hergestellt.

Sie dominieren weiterhin den Markt und machen einen erheblichen Anteil der globalen Arzneimittelproduktion aus, während gleichzeitig ein weiteres Wachstum in diesem Segment erwartet wird.

Syntheseplanung als Basis

Die Grundlage jeder API-Produktion bildet die Entwicklung und Optimierung der Syntheseroute für den Wirkstoff. Neben der chemischen Machbarkeit stehen wirtschaftliche Faktoren im Vordergrund: Ausbeuten, Rohstoffkosten, Investitionsaufwand für Anlagen sowie die Notwendigkeit aufwendiger Reinigungs- und Aufarbeitungsschritte. Ein Verfahren muss sowohl qualitativ hochwertige Produkte liefern als auch wirtschaftlich und nachhaltig betrieben werden können. Auch etablierte Prozesse werden kontinuierlich weiterentwickelt.

Vom Labor in den industriellen Maßstab

Ein zentraler Schritt ist die Skalierung vom Labormaßstab auf die industrielle Produktion. Diese Übertragung ist nicht nur eine einfache Vergrößerung der Apparate. Vielmehr ändern sich Stoff- und Wärmetransport, Reaktionskinetik sowie Sicherheitsanforderungen erheblich. Viele Reaktionen arbeiten mit toxischen, korrosiven oder entzündlichen Stoffen unter hohe Temperaturen und Drücken, was eine präzise verfahrenstechnische Planung erfordert. Parallel müssen regulatorische Anforderungen berücksichtigt werden (z.B. die BetrSichV, GMP-Regularien – insbesondere EU-GMP Teil II / ICH Q7 oder das BImSchG). Diese beeinflussen das Anlagendesign und müssen frühzeitig in die Planung integriert werden.

Besonderheit - Qualifizierung & Validierung

Zur Sicherstellung der Produktqualitäten ist ein strukturierter Qualifizierungsprozess der Anlage erforderlich.

- Designqualifikation (DQ): Prüfung der Planung gegen die Nutzeranforderungen (URS)
- Installationsqualifikation (IQ): Überprüfung der korrekten Montage und Dokumentation
- Funktionsqualifikation (OQ): Test der (sicherheits-)technischen Funktionen ohne Produkt
- Leistungsqualifikation (PQ): Nachweis des stabilen Betriebs unter Produktionsbedingungen

Erst nach erfolgreicher PQ darf das Produkt in den Handel gelangen.

Strukturierte Projektphasen in der Anlagenplanung
Die Realisierung einer API-Syntheseanlage erfolgt typischerweise in mehreren aufeinander aufbauenden Phasen:

1. Konzeptstudie
Untersucht die grundsätzliche Machbarkeit. Verschiedene Synthesewege und technische Lösungen werden bewertet, erste Kosten- und Terminabschätzungen erstellt und Standort- sowie Infrastrukturfragen berücksichtigt. Auch grundlegende Konzepte wie Reinigung, Hygienezonen, Explosionsschutz und Brandschutz werden definiert. Ziel ist die Auswahl der wirtschaftlich und technisch besten Prozessvariante.

2. Basic Engineering
Hier wird das Konzept ausgearbeitet. Es entstehen Fließbilder, Massen- und Energiebilanzen, erste Aufstellungspläne sowie ein Automatisierungs- und Medienversorgungskonzept. Die Anlagenkomponenten werden spezifiziert und eine belastbare Kostenschätzung erstellt. Zudem werden sicherheitstechnische Analysen wie PAAG (HAZOP) durchgeführt und die regulatorischen Anforderungen für die Anlage weiter konkretisiert.

3. Detail Engineering
Das Detail Engineering liefert die ausführungsreifen Unterlagen. Hierzu gehören vollständige Rohrleitungs- und Instrumentenfließbilder, 3D-Anlagenmodelle, Stahlbau- und Elektroplanung sowie die finale Ausarbeitung der Steuerungs- und Automatisierungstechnik. Schnittstellen zu Bau, Infrastruktur und Medienversorgung werden abgestimmt. Gleichzeitig erfolgen die Ausschreibung und Bestellung der Komponenten.

4. Montage & Expediting
Nach der Bestellung beginnt die Überwachung der Lieferanten (Expediting), einschließlich Factory Acceptance Tests (FAT). In der Montagephase werden Apparate, Rohrleitungen und Steuerungssysteme installiert und in Betrieb genommen. Die Endabnahme in Form eines Site Acceptance Tests (SAT) erfolgt auf der Baustelle.

5. Inbetriebnahme & Validierung
Die Inbetriebnahme umfasst das Hochfahren der Anlage, erste Produktionsläufe und die schrittweise Überführung in den regulären Betrieb. Dabei werden Produktqualität, Ausbeuten und Medienverbräuche kontinuierlich überwacht und der Abgleich mit den Anforderungen wird dokumentiert.

Bedeutung der strukturierten Planungsphasen
Die konsequente Einhaltung der Projektphasen ist entscheidend für den Projekterfolg. In der Konzept- und Basic Phase werden grundlegende Weichen gestellt, etwa Syntheseweg und apparativer Umsetzung. Erste Kostenschätzungen helfen die Realisierungsentscheidung für die Anlage zu treffen. Besonders wichtig sind Entscheidungen zu den Randbedingungen wie Greenfield- oder Brownfield-Standort, Single-Product oder Multi-Purpose-Anlage. Spätere Änderungen sind oft mit Kostensteigerungen und Zeitverzug behaftet.

Fazit
Die Planung und Realisierung von API-Syntheseanlagen für kleine Moleküle ist ein komplexer, interdisziplinärer Prozess, der Chemie, Verfahrenstechnik, Automatisierung, Sicherheitstechnik und regulatorische Anforderungen vereint. Der Erfolg eines Projekts hängt maßgeblich von einer strukturierten Vorgehensweise über alle Engineering-Phasen hinweg ab. Von der ersten Konzeptstudie bis zur Inbetriebnahme ist eine enge Verzahnung von Prozessentwicklung, Anlagenplanung und Qualitätssicherung erforderlich. Nur so lassen sich wirtschaftliche, sichere und regulatorisch konforme Produktionsanlagen realisieren, die den hohen Anforderungen der pharmazeutischen Industrie gerecht werden.

Chemgineering kann Sie hier mit seinen erfahrenen Mitarbeitern in allen Planungsphasen unterstützen.

chemgineering

info@chemgineering.com
www.chemgineering.com

Code scannen und mehr erfahren

LinkedIn