

# Abfüllen von Asthmaspray mit flüssigem Stickstoff

## Kryogene Produktkühlung von Dosier-Aerosolen



Abb. 1:  
Inhalierbare  
Dosier-Aerosole lindern  
die Beschwerden  
von Asthmatikern



Abb. 2:  
Typische Darreichungsform  
eines Dosier-Aerosols  
einschließlich Inhalator  
(Foto: Boehringer Ingelheim  
Pharma GmbH & Co. KG)

Mit Hilfe inhalierbarer Dosier-Aerosole lassen sich die Beschwerden von Asthmatikern lindern (Abb. 1). Dabei handelt es sich um Suspensionen (Flüssig-Feststoff-Mischungen) aus Treibgas- und Wirkstoffgemischen. Der Wirkstoff löst sich nicht, sondern bleibt als Schwebstoff in dem Treibgas.

Boehringer Ingelheim zählt weltweit zu den drei führenden Herstellern solcher Präparate. Bei der Produktion der Dosier-Aerosole wird das Gemisch in einem Ansatzbehälter homogenisiert und die Suspension durch einen Rührer in Schwebelage gehalten. Dabei stellt sich auch im Ansatzbehälter der Dampfdruck des Treibgases bei Umgebungstemperatur ein. Das Abfüllen der Wirkstoff-Suspension muss aber drucklos erfolgen. Um ein spontanes Verdampfen des Treib-

gases während des Abfüllens zu verhindern, muss die Suspension daher auf dem Weg zwischen dem Ansatzkessel und der Abfüllung tiefgekühlt werden. In der Vergangenheit erfolgte diese Kühlung durch konventionelle Kältemaschinen. Aufgrund der Halon-Verbots-Verordnung mussten diese aber stillgelegt werden. Gemeinsam mit Messer Griesheim hat Boehringer Ingelheim vier Abfüllstraßen auf eine Kühlung mit flüssigem Stickstoff umgestellt und damit eine zugleich kostengünstige und sehr umweltverträgliche Lösung realisiert.

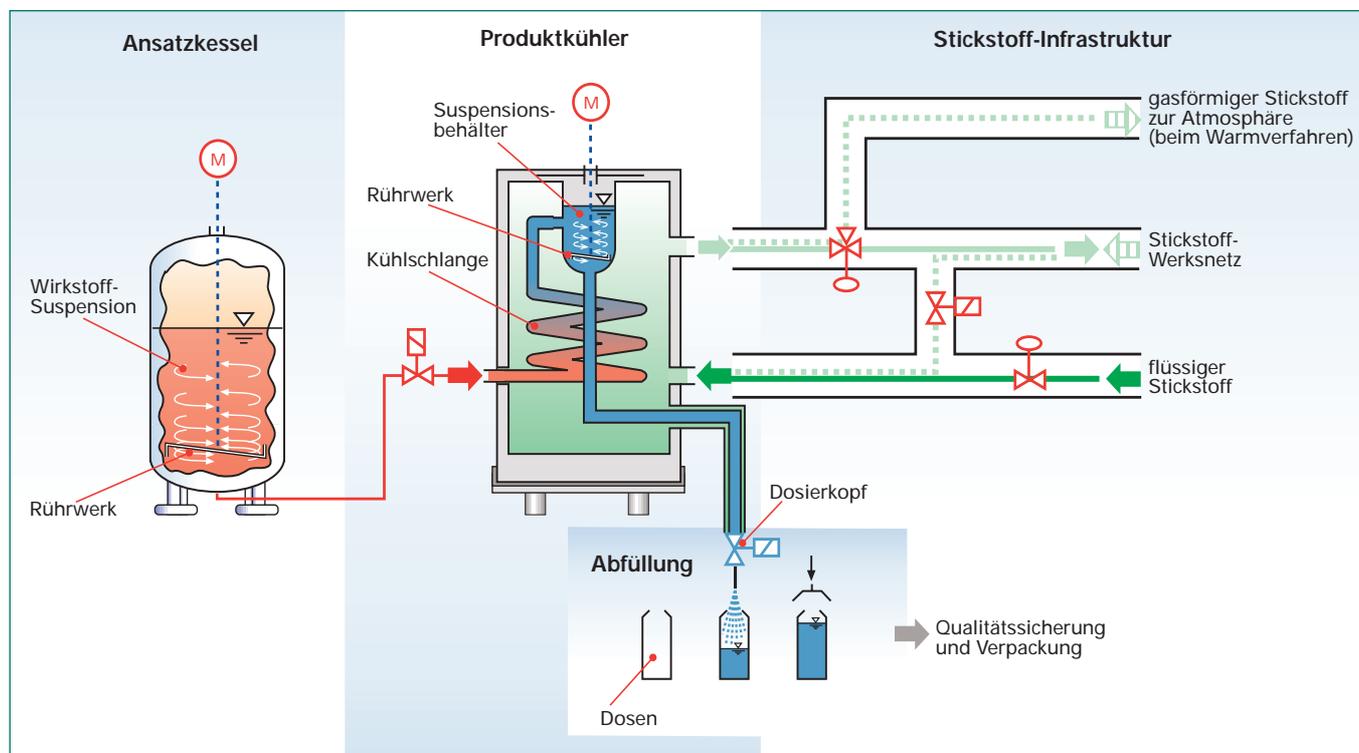


Abb. 3: Verfahrensfließbild der Abfüllung von Dosier-Aerosolen mit Stickstoff-Kühlung (H+P 2002-227)

## Atemwegserkrankungen

Die Atemwegserkrankung Asthma gehört zu den chronischen Allergien und kann lebensbedrohlich werden. In den industrialisierten Ländern leiden, mit steigender Tendenz, fünf bis zehn Prozent der Bevölkerung an Asthma. Boehringer Ingelheim zählt weltweit zu den drei führenden Pharmaunternehmen auf dem Therapiegebiet der Atemwegserkrankungen. Schwerpunkte in Forschung und Entwicklung sind insbesondere Asthma und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD).

Derzeit werden in der Asthma-Behandlung sowohl lindernde als auch kontrollierende Präparate eingesetzt. Inhalierbare Dosier-Aerosole bewirken eine Linderung der Symptome. Dazu wird die Suspension mit dem Wirkstoff in kleine Dosen abgefüllt (Abb. 2). Der Patient legt die Dose in einen Inhalator ein und löst durch Betätigen des Ventils einen Sprühstoß aus, so dass beim Einatmen der Wirkstoff in die Lunge gelangt.

## Dosier-Aerosole

Als Treibgase kommen unterschiedliche Mischungen zum Einsatz. In der Vergangenheit haben diese Treibgasgemische auch aus Frigenen bestanden, die ebenfalls zu den FCKW gehören und daher aufgrund der oben genannten Verordnung vom Markt genommen werden müssen. Bei aktuellen Produkten werden entsprechende Substitute wie z.B. R134a oder ähnliche Treibgase eingesetzt.

Die pulverförmigen Wirkstoffe werden in einem Ansatzbehälter mit diesen Treibgasen gemischt und durch ein Rührwerk ständig in der Schwebelage gehalten. Der Wirkstoff löst sich dabei nicht in dem flüssigen Treibgas. In dem nichtisolierten Ansatzkessel stellt sich ein Dampfdruck gemäß der Dampfdruckkurve der Treibgase ein. Bei einer Umgebungstemperatur von ca. 21 °C liegt der Dampfdruck der gängigen Treibgase bei ca. 3 bis 5 bar(ü).

Die Abfüllung muss bei einigen Produkten drucklos erfolgen. Würde man die unter dem Dampfdruck stehende Sus-

pension ohne Kühlung abfüllen, würde das Treibgas bei der Entspannung auf Atmosphärendruck spontan verdampfen. Das heißt: in den Produkt-Dosen käme kein oder zu wenig Treibgas an. Ein sicherer Betrieb des Inhalators wäre nicht garantiert. Außerdem würden sich die Wirkstoffkonzentrationen in der Suspension unkontrolliert verändern. Daher kühlt man die Dosier-Aerosole bei Atmosphärendruck deutlich unter den Siedepunkt ab und füllt sie erst dann drucklos ab.

## Ausgangssituation

Das Abfüllen der Dosier-Aerosole erfolgt bei Boehringer Ingelheim in vier Abfüllstraßen. Jede Abfüllstraße hat einen Ansatzkessel, in dem das Produkt angerührt wird. Vom Ansatzkessel strömt das Produkt zu einem Kühler. Zur Kälteerzeugung dient eine konventionelle Kältemaschine mit dem Kältemittel R11. Zwischen die zentrale Kälteerzeugung und die vier Produktkühler in den Abfüllstraßen ist ein geschlossener Wärmeträgerkreislauf geschaltet. Als Wär-

meträgermedium kommt ebenfalls R11 zum Einsatz. Dabei wird die Vorlauf-temperatur des Wärmeträgers auf ca.  $-48\text{ °C}$  konstant geregelt.

Die Produktkühler sind wie folgt aufgebaut: Die Suspension gelangt bei Raumtemperatur zunächst zu einer Kühlschlange, in der sie auf eine Zieltemperatur von ca.  $-43\text{ °C}$  gebracht wird. Die Kühlschlange ist in einen Behälter montiert, den der kalte Wärmeträger R11 durchströmt. Bevor das Produkt zur Abfüllung gelangt, fließt es aus der Kühlschlange in einen kleinen, ebenfalls mit Wärmeträger aktiv gekühlten Rührbehälter. Dieser Rührbehälter dient zur Pufferung einer kleineren Menge bereits gekühlter Suspension sowie zur Homogenisierung der Temperaturen und der Wirkstoffzusammensetzung. Außerdem wird die Suspension sicher in der Schwebe gehalten, und es kommt nicht zum Absetzen der Wirkstoffe. Aus dem Rührbehälter fließt das Produkt durch eine ebenfalls gekühlte Leitung zum Abfüllkopf.

## Anforderungen an das neue Kühlsystem

Das neue Kühlsystem soll nicht nur mit einem umweltverträglichen Kältemittel arbeiten, es soll außerdem die Nachteile des bisherigen Systems beseitigen:

- Weiter entwickelte Dosier-Aerosole mit neuen Treibgasmischungen (R134a, Ethanol) erfordern tiefere Abfülltemperaturen bis zu  $-55\text{ °C}$ . Das neue Kühlsystem muss auch diese Temperaturen einstellen können. Die Temperaturregelung muss dabei die Produkttemperatur in relativ engen Grenzen halten
- da zukünftig auf den vier Abfüllstraßen gleichzeitig verschiedene Produkte bei unterschiedlichen Temperaturen abgefüllt werden sollen, muss das neue Kühlsystem dezentral steuerbar sein. Dadurch führt ein Fehler an einem Kühlsystem nur zum Abschalten einer Straße, während bisher beim zentralen Altsystem ein Ausfall der Kälteversorgung zum Produktionsstillstand auf allen vier Straßen führt



Abb. 4: Die neuen Produktkühler lassen sich auf Grund der kompakten Ausführung perfekt in die vorhandene Infrastruktur integrieren

- zum Reinigen der Produktkühler nach einer Abfüllkampagne muss der Apparat auf Raumtemperatur erwärmt werden. Das vorhandene System sieht aber keine Heizmöglichkeit vor. Daher dauert die Erwärmung durch natürlichen Wärmeeinfall auf Grund der Kälte-Isolierung bis zu zwei Tage. Während dieser Zeit ist die Anlage nicht zur Produktion nutzbar. Das neue Kühlsystem soll auch eine Heizmöglichkeit vorsehen, die den Warmfahrvorgang deutlich beschleunigt und so die Ausfallzeiten reduziert.

## Kühlen mit Stickstoff-flüssig

Flüssiger Stickstoff gilt für Tieftemperaturanwendungen als ideales Kältemittel. Dafür sind folgende Gründe ausschlaggebend:

- Der Siedepunkt bei Atmosphärendruck liegt bei  $-196\text{ °C}$ . Damit bietet er ein nahezu uneingeschränktes Potential zur Erreichung tiefer Temperaturen

- Stickstoff ist als Hauptbestandteil der Luft sehr umweltverträglich
- Stickstoff ist sehr reaktionsträge (inert) und wird in der chemischen und der pharmazeutischen Industrie an vielen Stellen zum Inertisieren eingesetzt.

## Das Verfahren

Die Suspension strömt vom Ansatzbehälter zu den vorhandenen Produktkühlern, deren Grundprinzip für die neuen, mit Stickstoff-flüssig gekühlten Einheiten übernommen wurde (Abb. 3 und 4). Dabei wird die Suspension zunächst in einer Kühlschlange auf Zieltemperatur gebracht. Anschließend folgt die Entspannung in den drucklosen Suspensionsbehälter mit Rührwerk. In diesem kleineren Pufferbehälter wird die Suspension in Bezug auf Zusammensetzung und Temperatur nochmals homogenisiert. Von dort fließt das Produkt durch ebenfalls stickstoffgekühlte Auslaufleitungen zur Abfüllung. Die Dosierung in die Dosen erfolgt abhängig vom Füllgewicht über die Taktzeiten des Magnetventils im Abfüllkopf (Abb. 5). Unmittelbar

nach dem Einfüllen der kalten Suspension wird die Dose mit einer Ventilkappe dicht verschlossen. Nach dem anschließenden Erwärmen stellt sich im Behälter der entsprechende Dampfdruck des Treibgases ein. Danach durchlaufen die Dosier-Aerosole noch mehrere Qualitätskontrollen und gelangen dann zur Verpackung.

Prinzipiell besteht beim Wärmeübergang zwischen Suspension und Stickstoff-flüssig die Gefahr, dass die flüssigen Bestandteile der Suspension ausfrieren, da die Schmelzpunkte der Treibgase höher liegen als der Siedepunkt des flüssigen Stickstoffs. Daher ist der Wärmetauscher so aufgebaut, dass die produktberührten Rohrleitungen nie unmittelbar mit dem tiefkalten flüssigen Stickstoff in Berührung kommen. Der flüssige Stickstoff verdampft vielmehr in Bereichen, die außerhalb der Kühlschlange liegen. In der Kühlschlange erfolgt die Kühlung ausschließlich mit kaltem Stickstoff-Gas. Dadurch ist sichergestellt, dass das Produkt auch bei Abfüllstillständen nicht zu stark unterkühlt wird und ausfriert.

Das neue Kühlsystem mit flüssigem Stickstoff bietet dem Anwender jetzt nahezu unbegrenzte Möglichkeiten, die Produkttemperatur auf allen vier Straßen unabhängig voneinander zu variieren. Dabei sind – anders als bei konventionellen Kältemaschinen – nach „unten“ fast keine Grenzen gesetzt. Das System ist somit auch für künftige Entwicklungen gerüstet und wird auch heute noch nicht entwickelte Suspensionen oder Lösungen sicher kühlen können.

### Doppelnutzung von Stickstoff

Der zur Kühlung eingesetzte flüssige Stickstoff wird in einem vakuumisolierten Tank gespeichert. Von dort strömt der flüssige Stickstoff durch vakuumisolierte Rohrleitungen zu den Produktkühlern. Hier gibt er seine Kälte indirekt an das Produkt ab und verdampft dabei ohne verunreinigt zu werden. Das Stickstoff-Gas wird anschließend in das vorhandene Inertgas-Werksnetz gespeist und z.B. zum Inertisieren weitergenutzt. Durch diese Doppelnutzung des flüssigen Stickstoffs ist das Verfahren besonders wirtschaftlich.



Abb. 5:  
Abfüllung der  
gekühlten Suspension

### Regelung

Zur Regelung des Prozesses sind drei Regelkreise erforderlich:

- Die Zufuhr an Suspension aus dem Ansatzkessel zu dem Produktkühler erfolgt über den Füllstand in dem gekühlten Suspensions-(Puffer-)Behälter. Bei zu geringem Füllstand wird im Zulauf ein Magnetventil geöffnet und Produkt kann nachströmen
- die gewogene Füllmenge an Suspension in den einzelnen Dosen bestimmt die Taktzeiten der Magnetventile am Abfüllkopf
- maßgeblich für die Temperaturregelung bei der Abfüllung ist die Temperatur der Suspension im „gerührten“ Suspensionsbehälter. Die Kältemittelzufuhr wird indirekt über diese Temperatur variiert. Eine direkte Ansteuerung des Stickstoff-Regelventils würde allerdings zu großen Temperaturschwankungen in der Suspension führen. Daher erfolgt die Ansteuerung des Regelventils in der Stickstoff-Zuleitung über eine Regelkaskade.

Das Ausgangssignal des Reglers für die Produkttemperatur geht nicht direkt zum Regelventil, sondern berechnet den Sollwert für einen zweiten Regelkreis. Dieser regelt eine Hilfstemperatur auf der Stickstoffseite entsprechend den Sollwertvorgaben des Führungsreglers. Dabei hat die Hilfstemperatur ein schnelleres Ansprechverhalten als die Produkttemperatur.

Die Temperaturregelung arbeitet sehr stabil und hält die Temperatur auch bei Stillstandzeiten im gewünschten Temperaturfenster.

### Aufwärm-Option

Wenn eine Abfüllkampagne mit einem Produkt abgeschlossen ist, muss die Gesamtanlage einschließlich Produktkühler entsprechend den einschlägigen Vorschriften gereinigt werden. Dazu ist der tiefkalte Produktkühler zu entleeren und auf Raumtemperatur anzuwärmen. In der Vergangenheit dauerte dieser Vorgang bis zu zwei Tagen, da die alten Produktkühler

keine Heizmöglichkeit hatten.

Bei den neuen Produktkühlern ist es sehr einfach, von tiefkaltem flüssigen Stickstoff auf warmes Stickstoff-Gas aus dem Werksnetz umzuschalten. Dazu sind lediglich einige Ventile im Stickstoffzulauf bzw. -ablauf zu betätigen. Mit dem ca. 21 °C warmen Stickstoff aus dem Werksnetz lässt sich der Warmfahrvorgang von bis zu 2 Tagen auf etwa 2 Stunden verkürzen, wodurch die Abfüllanlage wesentlich besser ausgelastet wird.

## Projektlauf

Messer Griesheim hat die neuen Produktkühler gemeinsam mit Boehringer Ingelheim entwickelt und zum Patent angemeldet. In diese Entwicklung konnte Messer Erfahrungen auf dem Gebiet der kryogenen Prozesstechnik und Boehringer Ingelheim die umfangreichen Produktionserfahrungen beim Abfüllen von Dosier-Aerosolen einbringen. Vor dem Bau der vier Einheiten wurde in einer Entwicklungsphase ein Prototyp gebaut, der sowohl im Technischen Zentrum von Messer in Krefeld als auch unter Produktionsbedingungen in Ingelheim getestet wurde.

Nach diesen Probeläufen erfolgten Projektierung und Bau der vier Abfülllinien einschließlich Produktkühler, MSR-Technik, Schaltschränken und kompletter Stickstoff-Infrastruktur durch Messer Griesheim. Die Anlagen laufen seither zwei- bis dreischichtig im kontinuierlichen Betrieb. Dabei kommt es, bedingt durch sporadische Unterbrechungen, immer wieder zu Stillständen bei der Abfüllung, die von der vollautomatischen Temperaturregelung abgefangen werden.

Aufgrund der Produktionsvorgaben stand das Projekt unter einem starken Termindruck. Vom Erstkontakt bis zur Inbetriebnahme aller vier Linien vergingen einschließlich der Verfahrensentwicklung nur sieben Monate. Dieser Projektlauf ließ sich nur durch intensive, partnerschaftliche Zusammenarbeit zwischen Boehringer Ingelheim und Messer Griesheim realisieren. Außerdem waren ein konsequentes Projektmanagement auf beiden Seiten und

eine gute Abstimmung der zahlreichen Schnittstellen bei der Integration der neuen Anlage in die vorhandene Infrastruktur erforderlich.

## Verfahrensvorteile

Für Boehringer Ingelheim waren folgende Verfahrensvorteile maßgeblich für die Kaufentscheidung:

- Umweltverträgliches Kältemittel
- große Flexibilität in der Temperaturführung
- dezentrale Kühlsysteme
- bessere Anlagenausnutzung durch Heizoption
- hohe Betriebssicherheit (keine beweglichen Teile wie z.B. Kältekompressoren)
- geringe Investitionskosten
- niedrige Betriebskosten

## Fazit

Das Verfahren zeigt einmal mehr, dass die potentiellen Anwendungen für das kryogene Kältemittel Stickstoff-flüssig bei weitem noch nicht ausgeschöpft sind. Bei der hier vorgestellte Anwendung sind die erzielbaren Temperaturen und der Umweltschutz Hauptgründe für den Einsatz. In der chemischen und der pharmazeutischen Industrie kommt hinzu, dass der Stickstoff ohnehin zum Inertisieren gebraucht wird und die im flüssigen Stickstoff gespeicherte Kälte in Kühlprozessen gezielt und effektiv nutzbar ist, ohne hohe Betriebskosten zu verursachen.

Messer Griesheim ist in der Lage, Anwender beim Einsatz von Stickstoff-flüssig kompetent zu beraten und, basierend auf den umfangreichen Erfahrungen, jeweils maßgeschneiderte Lösungen zügig zu entwickeln. Dabei hat es sich auch in diesem Fall wieder bewährt, dass die Prozesse vor Ort in partnerschaftlicher Zusammenarbeit offen und konstruktiv betrachtet werden konnten.

*Dipl.-Ing. Thomas Kraft  
Boehringer Ingelheim Pharma  
GmbH & Co. KG  
Dipl.-Ing. Thomas Kutz  
Dipl.-Ing. Stefan Terkatz  
Messer Griesheim GmbH*