

*Heinz G. Kandel*

# **Verfahrenstechnische Methoden in der Wirkstoffherstellung**

Tipps und Tricks (inkl. CD-ROM)



**WILEY-  
VCH**

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

## Inhaltsverzeichnis

### **Vorwort IX**

<b>1</b>	<b>Einleitung 1</b>
<b>2</b>	<b>Der Rohstoff: Blut, Blutplasma 3</b>
<b>3</b>	<b>Besondere Spezifitäten für die Verfahrenstechnik 5</b>
3.1	Molekülgröße und Struktur 5
3.2	Anzahl der Prozessstufen 6
3.3	Analytik, Messmethoden 7
3.4	Zulassungsproblematik 7
<b>4</b>	<b>Blutplasmafaktionierung 9</b>
4.1	Beschreibung des Prozesses 9
4.1.1	Kryogewinnung 9
4.1.2	Fällungsschritte 12
4.1.3	Adsorptionsschritte 12
4.1.4	Reinigung der Proteine, Bulkherstellung, Abfüllung, Gefriertrocknung 13
4.2	Verfahrenstechnische Gesichtspunkte 13
4.2.1	Behälter und Rührwerke 14
4.2.1.1	Allgemeine Ausrüstung, Spezifikation 15
4.2.1.2	Funktionstypicals 16
4.2.1.3	Rührwerke 16
4.2.1.4	Spezielle Einsatzfälle für Behälter 19
4.2.2	Fest-Flüssig-Trennung 21
4.2.2.1	Separatoren, Zentrifugen 21
4.2.2.2	Filter 25
4.2.3	Pumpen 29
4.2.3.1	Kreiselpumpe 30
4.2.3.2	Kolbenpumpe und Membrankolbenpumpe 31
4.2.3.3	Kreiskolbenpumpe 31

4.2.3.4	Schlauchpumpe	32
4.2.4	Rohrleitungen, Ventile, Verbindungstechnik	32
4.2.4.1	Rohrleitungen	32
4.2.4.2	Schweißverbindungen	34
4.2.4.3	Verbindungstechnik	34
4.2.4.4	Ventiltechnik	35
4.2.4.5	Messtechnik	35
4.2.5	Membrantrennverfahren	36
4.2.6	Chromatographie	39
4.2.6.1	Trennprinzipien	39
4.2.6.2	Praktische Anwendung	41
4.2.6.3	Benötigtes Equipment	42
4.2.7	Gefriertrocknung	44
4.2.8	Kontinuierlich arbeitende Plasmafraktionierung	47
4.2.8.1	Der „Watt“-Prozess	48
4.2.8.2	Der „Cutter“-Prozess	49
4.2.8.3	Der „Behring“-Prozess	49
4.2.9	Dampf-Flüssigkeit-Gleichgewichte	53
4.2.9.1	Theoretische Grundlagen	54
4.2.9.2	Ideale Gemische, Dalton, Raoult	54
4.2.9.3	Ideale Gleichgewichte	55
4.2.9.4	Nicht ideale Gemische	57
4.2.9.5	Beispiel für ein Azeotrop	58
4.2.9.6	Nicht ideale Gemische ohne Azeotrop	64
<b>5</b>	<b>Support-Bereiche für die Produktion</b>	65
5.1	Wasseraufbereitung	65
5.1.1	Entionisiertes Wasser	65
5.1.2	Water for Injection (WFI)	67
5.2	Reindampf, Sterilisation, Sanitisierung	71
5.3	„Cleaning in Place“ (CIP)-Systeme	73
5.4	Reinraumtechnik, Lüftungstechnik	77
<b>6</b>	<b>Tipps und Tricks, Berechnungsprogramme</b>	83
6.1	Sanitisieren von Behältern, Entlüftung	83
6.2	Platzieren von Berstscheiben an Druckbehältern	85
6.3	Vorausberechnung von Partikelzahlen in Reinräumen	87
6.4	Berechnung der Partikelzahlen eines Reinraumes „at rest“	89
6.5	Scale-up von Zentrifügen aus Labor- oder Produktionsläufen	92
6.6	Schubspannungen in Rohrleitungen	95
6.7	Scale-up von Ultrafiltrationskassetten	97
6.8	Scale-up von Filtern	99
6.9	Berechnung der maximal möglichen Dosiergeschwindigkeiten von Äthanol bei der Fällung	101
6.10	Schnelle Dimensionierung eines Behälters	104

6.11	Instationäre Aufheiz- und Abkühlvorgänge in einem Rührbehälter	107
6.12	Temperierung eines Behälters durch externen Produktkreislauf	112
6.13	Temperierung eines Behälters mittels eines Wärmeträgerkreislaufes	115
6.14	Wärmeverlust einer isolierten Rohrleitung	116
6.15	Darstellung eines Prozesses mittels automatisiertem „Gant-Schema“	119
6.16	Kühlung eines Separators	125
6.17	Einfluss von Inertgasen auf die Temperatur bei der Sanitisierung	128
6.18	Entstehender Druck beim Schließen von Ventilen	130
6.19	Entleerungszeit eines Behälters	132
6.20	Ausfluss aus einem unter Druck stehenden Behälter	135
6.21	Chromatographiezyklus	138
6.22	Approximation einer Funktion $\gamma=f(x)$ mit einem Polynom	140
6.23	Dampf-Flüssigkeits-Gleichgewichte	145
6.24	Wärmeübergang bei Kondensation	149
6.25	Berechnung der Rührerleistung, der Mischzeit und des Wärmeüberganges	154
6.26	Berechnung der notwendigen Kühlleistung in Kühlräumen	156
6.27	Diffusion	157
6.28	Dialyse	160
6.29	Auslegung von Rohrbündelwärmeaustauschern	164
6.30	Druckverlust einer Rohrwendel	169
6.31	Schaltungsmöglichkeiten bei CIP-Anschlüssen	171
6.32	Wärmebilanz eines Raumes	173
7	<b>Stoffwerte</b>	177
8	<b>Verzeichnis der Berechnungsprogramme auf der anliegenden CD</b>	183
9	<b>Literaturverzeichnis</b>	185
	<b>Stichwortregister</b>	187