

EC Newsletter

Dezember 2019



Liebe Leser,

das Fortschreiten der Entwicklungen und immer neue Innovationen verbessern in vielen Bereichen der Medizin, der Umwelt und der Technik die analytischen und diagnostischen Möglichkeiten. Durch eine stetige Verbesserung der Messmethoden erhalten wir ständig genauere Messwerte, was uns die Lage versetzt, einen noch besseren und schnelleren Überblick über die Prozesse zu erhalten und diese zu führen. Dies gilt mittlerweile auch für Messung von Natrium- und Kaliumkonzentrationen in Prozessen, wofür Sie in diesem Newsletter nähere Informationen erhalten.

Nach einem ereignisreichen Jahr 2019 wünsche ich Ihnen und Ihrer Familie eine friedvolles Weihnachtsfest, erholsame Tage zwischen den Jahren, sowie einen guten Start in das Jahr 2020. Ich drücke Ihnen die Daumen, dass Sie Ihre Vorsätze und Vorstellungen realisieren und wünsche nun viel Vergnügen beim Lesen.

Dr. Dieter Stolz

Siemens Engineering & Consulting

Frei verwendbar

Verleihung der DIN-Ehrennadel an Frau Dipl.-Ing. (TH) Anne Christine Bern

Der Erfahrungsaustausch der Interessengemeinschaft Regelwerke Technik IGR e. V. am 2019-09-25 in Mörfelden-Walldorf war ein würdiger Rahmen für die Ehrung von Frau Dipl.-Ing. (TH) Anne Christine Bern, die sich seit dem Jahr 2002 auf vielen Ebenen um die Normung und Standardisierung verdient gemacht hat.

Als Anerkennung und Zeichen des Dankes wurde Frau Bern für ihr jahreslanges Engagement in der Normung mit der DIN-Ehrennadel ausgezeichnet. Die DIN-Ehrennadel wird an Persönlichkeiten verliehen, die die Normungsarbeit befruchtet und besonders aktiv gefördert haben und von denen erwartet wird, dass sie die Normung in diesem Sinne auch künftig voranbringen.

Frau Bern arbeitet seit dem Jahr 2002 aktiv in der Normung mit. Seit September 2013 ist sie Obfrau im NA 082-00-16 AA „Flansche und ihre Verbindungen“ des DIN-Normenausschusses Rohrleitungen und Dampfkesselanlagen (NARD). Dort hat sie sich maßgeblich für das komplexe Europäische Regelwerk zum Thema Flansche eingesetzt und an der Ausgestaltung mit großem Einsatz und Begeisterung mitgewirkt. Des Weiteren ist Frau Bern als Chairperson des ISO/TC 10/SC 10 „Dokumentation von Prozessanlagen“ sowie als Obfrau im nationalen Spiegelausschuss (NA 012-00-03 AA) des DIN-Normenausschusses Chemischer Apparatebau (FNCA) tätig.

Frau Bern hat zur Ergänzung des konsensbasierten Regelwerks federführend an diversen DIN-Spezifikationen mitgewirkt und somit auch dazu beigetragen, die Sichtbarkeit der PAS als Veröffentlichungsform neben den bekannten DIN-Normen zu fördern.

Ferner engagiert sich Frau Bern in großem Maß im DIN-Netzwerk für Normenanwender, welches im DIN-Ausschuss Normenpraxis (ANP) organisiert ist. Als Mit-Initiatorin, Gründungsmitglied und Obfrau der ANP-Sektorgruppe Chemische Industrie und auch als Beiratsmitglied im ANP trägt sie entscheidend dazu bei, dass der Informations- und Meinungsaustausch zu normenrelevanten Fragestellungen sowie der gegenseitige Wissenstransfer von Normenanwendern ermöglicht werden. In diesen Rollen fördert Frau Bern somit aktiv die Gestaltung und Erarbeitung von anwendungsgerechten Normen.



(vlnr): Dr. Hans-Jürgen Henkel, Stellv. Vorsitzender der IGR e.V.; Martin Rauser, Vorsitzender der IGR e.V.; Anne Christine Bern, Siemens AG; Dr. Hartmut Strauß, Mitglied der DIN-Geschäftsleitung

Vor kurzem wurde Frau Bern zudem in die Prüfungskommission des DIN-Normungsexperten aufgenommen. Mit ihrem großen Erfahrungsschatz im Bereich Normung trägt sie in dieser Rolle maßgeblich zum hohen Ansehen dieser umfassenden Normungsbildung bei und unterstützt ein konstantes und gleichermaßen hohes Qua-

litätslevel der Absolventen. Wo sich die Möglichkeit ergibt, nutzt Frau Bern die Gelegenheit, um auf die besondere Bedeutung der Normung hinzuweisen. Zu den Themenfeldern Flansche und chemischer Apparatebau ist sie mit kompetenten Vorträgen auf den unterschiedlichsten Veranstaltungen des VCI, VDMA, VDE, VDI

und BG RCI vertreten und setzt sich dort stetig für die Beteiligung an der nationalen, europäischen und internationalen Normungsarbeit ein.

Ihr Ansprechpartner
Karl-Ludwig Elfira Blumenthal
team-ec.industry@siemens.com

"FDA statement on FDA's modern approach to advanced pharmaceutical manufacturing" (Teil 2)

Im ersten Teil des Artikels vom 27. September 2019 berichteten wir von einem Statement der FDA vom 26. Februar 2019, welches explizit das Thema "kontinuierliche Herstellung" (CM) zur Produktion FDA-relevanter Substanzen anregt. Anhand von konkreten Beispielen aus der Praxis erfahren Sie, was das für einzelne Prozessschritte aus der Grundstoff- und Feinchemie im Detail bedeutet.

Was treibt also die FDA technisch zur Konti-Technik? Auch hier hilft ein Quervergleich. Eine große Gasturbine zur Stromerzeugung hat unter Erdgas Stickoxid-Emissionen von rund 25 ppm. Dieselmotoren weisen hingegen Rohemissionen von typisch 100 bis 1000 ppm auf. Selbst wenn der Einfluss des unterschiedlichen Brennstoffs herausgerechnet wird bleibt ein Vorteil von rund Faktor 10 bezüglich "unerwünschter Nebenprodukte". Warum ist das so? In einem Konti-Prozess sind die Bedingungen und chemischen Anforderungen der Chemie an die Umgebung immer die gleichen. Die Umgebung kann im Umkehrschluss an die Erfordernisse des Prozesses angepasst werden. Örtliche und zeitliche Variationen der Konzentrationen stellen eher die Ausnahme als die Regel dar. In einem absatzweise betriebenen Verfahren ist der Apparat immer der gleiche, Anpassungen an die sich zeitlich verändernden Ansprüche der Chemie sind nur begrenzt möglich.

Der bei exothermen Reaktionen typische Semi-Batch Kessel (i.d.R. kontrollierte Zugabe eines Reaktanden) hat zum Beispiel keine definierte Verweilzeit mehr. Die Bestandteile der Feed-Zugabe zu Beginn der Charge sehen ganz andere mittlere Reaktanden- und Produktkonzentrationen als die gegen deren Ende zugegebenen Mengen. Dies ist bei einem Konti-Prozess anders - es gibt eine hydrodynamische Verweilzeit und diese ist gleich, was gerade empfindlichen Zwischenprodukten technisch entgegenkommt. In einem Batch-Kessel ist zudem der örtliche und zeitliche Konzentrationsverlauf nicht trivial vorherzusagen und hängt von der Größe des Apparates ab. Ein Kessel hat durchaus Misch-

Frei verwendbar

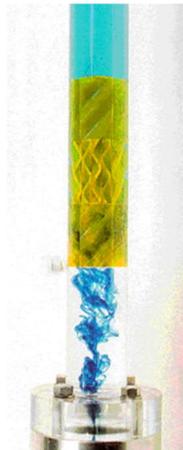


Abbildung 2: Statischer Mischer

zeiten im hohen Sekunden- bis Minutenbereich, abhängig von Parametern wie Viskosität und dem volumenspezifischen Rührerenergieeintrag. In einem kontinuierlich arbeitenden Mischer (siehe Abbildung 2) liegt die Mischzeit je nach Durchsatz im Bereich von Millisekunden bis Zehntelsekunden, der Druckverlust des Mixers und damit die volumenspezifische Energie ist an die Bedürfnisse der Reaktion zudem anpassbar. Ein Umstand, der unerwünschten, aber konzentrationsgetriebenen Nebenprodukten in deren Entstehungsphase deutlich weniger Zeit zur Bildung gestattet.

Ähnlich verhält es sich bei der Wärmeabfuhr. Ein klassischer Rührkessel mit 1 bis 10 Quadratmeter Oberfläche je Kubikmeter Inhalt wird bei einem mittleren Wärmeübergangskoeffizienten von 500 W/m²K etwa 500 bis 5000 Watt je Kubikmeter Reaktorvolumen und Kelvin Temperaturgradient abführen können. Flüssig-Flüssig Konti-Prozesse werden hingegen innerhalb von Wärmetauscherstrukturen ablaufen. Klassische Konstruktionen (siehe Abbildung 3) mit Plattenabständen zwischen 0.5 und 2 Millimeter gestatten es durchaus

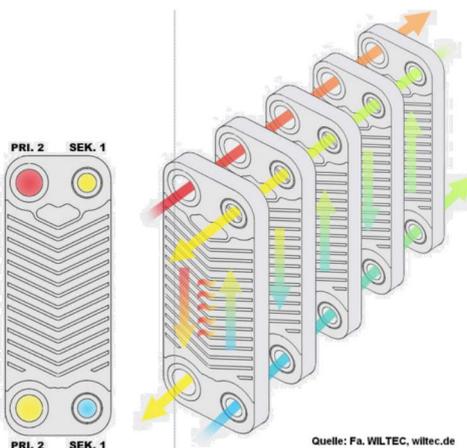


Abbildung 3: Plattenwärmeübertrager

mehrere hundert Kilowatt bis Megawatt je Kubikmeter Reaktorvolumen und Kelvin zu übertragen.

Dieser Umstand wird umso bedeutsamer, je schneller die eigentliche Chemie ist - im Batch bereits mischsensitive und zugleich exotherme Reaktionen werden im Konti-Prozess in der Regel deutlich sicherer und zugleich reproduzierbarer. Wie sich die volumenspezifische Wärmeabfuhr auf das zeitliche Temperaturprofil eines Reaktors auswirken kann zeigt Abbildung 4. In diesem Rechenbeispiel beträgt die Zeitkonstante der Reaktion etwa 2 Minuten für 95% Umsatz, die Enthalpie ermöglicht 60 K adiabate Temperaturerhöhung. Je nach verfügbarer volumenspezifischer Abfuhrleistung des Reaktors sind Temperaturprofile zwischen „kaum messbar“ bis „adiabater Verlauf“ möglich.

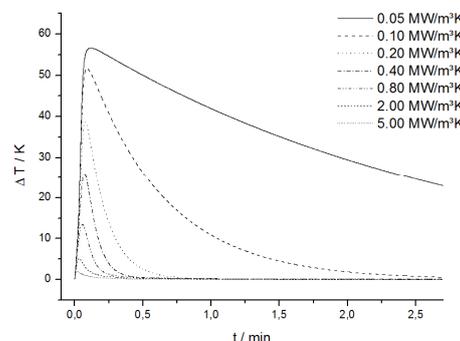


Abbildung 4: Temperaturprofil einer exothermen Reaktion als Funktion der volumenspezifischen Wärmeabfuhrleistung des Reaktors

Auch wenn keine substanziellen Enthalpien und damit nur geringe lokale Temperaturprofile im Spiel sind, hat die Konzentrationsführung im kontinuierlichen Prozess ggf. Vorteile. Große Kristallisatoren laufen mit sehr vielen wachsenden Kristallen kontinuierlich und stabil, während Batch-Kristallisatoren in jedem Ansatz erneut durch die Keimbildungsphase geführt werden müssen. Alleine durch die Abhängigkeit vom Feed und dessen exakter Zusammensetzung bietet dieser Umstand Potenzial für Chargenschwankungen. Wer Batch-Kristallisatoren mit typisch 0.1 bis 1% der Masse "animpft", der muss sowohl entsprechend präzise Löslichkeiten kennen und

die Wirkstoff-Konzentration einer Charge gemessen haben, um in jeder Charge reproduzierbar das gleiche Ergebnis zu erzielen. Die Kunst im Batch ist, die Impfkristalle im richtigen Moment zuzuführen.

Es kommt daher bei der Prüfung „Batch oder Conti“ immer auf die Rahmenbedingungen an, um eine technische Entscheidung für bzw. gegen ein Verfahren treffen zu können. Weiterhin ist auch eine Kombination beider Methoden denkbar. Einen Semi-Batch Prozess auf Semi-Konti umzustellen erfordert in der Regel keine substanziellen Eingriffe in die bestehende Infrastruktur.

Zudem stellt sich die Frage nach „worst case“ Szenarien. Wenn ein Batch, aus welchem Grund auch immer, eine Fehlcharge produziert, so muss die ganze Charge ver-

worfen werden. In einem kontinuierlich arbeitenden Prozess führt ein einzelner Defekt durch das vergleichsweise geringe Systemvolumen in der Regel zu weit geringeren Verlusten. Die bis zur Störung produzierte Menge ist zudem qualitativ nicht betroffen. Weiterhin kann messtechnisch ausgenutzt werden, dass konstante Konzentrationen und Bedingungen herrschen und in der Regel konstante Messwerte erzeugen, was die frühzeitige Erkennung eines qualitativen Problems messtechnisch deutlich vereinfacht.

Letztendlich wird man auch in kontinuierlichen Prozessen erzeugte Pharmazeutika in Chargen aufteilen. Eine Rückverfolgbarkeit bis hin zu den Ausgangsstoffen ist sicher im Einzelfall schwierig, aber auch sicher machbar.

Aktuelle Projekte der pharmazeutischen Industrie greifen die Potenziale der kontinuierlichen Fertigung konsequent auf. Auch Dank moderner Prozessanalytik und durchgängiger Automatisierung gelingt es, die Vorteile kontinuierlicher Prozesse zu nutzen. Dies ohne Kompromisse bezüglich Qualität und Verfügbarkeit der Anlage und ihrer Produkte.

Siemens EC hilft Ihnen gerne, Potenziale Ihres Prozesses bezüglich Kontinuierisierung zu diskutieren.

Ihr Ansprechpartner
 Dr. Ansgar Kursawe
team-ec.industry@siemens.com

Kernspinresonanz zur Atline-Messung von Natrium - und Kaliumkonzentrationen in Prozessen

Natrium- und Kaliumkonzentrationen sind in vielen Bioprocessen im Rahmen des Downstream-Processings ein qualitätsrelevanter Parameter. In der Regel werden Chromatographiesysteme, Membrananlagen oder Nano-/Ultrafiltrationen auch in Kombination eingesetzt, um Proteine von der bei der Fermentation erzeugten Matrix zu separieren. Natrium- und Kalium kann in der Regel nicht „live & direkt“ gemessen werden, da diese Ionen analytisch mit etablierten Methoden wie UV-VIS oder NIR unzugänglich sind. Eine Ionenchromatographie oder gar Atomabsorptions- bzw. Emissionsspektroskopie ist als betriebsbegleitende Analytik aufwändig, die Ergebnisse stehen in der Regel erst Stunden nach der Probenahme zur Verfügung. Somit müssen Trennprozesse, bei denen Natrium- oder Kaliumsalze abgetrennt oder gar auf bestimmte Werte eingestellt werden in der Regel indirekt über unspezifische Größen wie eine Kombination aus Dichte und Leitfähigkeit eingestellt und ggf. nachjustiert werden. Die Steuerung der Anlagen selbst erfolgt mehr oder weniger „best Practice“.

In den letzten Jahren hat es deutliche Fortschritte bei der Entwicklung sehr starker Permanentmagnete gegeben, die nun erstmals eine kostengünstige und praktikable Inline- bzw. Atline-Analytik auf kernspinaktive Elemente gestattet. Die Mess-

methode ist im Grund genommen „einfach“. Atomkerne mit einem magnetischen Moment richten sich in einem starken Magnetfeld wie dem eines Permanentmagneten entlang der Feldlinien aus. Werden nun Radiowellen um 90° versetzt eingestrahlt, kann der Kern entlang der Hauptfeldlinien taumeln. Da Energie quantisiert ist, ist nicht jede Taumelfrequenz möglich, sondern nur „kernspezifische“ Frequenzen. Woraus sich eine sehr hohe Trennschärfe ableitet. Die einzige Bedingung ist, dass ein Kern überhaupt ein magnetisches Moment aufweist. ¹H oder ¹³C Spektren mit „raumfüllenden Geräten“ und einem enormen Verbrauch an flüssigem Stickstoff oder gar Helium hat jeder Chemiker im Studium kennenlernen dürfen. Aber auch Natrium, Fluor, Phosphor, Aluminium, Lithium sowie ggf. Kalium und Chlor weisen entsprechende magnetische Momente auf und sind teilweise gut bis sehr gut mittels Kernspin quantifizierbar. Das schöne an einer Permanentmagnet-NMR ist, dass das Signal proportional zur Konzentration des Kerns im Analyten ist und der Magnet im Gegensatz zu den bekannten Kernspinsystemen mit etlichen hundert Megahertz „keinerlei Pflege“ benötigt. Permanentmagnet-Systeme, welche für eine bestimmte Kernsorte, Applikation und damit Resonanzfrequenz vorkonfiguriert und kalibriert werden, sind daher sehr einfach zu bedienen – Probe abfüllen, ins Gerät einstellen, Knopf drücken, nach wenigen Minuten gibt es einen Messwert. Die Kalibrierung der Systeme erfolgt in der Regel intern gegen einen Standard, daher entfallen im Gegensatz zur Atomabsorpti-

ons- oder Emissionsspektroskopie tägliche Kalibrierungen. Auch in der Flammabsorptions- oder Emissionsspektroskopie problematische Substanzen wie schäumende Proteine & Seifen stellen für das Kernspingerät keine Herausforderung dar, die Probenvorbereitung ist minimal.

Wir haben in unserem Labor erste Systeme (Vorserienmodell) für die Messung von Natrium in wässrigen Medien getestet, als Prüfsubstanzen wurde sowohl Kochsalz als auch ein Natriumsalz des Ethylendiamintetraacetats (DiNa-EDTA) eingesetzt. Eine Probenaufbereitung oder Verdünnung fand nicht statt, der Bedarf liegt bei etwa 5 Milliliter Analyt je Messung. Die Linearität der Messmethode ist hervorragend, die Empfindlichkeit geht für Natrium bis in den tief dreistelligen ppm-Bereich und das bei Messzeiten unter 10 Minuten. Mit weniger als +/- 50 ppm über den gesamten untersuchten Messbereich war die Reproduzierbarkeit beeindruckend hoch. Zudem spielte der „Ligand“ des Natriums wie erwartet keinerlei Rolle. Matrixeffekte waren nicht zu beobachten.

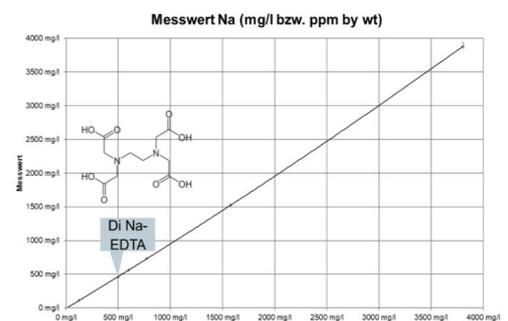
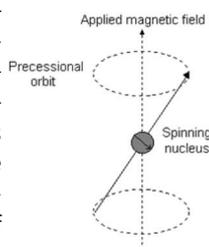


Abbildung 2: Kalibriergerade für Natrium in einem TD-NMR System

Unser Fazit – die TD-NMR Technik mit Permanentmagneten hat das Potenzial die Routineanalytik in bestimmten Prozessen bei Anwesenheit geeigneter Kerne wie Natrium, Lithium, Phosphor, Fluor oder Aluminium sowie mit Einschränkungen Kalium und Chlor deutlich zu vereinfachen. Zugleich können durch zeit- und prozessnahe Messungen von Konzentrationen auch qualitätsrelevante Abschaltkriterien „live“ ermittelt werden. Dies kann sowohl genutzt werden, um den Materialdurchsatz einer Anlage zu erhöhen als auch den

Utilitybedarf, besonders an Reinstwasser (HPW oder WFI) für einen gegebenen Durchsatz z.B. bei Membranprozessen zu senken. Lassen Sie sich beraten.

Wir beraten Sie gerne – senden Sie uns einfach eine Email und wir melden uns bei Ihnen

Ihr Ansprechpartner
Dr. Ansgar Kursawe
team-ec.industry@siemens.com

Neue Mitarbeiter

Herr Nicolai Szeliga ist seit dem 01.10.2019 Mitarbeiter unserer Fachgruppe „Mechanical and Process Engineering Chemical Industries (MPC)“. Herr Szeliga hat an der Technischen Universität Hamburg (TUHH) Verfahrenstechnik studiert und promoviert aktuell mit dem Thema: „Vorhersage und Vermeidung von Gasmitriss in Pumpsystemen“. Parallel sammelte er erste Berufserfahrungen als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Mehrphasenströmung der TUHH.

Herr Szeliga unterstützt künftig unser Engineering Team bei der Projektabwicklung und Digitalisierung von Anlagen der Prozessindustrie.



Ihr Ansprechpartner
Nicolai Szeliga
team-ec.industry@siemens.com

Matthias Schermuly ist seit 01. November 2019 in unserem Team „Electrical Instrumentation & Automation“. Begonnen hat er mit Planungsdienstleistungen für Verbrennungsanlagen im Industriepark Höchst, bevor ihn die Automatisierung von Pharmaanlagen von Darmstadt und Marburg nach Basel und Cork (Irland) brachten. Projekt- und Führungsverantwortung übernahm Herr Schermuly an den Standorten Frankfurt, Wetzlar und Koblenz. Zuletzt war er für den Bereich Großantriebe deutschlandweit tätig.

Seine Kenntnisse der Prozessautomatisierung, aber auch der Energie- und Antriebstechnik werden unser Team bereichern. Die Kundenorientierung, also das Herausarbeiten von Kundennutzen und Vorteilen in der Produktion, verbunden mit dem bestmöglichen Technik- und Servicekonzept, ist für Matthias Schermuly der Schlüssel für erfolgreiche Projektarbeit.



Ihr Ansprechpartner
Matthias Schermuly
team-ec.industry@siemens.com

In seinen mehr als 25 Berufsjahren bei Siemens hat er große Erfahrungen in den Branchen Chemie&Pharmazie, aber auch Metallverarbeitung, Papierherstellung und Automotiv.

Herr Torsten Schliepdiek ist seit dem 01.12.2019 Mitarbeiter unserer Fachgruppe „Mechanical and Process Engineering Chemical Industries (MPC)“. Herr Schliepdiek hat in den 80iger Jahren an der FH Düsseldorf Verfahrenstechnik studiert und dann erste Berufserfahrungen als Projekt- und Betriebsingenieur in einem Unternehmen der Spezialchemie gesammelt. In seiner langen Karriere arbeitete er für verschiedene Gesellschaften an unterschiedlichen Engineering Projekten der chemischen Industrie. Seit 2010 verantwortete er für die Siemens PG mehrere FEED-Studien für CO2-Absorptionsanlagen

im Abgasstrom fossiler Kraftwerke, sowie die Planung und Errichtung einer Pilotanlage zur Deasphaltierung von Erdöl. Nach seinem Wechsel zur Siemens EC unterstützt Herr Schliepdiek künftig unser Engineering Team bei der Projektabwicklung und Digitalisierung von Anlagen der Prozessindustrie.



Ihr Ansprechpartner
Torsten Schliepdiek
team-ec.industry@siemens.com

Veranstaltungshinweise

> Lunch & Learn in Frankfurt

> Informationen
> Veranstaltungen und mehr

IMPRESSUM

„EC-Newsletter“ ist ein vierteljährlicher Rundbrief der Siemens AG, Abteilung DI PA SE&C EC.

EC steht dabei für Engineering und Consulting. EC bietet anlagen- und verfahrenstechnische Lösungen für die Prozessindustrie.

Unsere Dienstleistungen erhöhen Ihren Nutzen in den frühen Phasen der Planung von Produktionsanlagen.

Herausgeber:
Siemens AG, DI PA SE&C EC
Industriepark Höchst, B 598
65926 Frankfurt am Main
Tel.: +49 (69) 797 84500
Mail: team-ec.industry@siemens.com

Fotos
Alle ohne Nachweis:
©Siemens AG