

100 Jahre Prozessanalytik – Vom Pfeifenanalysator zur wissensbasierten Produktion

Michael Maiwald

BAM Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung,
Richard-Willstätter-Str. 11, 12489 Berlin



100 Jahre Prozessanalytik 1913–2013

Erstes Patent 22. Mai 1913 in der BASF in Ludwigshafen



Dr. Paul Gmelin



AUSGEGEBEN DEN 15. DEZEMBER 1914.

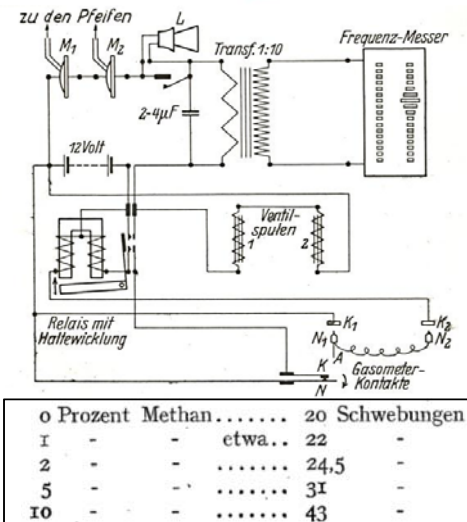
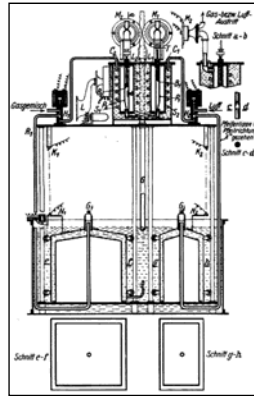
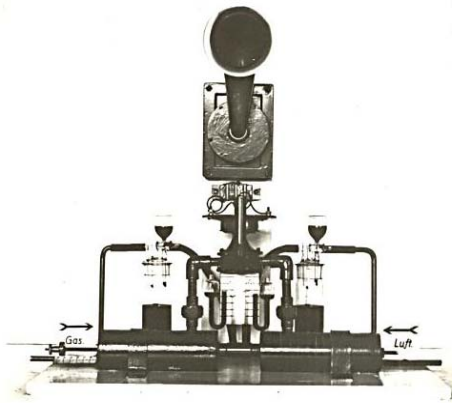


BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK IN LUDWIGSHAFEN A. RH.
Verfahren und Vorrichtung zur quantitativen Gasanalyse auf akustischem Wege.
Patentiert im Deutschen Reiche vom 22. Mai 1913 ab.

- Dr. Paul Gmelin: Mitarbeiter im physikalischen Laboratorium der Badischen Anilin und Soda Fabrik in Ludwigshafen
- Pfeifenanalysator bestimmt Stickstoff- und Wasserstoff-Verhältnis für die Ammoniaksynthese (Haber-Bosch) und steuert Produktionsprozess

100 Jahre Prozessanalytik 1913–2013

Funktionsweise Pfeifenanalysator



- Akustischer Schwebungen mittels einer mit Luft und einer mit Synthesegas angeblasenen Pfeife
- Resonanzschwingung: Frequenz proportional der Schallgeschwindigkeit und umgekehrt proportional zu Wurzeln aus Gas-Dichten
- selbsttätige Betätigung von Füllventilen und Endlagenschalter
- automatische Befüllung der Gasometer und Einleiten des Messvorgangs
- Nachweisempfindlichkeit: Änderungen von 0,1 % H₂ in CO und 0,5 % O₂ in H₂

Physikalisch-chemische Analyse im Betriebe; A. Eucken (Hrsg.), Leipzig: Akademische Verlags-Ges. 1933, S. 50-53

BAM Abteilung Analytische Chemie, Referenzmaterialien | Michael Maiwald | PRORA 2013 – "100 Jahre Prozessanalytik", 21.11.2013

3

100 Jahre Prozessanalytik 1913–2013

PAT heute

- Messung von Substanzeigenschaften, Konzentrationen und Zusammensetzungen in verfahrenstechnischen Produktionsanlagen
- Ergänzung klassischer, unspezifischer Messgrößen Temperatur, Durchfluss, Füllstand und Druck
- Heute mehr als 80 verschiedene Messverfahren
- pH-Messung, Gasmess- und Gaswarntechnik, Refraktometrie, Dichte-, Viskositäts- und Feuchtemesstechnik, paramagnetische Sauerstoffmessung, Photometrie
- Chromatographie und Spektroskopie



Gaschromatographen BASF 2013



Logo zur freien Verwendung: arbeitskreis-prozessanalytik.de

- viertgrößte Branche in Deutschland (Umsatz)
- Unternehmen aus Aluminium-, Chemie-, Pharma-, Öl-, Gas-, Papier-, Zellstoff-, Glas-, Stahl-, Zementindustrie
- vernetzte und anlagenintensive Supply Chain, oft über mehrere Standorte und unterschiedliche Geographien und Kulturkreise vernetzt
- technologisch anspruchsvoll, automatisierungsintensiv, auf Innovationen angewiesen, da fortwährend neue Stoffe und Materialien benötigt werden
- Einschränkung durch äußere Zwänge
 - Preisentwicklung und Verfügbarkeit von Rohstoffen
 - gesetzliche Regelungen, z. B. Umwelt
 - Arbeits- und Anlagenschutz
- Einsatz vieler Wissenschaftler und Ingenieure
- Namensgebung: auf Prozessen basierend
 - Labor- und Analysetechniken
 - thermische und mechanische Verfahren
 - Regelungs-, Mess- und Leittechnik
 - Stofftransporttechniken
 - Werkstoffentwicklung
 - Anlagenbau

Chemie- und Pharmaindustrie 2012

Umsatz: 188 Mrd. €

Beschäftigte: 550.000

Ausgaben F&E: 10 Mrd. €

(Quelle: Stat. Bundesamt/IG BCE)

Prozessanalytik entlang Wertschöpfungskette

Handwerkszeug

- chemische, physikalische, biologische und mathematische Methoden
- zeitnahe Erfassung kritischer Parameter
- chemische, physikalische, biologische und Umweltprozesse

Erfordert transdisziplinäre Methodenkompetenz

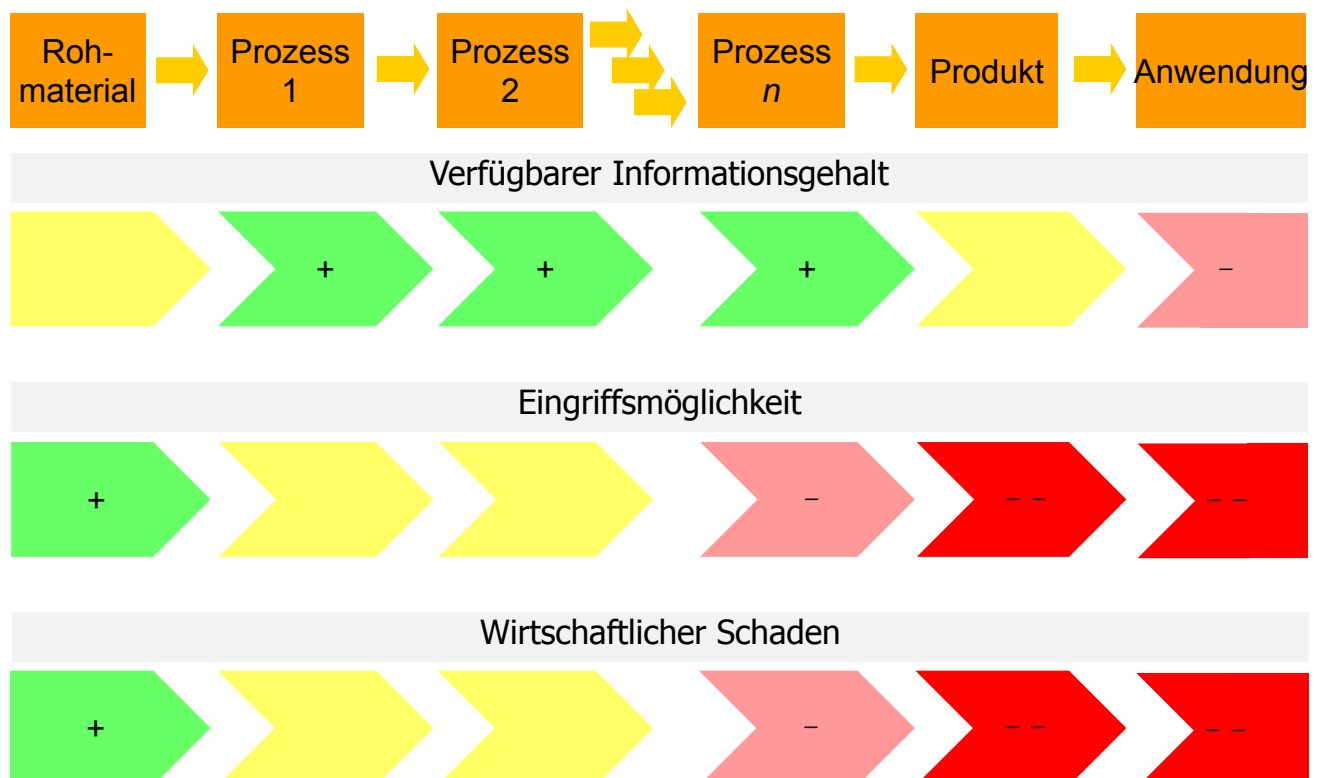
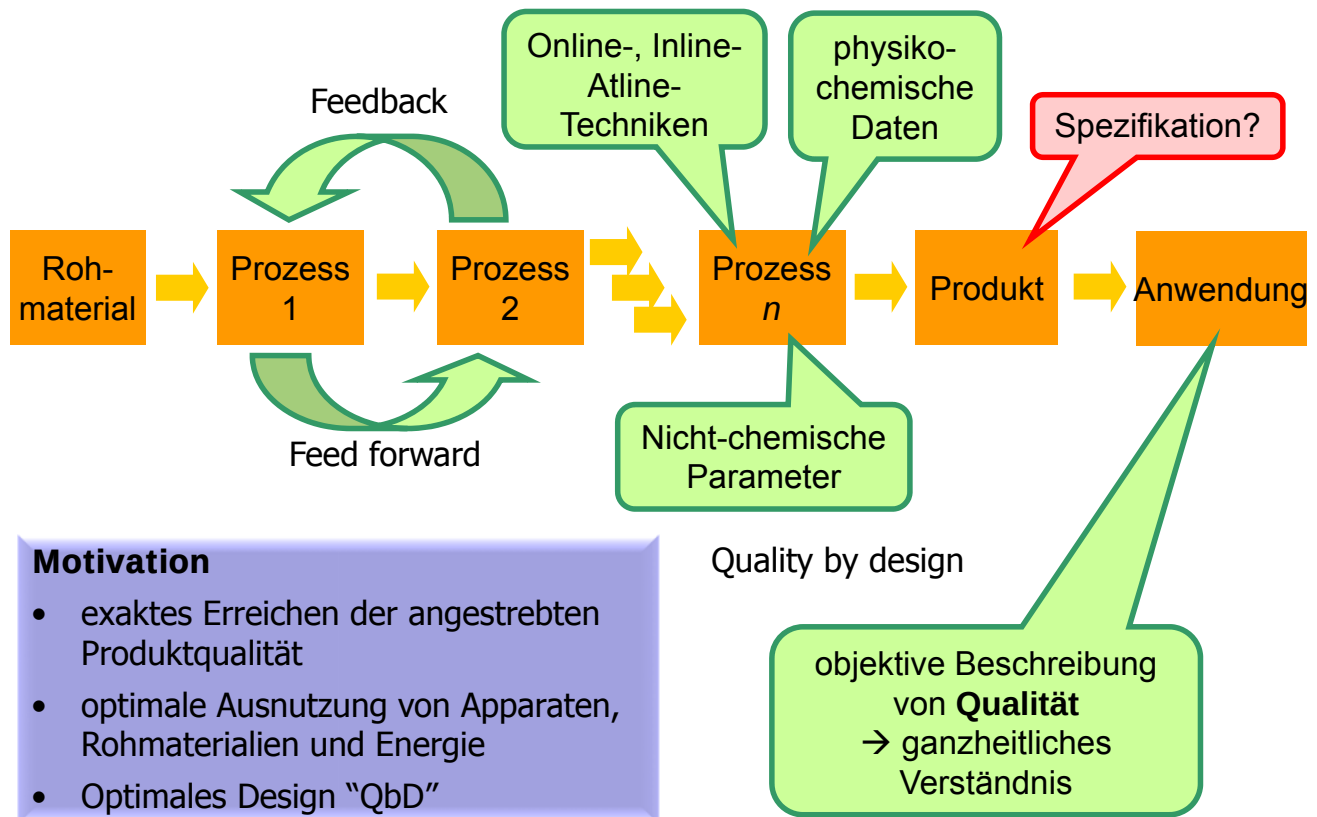
- Analytik
- Datengenerierung (experimental Design)
- Statistik (multivariate Datenanalyse)
- Logistik + SupplyChain Management
- Automation
- Modellierung

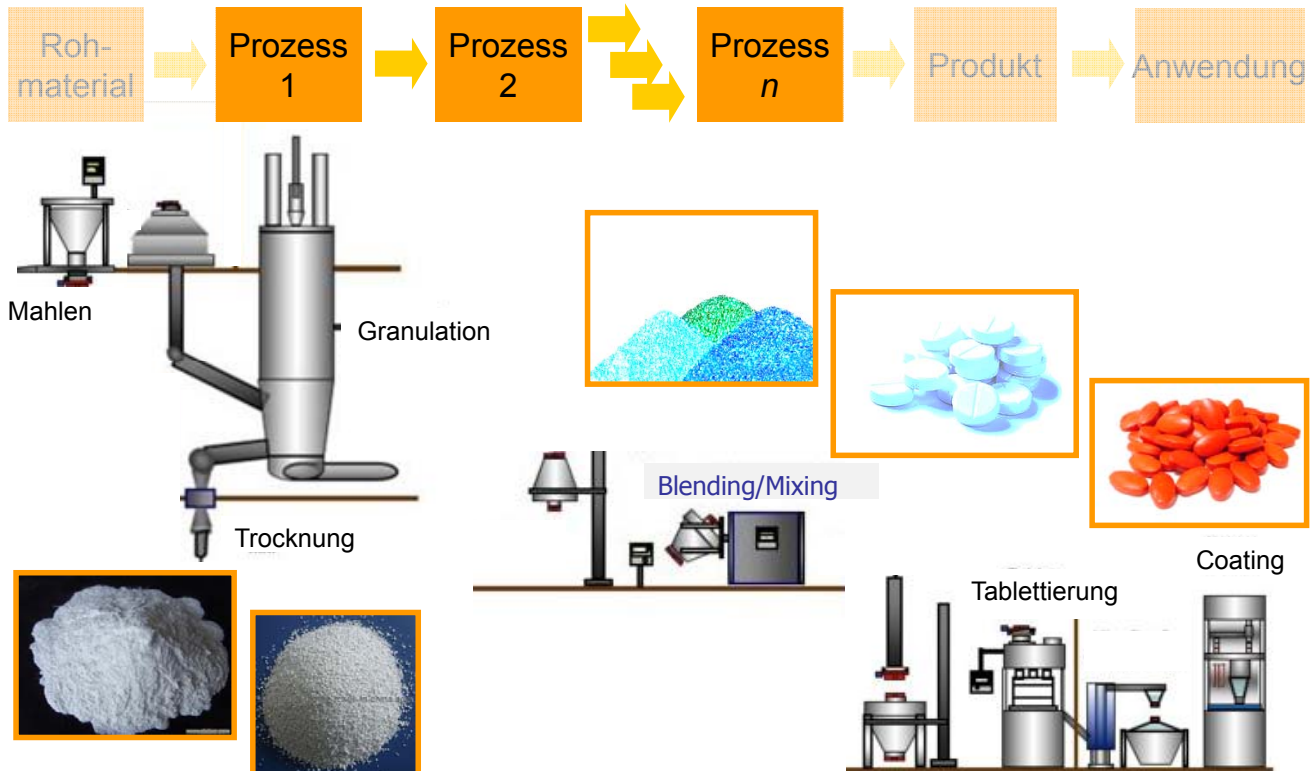
Motivation

- exaktes Erreichen der angestrebten Produktqualität
- optimale Ausnutzung von Apparaten, Rohmaterialien und Energie
- Optimales Design "QbD"



<http://www.logistik-heute.de>
(07.01.2012)





Bildquelle: <http://www.gea-ps.com>

BAM Abteilung Analytische Chemie, Referenzmaterialien | Michael Maiwald | PRORA 2013 – "100 Jahre Prozessanalytik", 21.11.2013

9

PAT-Beispiel: Blending-Prozess

Mischung von Wirkstoff und Hilfsstoffen



Beispiel: Tablettenherstellung

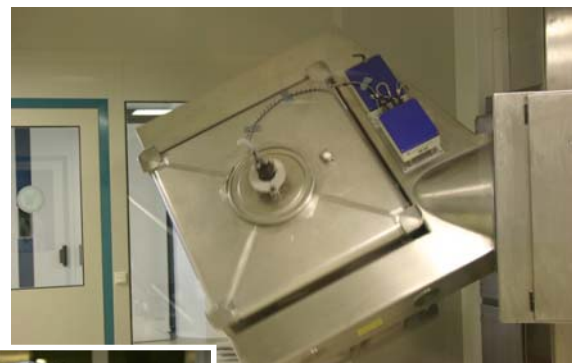
- kritischer Prozess
- exakte Kontrolle der Mischzeit

Ziel

- optimale Partikelgröße
- geringe Vermahlung
- optimale Freisetzung des Wirkstoffs

Umsetzung

- Online-NIR-Spektroskopie
- Akkubetrieb



PAT-Beispiel: Blending-Prozess

NIR-Spektren von Wirkstoff und Hilfsstoffen

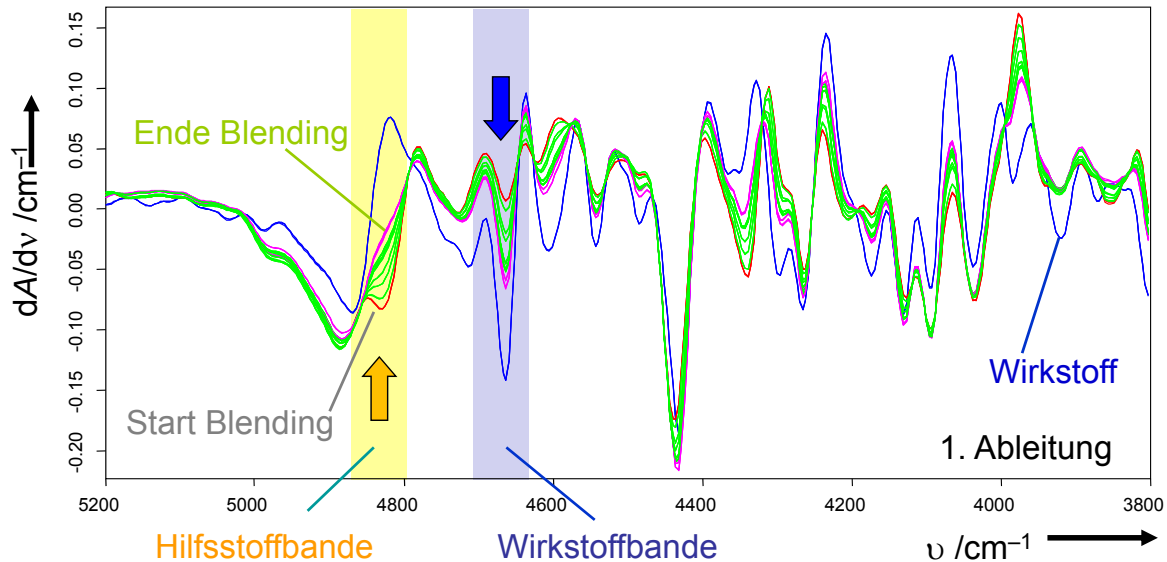


typischer Wirkstoff

organisches, aromatisches Molekül
(Aspirin, Theophyllin, Omeprazol, ...)

typische Hilfsstoffe

organische, aliphatische Moleküle, stark polar
(Lactose, Cellulose, MCC, ...)



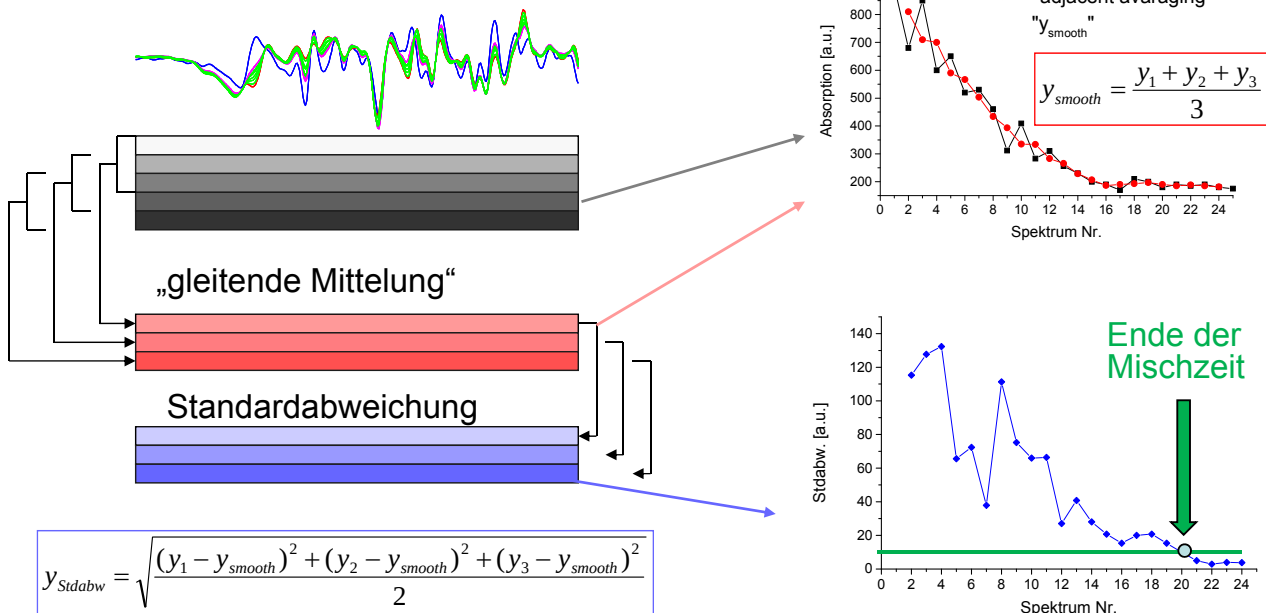
PAT-Beispiel: Blending-Prozess

Konformitätstest: *moving block standard dev.*



Keep it simple: Einfache Methodenerstellung, hoher Informationsgehalt, Information über Wirkstoff und Hilfsstoffe

Nachteil: Keine direkte Information in Form von Konzentrationen



Wegbereiter PAT

in der pharmazeutischen Produktion



1. Schritt: Pharmakopöen (1990er Jahre)

Beschreibung der Methoden im allgemeinen Teil (z. B. NIR)

2. Schritt: „PAT-Initiative“ der FDA (Oktober 2004)

This guidance is intended to describe a regulatory framework (Process Analytical Technology, PAT) that will encourage the voluntary development and implementation of innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. Working with existing regulations, the Agency has developed an innovative approach for helping the pharmaceutical industry address anticipated technical and regulatory issues and questions.

<http://www.fda.gov/cder/guidance/6419fnl.pdf>



3. Schritt: PAT-Guideline der ICH*

Q8: Pharmaceutical Development
Q9: Quality Risk Management
Q10: Pharmaceutical Quality System

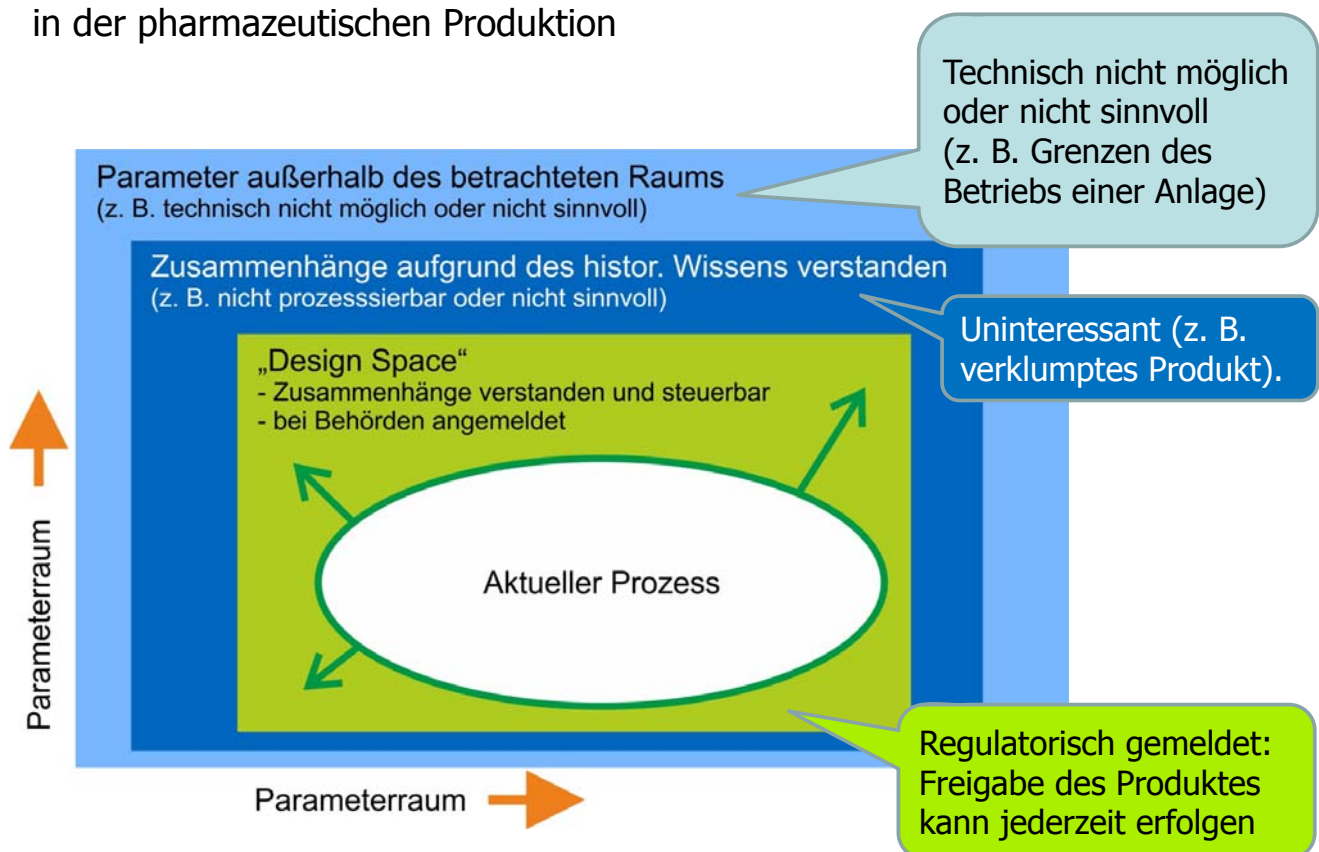
Process Analytical Technology (PAT):

A system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes with the goal of ensuring final product quality.

*ICH = The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (www.ich.org)

Wegbereiter PAT

in der pharmazeutischen Produktion



Visionen PAT

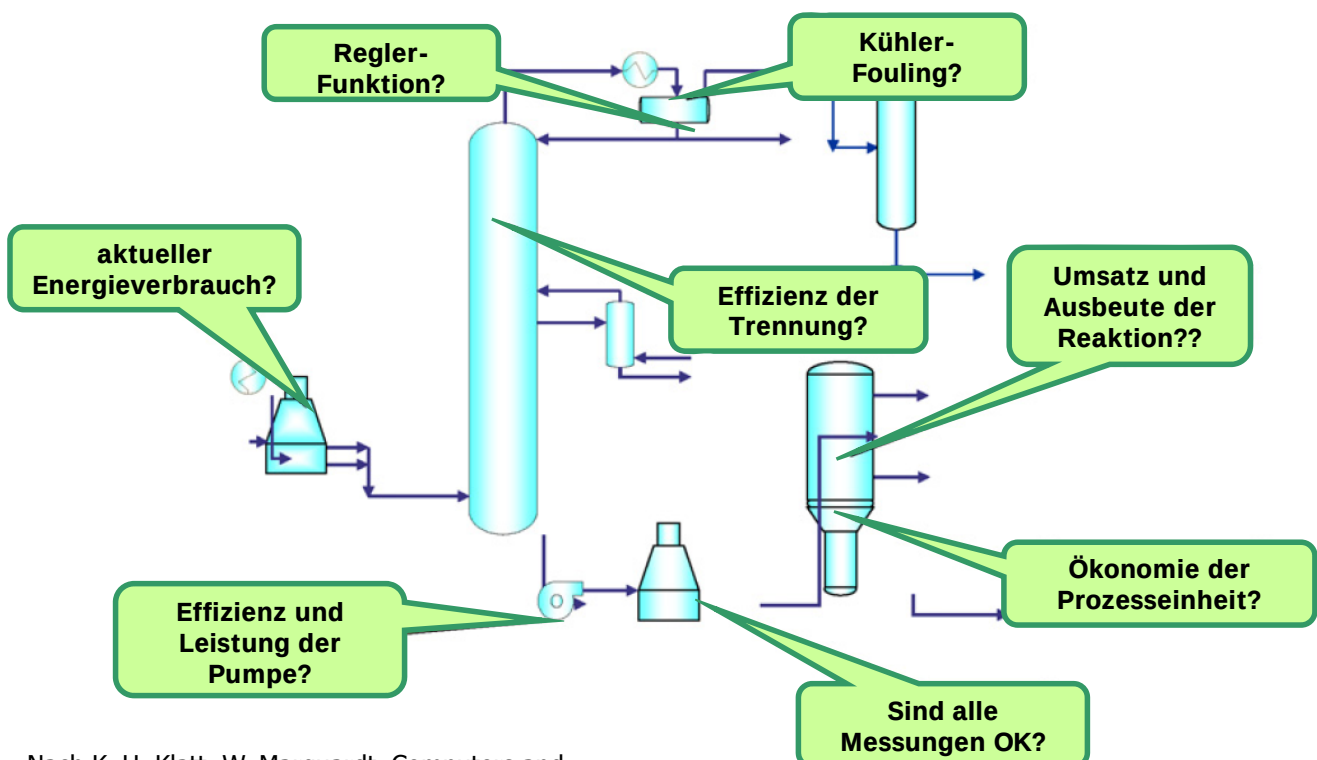
in der pharmazeutischen Produktion



Konventioneller Ansatz	Derzeit angestrebter Ansatz		Vision für die Zukunft
Entwicklung und Produktion Studien mit einzelnen Parametervariationen Festgelegte Prozesse und Spezifikationen (ICH Q6) „Quality by Testing“ (QbT)	Quality by Design (QbD) ICH Guideline Q8 „Design Space“ ICH Guideline Q9 „Quality Risk Management“ ICH Guideline Q10 „Pharmaceutical Quality Systems“	Process Analytical Technology (PAT) „Design of Experiments“ (DoE) Prozessmodelle auf Basis von Online-Daten Multivariate Datenanalysen ICH Q8 „Control Space“ „Real Time Release“ (RTR)	Continuous Manufacturing (CM) „Real Time Release“ (RTR) Flexible Zusammenschaltung von Kleinanlagen Produktionstransfer 100-%-Kontrolle

Überleitung zur chem. Verfahrenstechnik

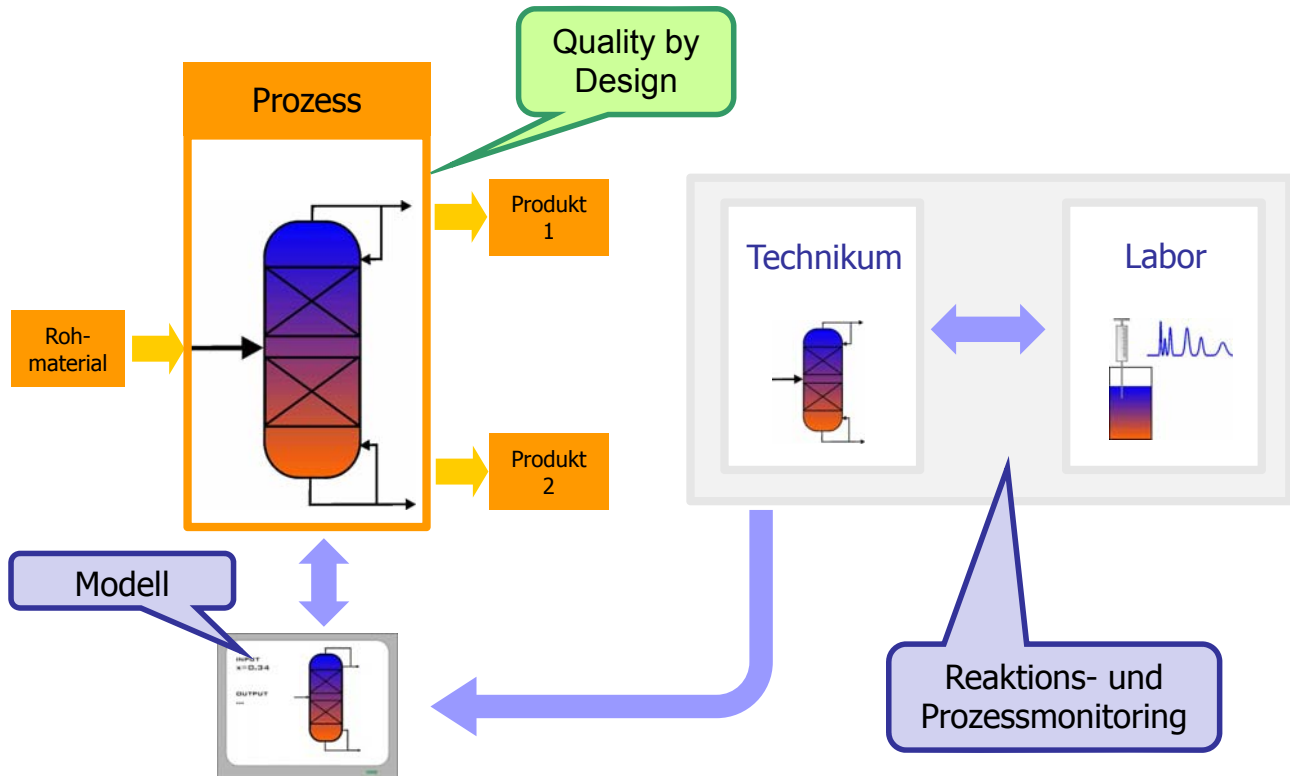
Typische Fragestellungen zum Prozessverständnis



Nach K.-U. Klatt, W. Marquardt, Computers and Chemical Engineering **33** (2009) 536–550

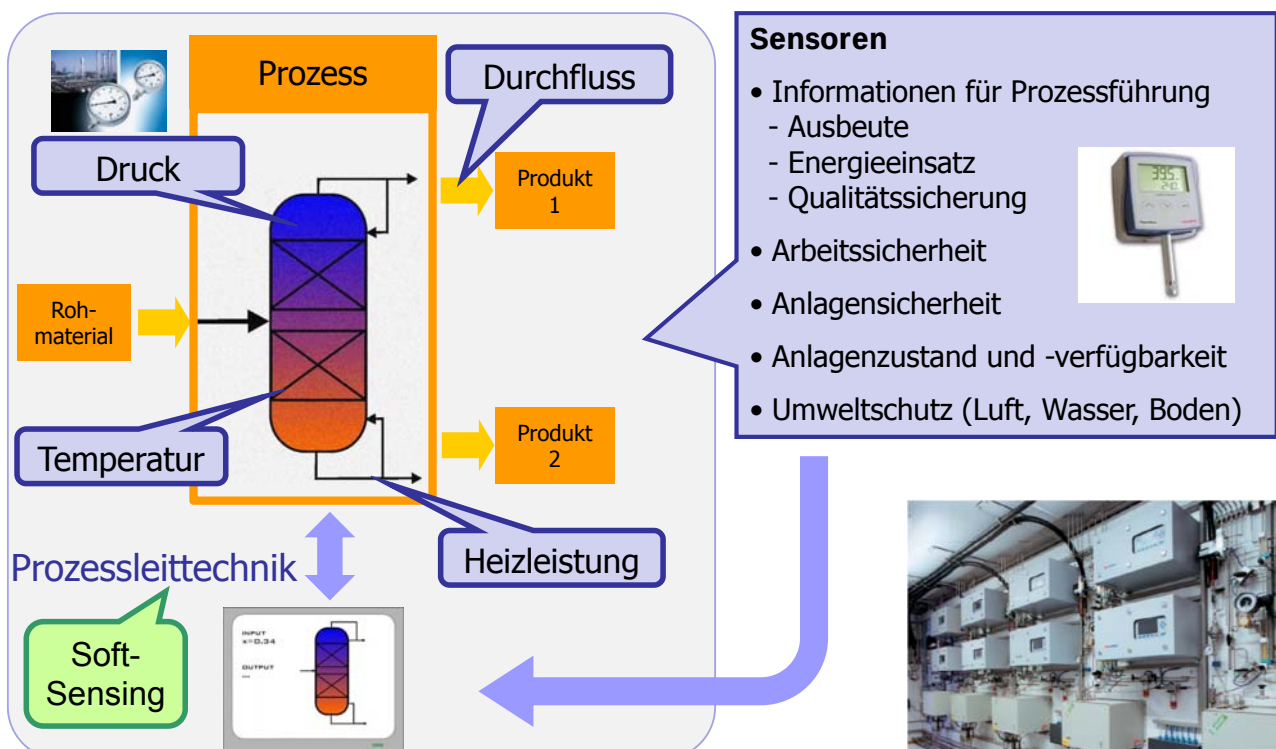
Verfahrensentwicklung

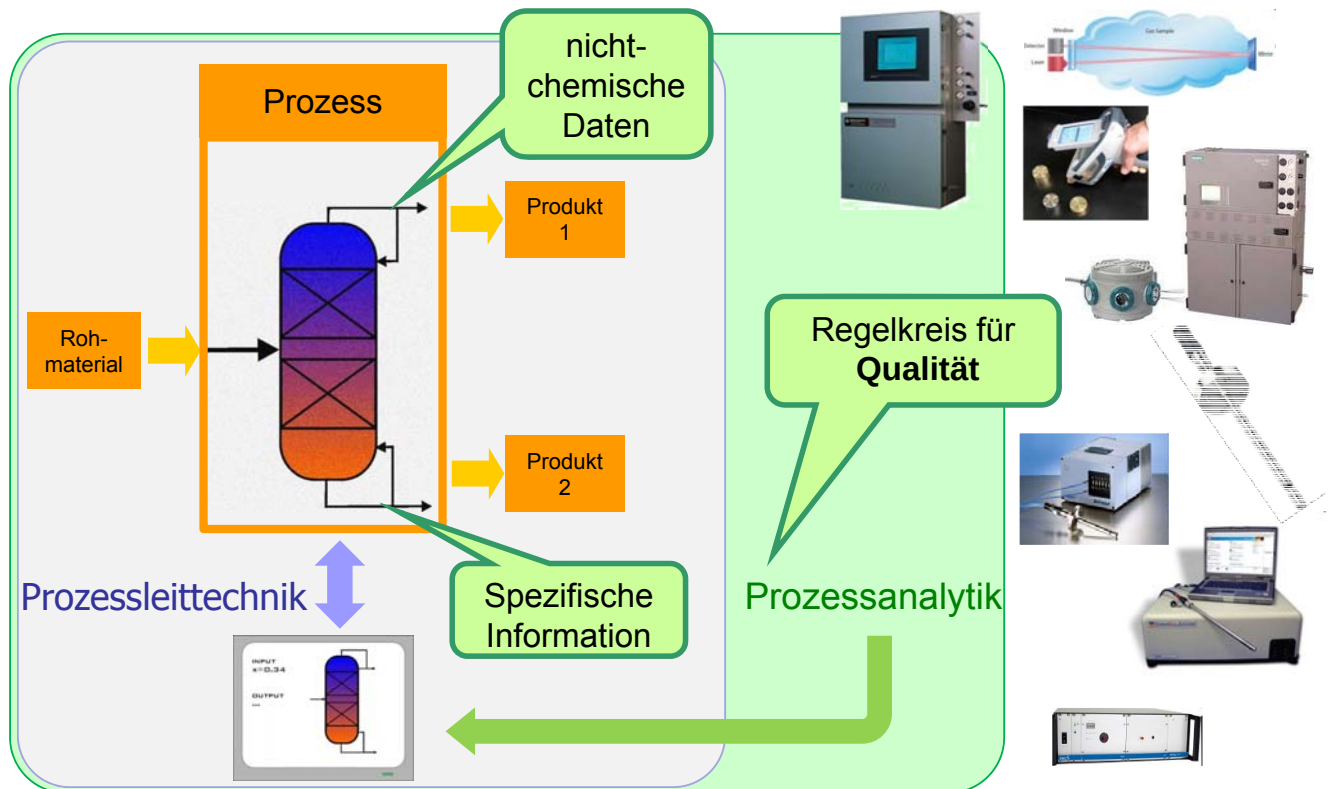
Von der Idee zu Prozessmodellierung und -design



Prozess-Automation

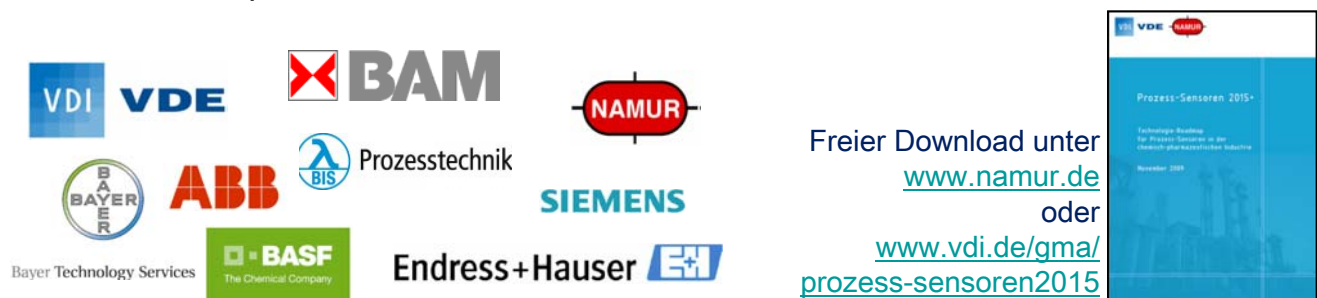
Sensoren sind "Sinnesorgane" der Prozessleittechnik





Technologie-Roadmap Prozess-Sensoren 2015+

BAM + NAMUR/VDI-GMA + Gerätehersteller + Anwender



- höhere Robustheit und Langzeitstabilität
= niedriger Instandhaltungsbedarf
- höhere Genauigkeit
- Sensorik für die Warenlogistik
- neue Anforderungen für nachwachsende oder recycelter Einsatzstoffe
- prozesstaugliche Zielproteinanalyse für Bioprozesse wäre revolutionär
- Einweg-Sensoren
- immer niedrigere Erfassungsgrenzen
- räumliche Verteilung von Prozessgrößen
- Lokalisierung von Grenzflächen bzw. -phasen

Technologiewünsche

- Verbesserung von Sensoren
- neue Anwendungsfelder

Technologievisionen

- Völlig neue Messgrößen
- Spurenanalytik "Online-ppb"
- Tomographie

Wie wird die Vision zur Mission?

Herausforderungen für die Zukunft



Wer Visionen hat, sollte zum Arzt gehen

Über Willy Brands Visionen im Bundestagswahlkampf 1980



Helmut Schmidt 2001 (Photo courtesy of NVP)

- höhere Robustheit und Langzeitstabilität = niedriger Instandhaltungsbedarf
- höhere Genauigkeit
- Sensorik für die Warenlogistik
- neue Anforderungen für nachwachsende oder recycelter Einsatzstoffe
- prozestaugliche Zielproteinanalyse für Bioprozesse wäre revolutionär
- Einweg-Sensoren
- immer niedrigere Erfassungsgrenzen
- räumliche Verteilung von Prozessgrößen
- Lokalisierung von Grenzflächen bzw. -phasen

Technologiewünsche

- Verbesserung von Sensoren
- neue Anwendungsfelder

Technologievisionen

- Völlig neue Messgrößen
- Spurenanalytik "Online-ppb"
- Tomographie

Technologiewünsche: neue Messaufgaben

Sensoren für nachwachsender oder recycelte Einsatzstoffe



Zunehmende Verwendung nachwachsender oder recycelter Einsatzstoffe
→ neue Anforderungen an die Prozessmesstechnik

- Einsatzstoffe für Prozesse heute in sehr geringen Schwankungsbreiten hinsichtlich Spezifikationen
- Nachwachsende und recycelte Einsatzstoffe weisen wesentlich größerer Bandbreite auf (z. B. Sekundärbrennstoffe, Biokraftstoffe, ...)

Sensorik in diversen Matrices

- Braun-, Steinkohle, -brikett, Kokse, Brennstäube
- Holz, Getreide, Gräser, Ölsaaten (Biomassen)
- Gärrückstände, Komposte, Klärschlämme
- Holzpellets, Mischpellets oder -briketts
- Abfälle zur thermischen Behandlung oder Verwertung, Sekundär-/Ersatzbrennstoffe
- Teere, Bitumen, Wachse, Fette, Öle
- Kraftstoffe und Schmiermittel, Biodiesel, Bioethanol
- Roh- und Abgase, Prozessgase, Deponiegase, Biogas



Sekundärbrennstoffe



Biomasse



Biogase

Technologiewünsche: neue Messaufgaben

Sensoren für nachwachsender oder recycelte Einsatzstoffe

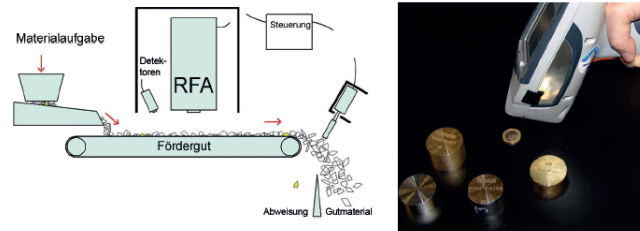
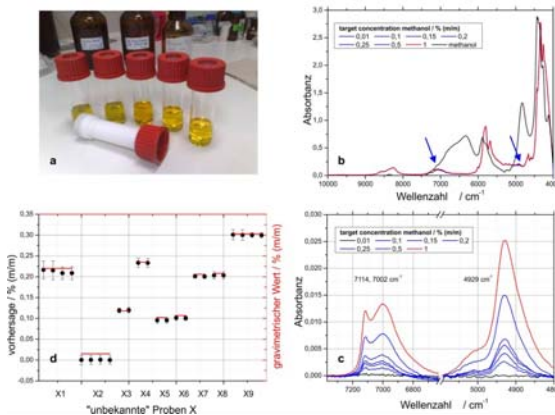


Lösungsansätze

- neue Messaufgaben
 - diskontinuierlich (z. B. Wareneingangskontrolle)
 - kontinuierlich (z. B. Stoffströme in Rohrleitungen und auf Förderbändern)
- Schnellere Messungen
- Referenzmaterialien und Referenzverfahren



e. g. BAM-H010, Acrylnitrile-Butadien-Styrene-Copolymer



„Wissen über die gesamte Prozesskette“
Nachrichten aus der Chemie
Februar 2013, 149–152

Technologiewünsche: neue Messaufgaben

Prozessanalytik mit Einweg-Sensoren



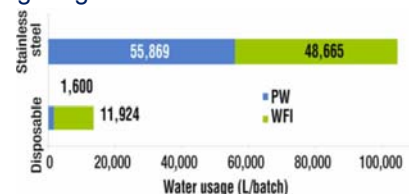
Disposable-Bioreaktoren

- Bioprozessanlagen: Reinigung und Wartung der Anlage beanspruchen heute mehr Zeit als die eigentliche Produktion
- Steigerung des Titors ► kleinere Reaktorvolumina ► „disposable Fermenter“
- Es werden integrierte Prozess-Sensoren als Einwegsysteme nötig

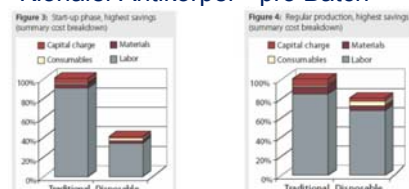
Lösungsansätze

- drastische Verbilligung der Prozess-Sensoren
- Austauschbarkeit der medienberührenden und anderen potenziell kontaminierten Teilen
- neue, nichtinvasive Sensortechnologien

geringere Invest- und Betriebskosten



Wasserverbrauch Produktion mono-Klonaler Antikörper - pro Batch



Quelle: Bioprocess International, April 2010



Technologievisionen: völlig neue Messgrößen

Zielproteinanalyse für Bioprozesse wäre revolutionär



Klassische Bioreaktoren

- heute sehr langen Zeiten der Qualifizierung des Endprodukts bis zur Freigabe
- oft Verwerfen ganzer Produktionschargen

Lösungsansätze

- Inline-/Online-Bestimmung des Zielproteins eines Bioprozesses und weiterer biochemischer Stoffe und Organismen (z. B. Viren und Bakterien)
- Paradigmawechsel: Ein- und Ausschleusung des Prozess-Sensors zusammen mit dem Prozessgut in den Prozess
- Transpondertechnik, Mikrosystemtechnik, Energy Harvesting (autarke Energieversorgung durch Thermo-, Opto- oder Piezoelektrik)



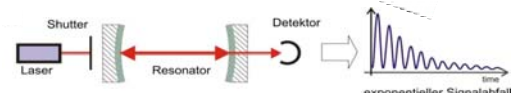
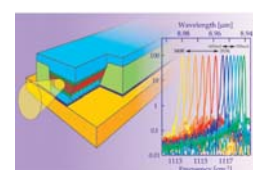
Technologievisionen: „Online-ppb“

Spurenanalytik in Gasen



Detektion von Komponenten in Gasen mit immer niedrigeren Erfassungsgrenzen

- Komponenten in der Raum- oder Betriebsluft
- Spuren von Sauerstoff in Inert-Prozessen
- technische Gase, die als Einsatzstoffe verwendet werden (z. B. Biogase, Gase für Brennstoffzellen)
- Überwachung auf Katalysatorgifte
- Forderungen nach Messbereichen bis in den niedrigen ppm- oder ppb-Bereich



Lösungsansätze

- heute marktgängige Technologien (z. B. elektrochemische Sensoren) stoßen an Grenzen
- neue Technologien erforderlich (z. B. optische ppb-Spektroskopie)

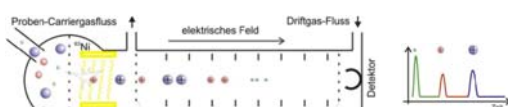
Laserspektroskopie

- Quantenkaskadenlaser (QCL)
- Cavity ring-down spectroscopy (CRDS)
- Tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS)

Photothermische Techniken

- photoakustische Spektroskopie (PAS)

Ionenmobilitätsspektroskopie (IMS)



Technologievisionen: Tomographie

Informationen über räumliche Verteilung von Prozessgrößen



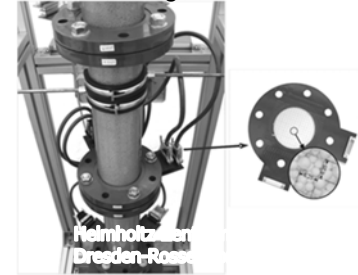
Forderung nach Informationen über die räumliche Verteilung von Temperatur, stofflicher Zusammensetzung und Dichte

- Prozesse besser verstehen und konstanter führen
- Durchsatz und Standzeit optimieren (z. B. Hotspots in Katalysatoren)
- Bedarf nach der Erfassung von Strömungsprofilen in Rohrleitungen, Apparaten oder Anlagenteilen

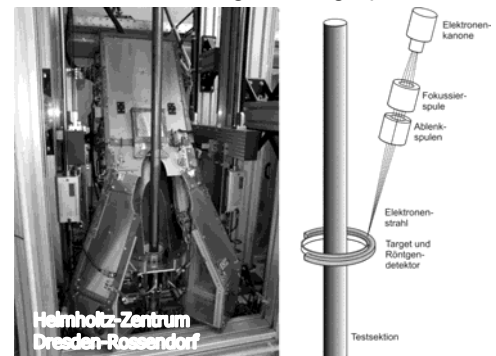
Bedarf

- völlig neue Sensorkonzepte
- Umdenken in der Visualisierung der Information

Schüttbettanordnung mit Gittersensor



Ultraschneller Röntgentomograph ROFEX



U. Hampel et al. „Schnelle tomographische Bildgebungsverfahren für Mehrphasenströmungen“
tm-Technisches Messen 78 (2011) 12, 579-588

Technologievisionen: Tomographie

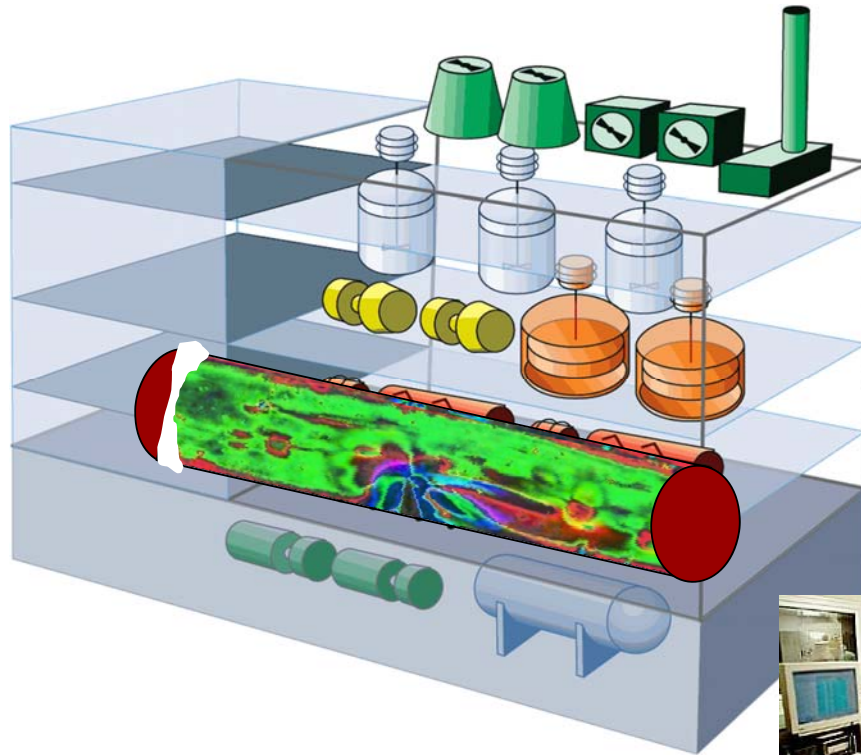
Informationen über räumliche Verteilung von Prozessgrößen



Quelle: www.wind.arch.t-kougei.ac.jp/info_center/ventilation/CFD_Animation2.htm

Technologievisionen: Tomographie

Informationen über räumliche Verteilung von Prozessgrößen



Quelle: www.wind.arch.t-kougei.ac.jp/info_center/ventilation/CFD_Animation2.htm

BAM Abteilung Analytische Chemie, Referenzmaterialien | Michael Maiwald | PRORA 2013 – "100 Jahre Prozessanalytik", 21.11.2013

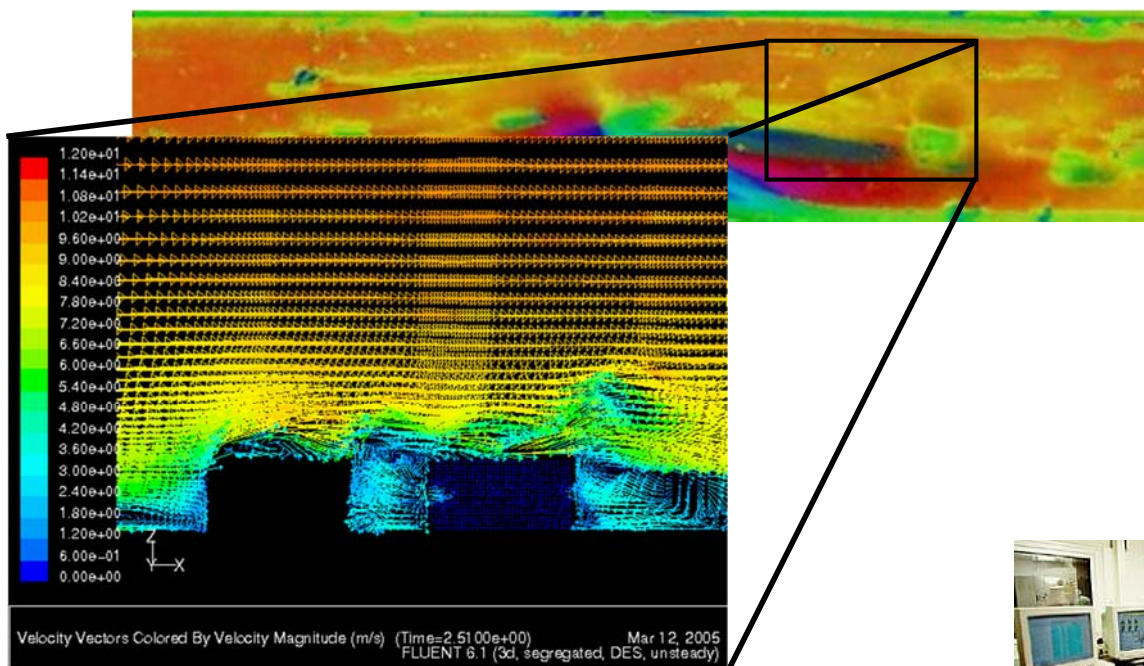
29

Technologievisionen: Tomographie

Informationen über räumliche Verteilung von Prozessgrößen



völlig neue Ansätze zur Anlagensteuerung



Quelle: www.wind.arch.t-kougei.ac.jp/info_center/ventilation/CFD_Animation2.htm

BAM Abteilung Analytische Chemie, Referenzmaterialien | Michael Maiwald | PRORA 2013 – "100 Jahre Prozessanalytik", 21.11.2013

30

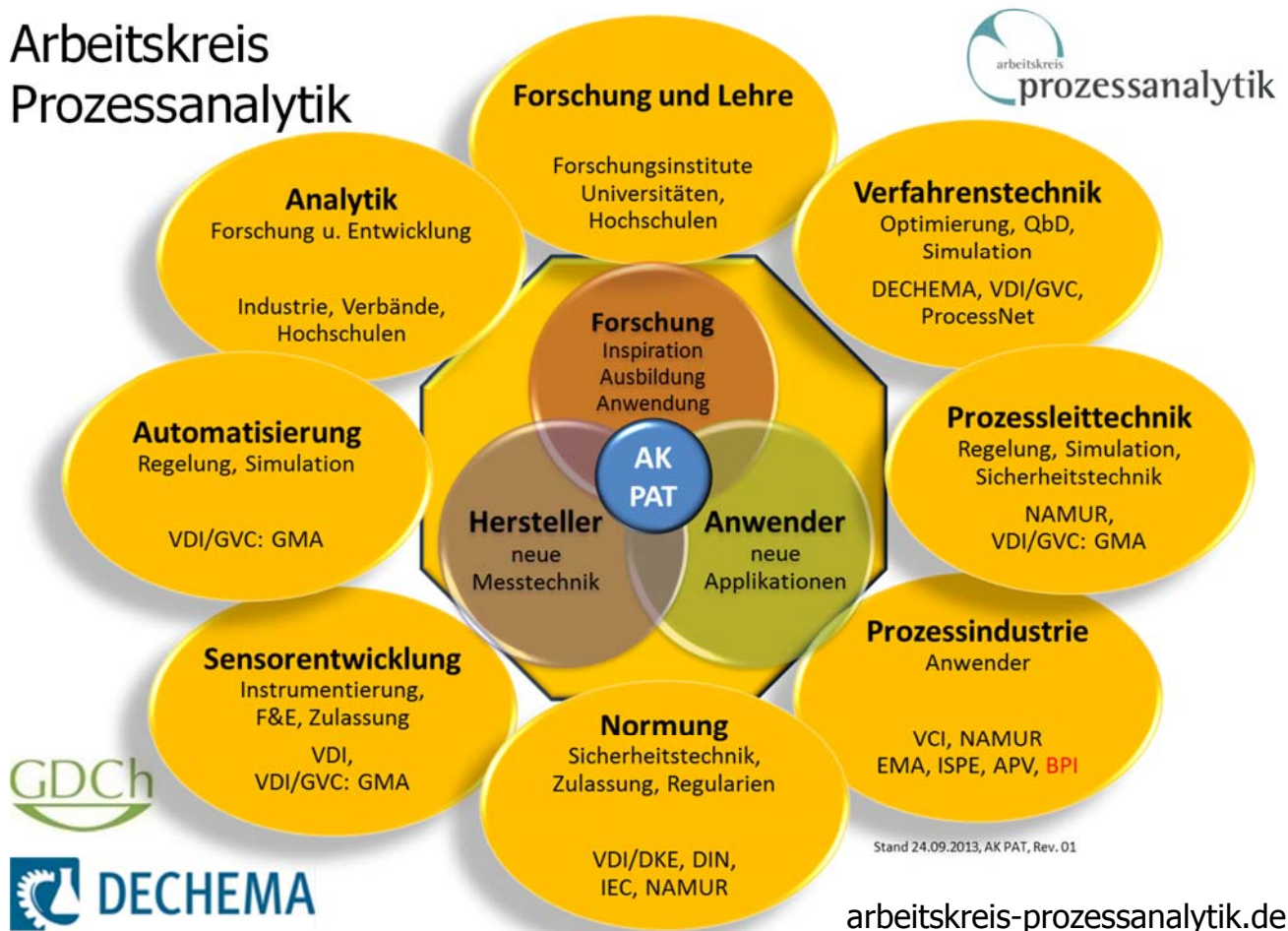
- gravierenden Veränderungen durch den demografischen Wandel
 - branchenübergreifende Einflüsse
 - Know-how-Verlust in der chemisch-technischen Anlagenführung
 - Heute keine vollständig automatische Steuerung, sondern technischen Mitarbeitern mit jahrzehntelanger, anlagenspezifischer Erfahrung
 - Produktions- und Rezepturdaten vielfach nicht elektronisch erfasst, um Produktions- und Qualitätsparameter miteinander im Sinne von "Quality by Design" in Verbindung zu bringen
- Mit zunehmendem Vertrauen in PAT wird die Risikobereitschaft geringer
- Die Fortschrittlichen werden mit phantastischen Möglichkeiten belohnt

• Wissensbasierte Produktion

Perspektiven

- Es besteht großes Innovationspotenzial für Prozessanalytik und Automatisierung
- Pharmazeutische Industrie hat Nutzen von PAT für Prozessverständnis erkannt
 - ▶ Wegbereiter Pharmakopöen
- Prozessindustrie ist heute in der Lage, ihre innovativen Tätigkeiten schneller umzusetzen und die damit verbundenen Qualitätssicherungs- und Freigabeprozesse mit Hilfe von Prozessanalytik zu beschleunigen
- Zeit für „Kulturwandel“ erlauben
- Mehr Prozessanalytik für **Prozessführung** und **Prozessoptimierung**
 - ▶ optimierte Produktqualität
 - ▶ reduzierte Herstellkosten
 - ▶ überlegene Herstellverfahren
- Förderung und Initiierung von **Forschungstätigkeiten** vor anwendungsbezogenem Hintergrund
 - ▶ völlig neue Messgrößen
 - ▶ „Online-ppb“
 - ▶ Tomographie





Einladung zum 9. Herbstkolloquium 2013 28. und 29. November 2013 bei der BASF SE in Ludwigshafen



Themenschwerpunkt Prozessanalytik in Produktionsverfahren: Prozessführung und -automatisierung

Veranstaltungsort

Feierabendhaus der BASF, Leuschnerstraße 47, 67063 Ludwigshafen a. R.

Dr. Karsten Rebner
Dr. Michael Kloska
Dr. Michael Maiwald
Dr. Jens Nolte
Elke Hilscher
Dr. Thomas Steckenreiter
Dr. Renata Körfer

BASF SE, Ludwigshafen
BASF SE, Ludwigshafen
BAM, Berlin
Polytec GmbH, Waldbronn
KWS SAAT AG, Einbeck
Bayer Technology Services, Leverkusen
DECHEMA e. V.



8. Interdisziplinäres Doktorandenseminar

Berlin, 23.–25.02.2014



Arbeitskreise

Chemometrik und Labordatenverarbeitung
Chemo- und Biosensoren
Prozessanalytik
Elektrochemische Analysemethoden

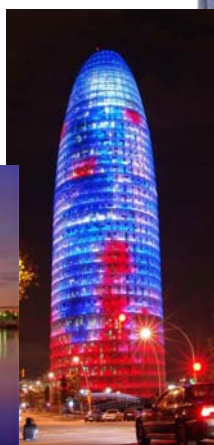
erstmals in Kooperation mit



Motel One Berlin-Ku'Damm
Kantstr. 10, 10623 Berlin



<http://arbeitskreis-prozessanalytik.de>



Barcelona May 6-9, 2014

Updated information available at: www.euro-pact.org



Vielen Dank!