

AutoChem

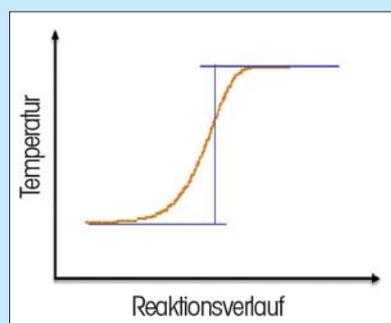
Kalorimetrie

Die Kalorimetrie bezeichnet die Messung von Wärmemengen, die an biologische, chemische oder physikalische Vorgänge gekoppelt sind und sowohl exotherm als auch endotherm sein können.

Endotherme Reaktionen stellen in der Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen oder Chemikalien kein Risiko dar, wobei exotherme Reaktionen stets genauer betrachtet werden müssen.

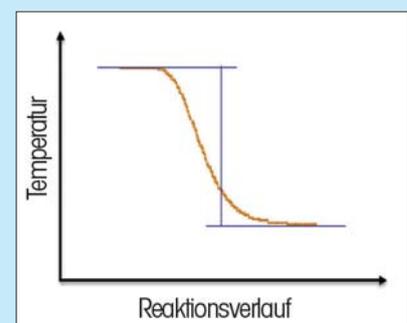
Exotherme Reaktion:

Die Reaktion generiert Wärme
→ Das Reaktionsgemisch erwärmt sich, falls die Energie nicht abgeführt wird.



Endotherme Reaktion:

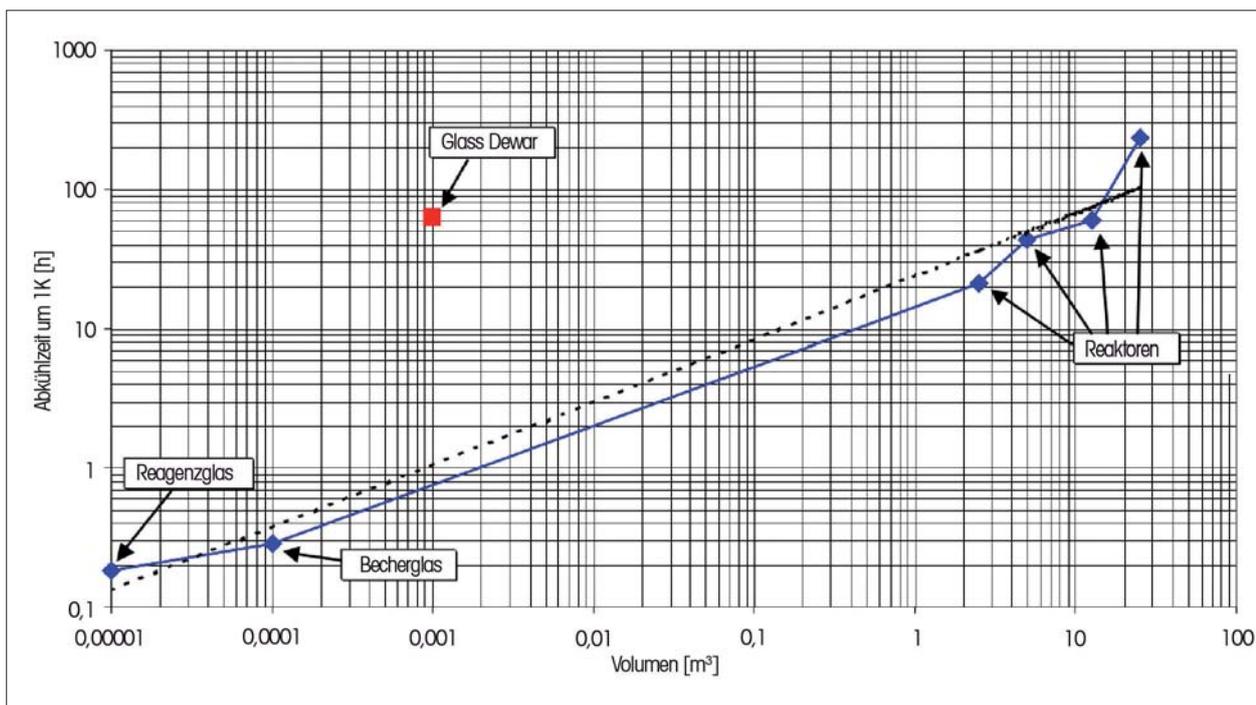
Die Reaktion nimmt Wärme auf
→ Das Reaktionsgemisch kühlt sich ab, falls der Reaktionsmasse keine Energie zugeführt wird.



In der Forschung und Entwicklung von neuen Substanzen und Wirkstoffen in Reaktoren von 10mL bis 500mL spielt diese Reaktionswärme noch keine große Rolle, da die Kühlkapazität bei den entsprechenden Laborreaktorsystemen meist hinreichend groß ist. In der chemischen Forschung wird üblicherweise mittels Eisbad oder Kryostat gekühlt. Geheizt wird typischerweise mit Heizpilz oder unter Zuhilfenahme eines Ölbad. Zudem besteht ein gutes Verhältnis zwischen Wärmeaustauschfläche (Fläche des Reaktors, die mit dem Heiz-/Kühlmedium

in Berührung ist) und Reaktionsvolumen (Volumen der Reaktionsmasse), sodass die generierte Energie schnell abgeführt werden kann. Unten stehende Abbildung zeigt das typische Abkühlverhalten verschiedener Reaktionsgefäße als Funktion ihres Volumens (Quelle: Vortrag «Sicherheitstechnische Beurteilung chemischer Reaktionen»; Dr. M. Lade, Siemens A&D SP Prozess-Sicherheit). Ein großtechnischer Reaktor ähnelt demnach in seinem Abkühlverhalten fast einem Dewar-Gefäß, lässt sich also auch nur schwierig kontrollieren.

Abkühlverhalten als Funktion des Volumens



Ausgangsbedingungen:

Behälter: 80°C;

Umgebung: Raumtemperatur

Ist ein aktiver Wirkstoff identifiziert, wird für diesen ein Herstellungsprozess entwickelt, der auch im großtechnischen Maßstab realisierbar ist. Im Gegensatz zum Laborexperiment muss bei der Prozessentwicklung darauf geachtet werden, dass der Prozess ökonomisch wie auch ökologisch vertretbar ist und den geltenden Sicherheitsvorschriften entspricht.

Um einen Prozess auf seine Sicherheit zu untersuchen, müssen die folgenden Parameter genauer untersucht und die folgenden Fragen beantwortet werden:

Frei werdende Reaktionswärme in kJ/kg Reaktionsmasse (Q_r)

- Wie viel Wärme wird bei einer Reaktion frei?
- Kann diese Wärme abgeführt werden?

Akkumulierte Reaktionswärme (Q_{accu})

Reaktionswärme, die im System «gespeichert ist» und die Reaktionsmasse unkontrolliert aufheizen könnte, falls die Kühlrate nicht ausreichend ist bzw. die Kühlung unerwartet ausfällt.

- Wird Wärme während des Prozesses akkumuliert?
- Wie hoch ist die max. Wärmeleistung und kann diese durch das Kühlsystem kontrolliert werden (liegt die maximale frei gegebene Wärme unter der Kühlleistung)?
- Kann der Prozess derart geändert werden, dass er sicher durchgeführt werden kann (z.B. mittels langsamerer Dosierung des Reagenzes)?

Adiabatischer Temperaturanstieg (ΔT_{ad})

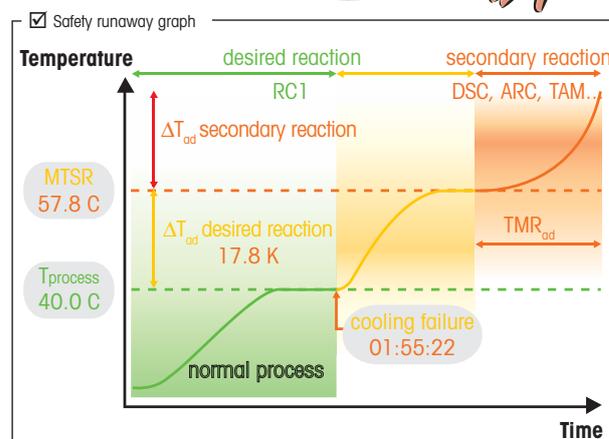
Der zu erwartende Temperaturanstieg durch das Abreagieren von akkumulierten Reaktanden im Falle eines Ausfalls des Kühlsystems. Um diesen Temperaturanstieg berechnen zu können, muss die spezifische Wärmekapazität der Reaktionsmasse mit einem Reaktionskalorimeter ermittelt werden.

ΔT_{ad} wird für die erwünschte und unerwünschte Reaktion ermittelt, wobei unter der unerwünschten Reaktion meist die Zersetzungsreaktion betrachtet wird. Das ΔT_{ad} der erwünschten Reaktion wird mit einem Reaktionskalorimeter ermittelt, wobei das ΔT_{ad} der unerwünschten Reaktion mittels DSC oder ARC gemessen werden kann.

Maximale Temperatur der Synthesereaktion (MTSR)

Die MTSR setzt sich aus der Prozessstemperatur ($T_{process}$) und dem adiabatischen Temperaturanstieg (ΔT_{ad}) zusammen.

Reaktionskalorimeter gibt's auf der Seite 466.



Anwendungsbeispiel

Die Reaktion wird bei 40 C durchgeführt. Falls infolge eines Fehlers die Kühlung ausfällt, würde sich das Reaktionsgemisch im schlimmsten Fall um 17.8 C auf 57.8 C erwärmen.

Mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) oder ARC (Accelerated Rate Calorimetry) müsste anschließend bei 57.8 C eine Messung durchgeführt werden, mit der die Stabilität des Reaktionsgemisches ermittelt würde. Wird dabei eine unerwünschte Reaktion festgestellt, müssen je nach der Zeit TMR_{ad} (Time-to-Maximum-Rate) entsprechende Sicherheitsmaßnahmen getroffen, bzw. ein Redesign der Reaktionsführung durchgeführt werden.

Reaktionskalorimeter

Betrachten wir die unterschiedlichen Reaktionskalorimeter, die für die Messung der Wärme und des zeitlichen Verlaufs der Leistung verwendet werden, unterscheiden wir folgende Prinzipien:

- **Wärmeflusskalorimetrie**
- **RTCal™ (Heat Flux) Kalorimetrie**
- **Wärmebilanzkalorimetrie**
- **Wärmekompensationskalorimetrie**

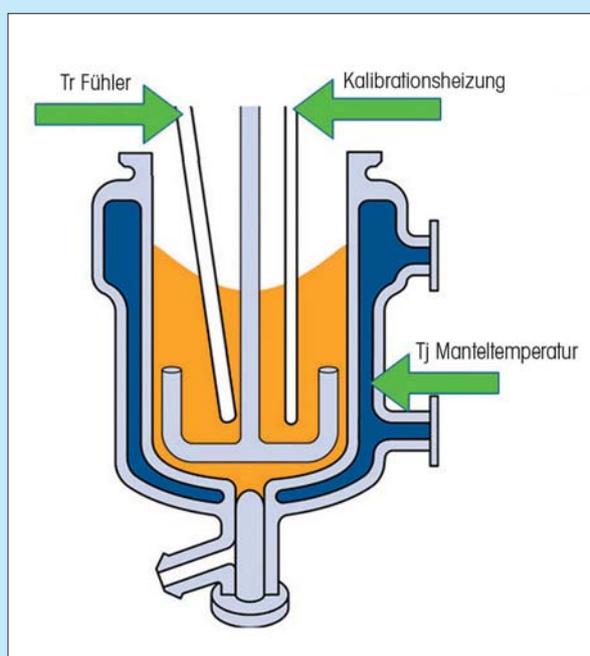
Wärmefluss- und Wärmebilanzkalorimeter bestehen in der Regel aus einer Laborreaktoranlage mit einem präzisen Temperaturmesssystem. Diese Kalorimeter können sowohl isotherm (Temperatur der Reaktionsmasse T_r wird konstant gehalten) betrieben werden, als auch dynamisch in einer Rampe (Temperatur der Reaktionsmasse T_r wird kontrolliert in einer Rampe geändert).

Die Regelung der Temperatur der Reaktionsmasse geschieht durch geregeltes Variieren der Temperatur im Ölmantel. Findet eine Reaktion statt, wird die frei werdende/benötigte Wärme durch geregeltes Anpassen der Manteltemperatur abgeführt bzw. zugeführt.

Wärmeflusskalorimetrie

Im Wärmeflusskalorimeter wird die Temperaturdifferenz zwischen Temperiermantel und Reaktorinhalt gemessen und daraus die über die Wand transportierte Wärmeleistung berechnet. Dieses Prinzip benötigt eine Kalibration, die der Charakterisierung des Wärmeübergangs dient. Die Wärmeflusskalorimetrie ist äußerst robust und die am häufigsten verwendete Messmethode.

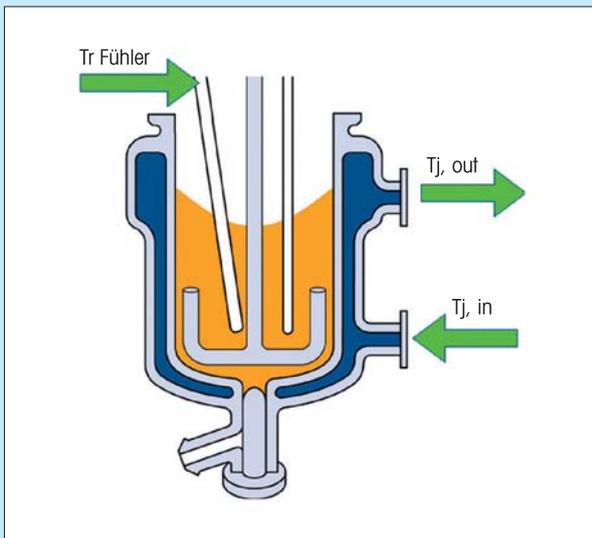
Durch den großen Temperaturbereich deckt sie die Bedürfnisse der pharmazeutischen wie auch der chemischen und petrochemischen Industrie ab.





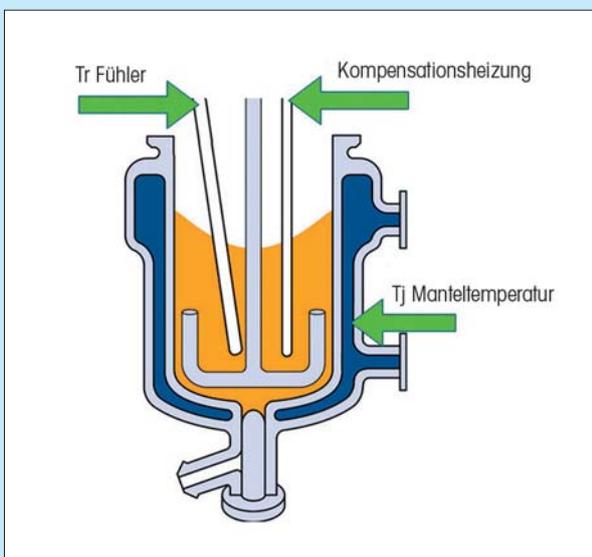
RTCal™ Kalorimetrie (Heat Flux)

Die RTCal™ Technologie ist die jüngste Methode der Reaktionskalorimetrie. Sie beruht auf einem Heat Flux-Sensor, der im Reaktor eingebaut ist (zwischen der inneren Glaswand und dem Wärmeträgermedium). Der Sensor misst die Reaktionswärme in Echtzeit, was eine Optimierung des Prozesses vereinfacht. Zusätzlich liefert der Sensor Informationen bezüglich des Wärmeaustauschs über die Reaktorwand, die für «Scale-up» relevant sind.



Wärmebilanzkalorimetrie

Wärmebilanz-Kalorimeter messen den Temperaturunterschied zwischen der Eingangstemperatur und der Ausgangstemperatur des Wärmeträgermediums. Mit Wärmekapazität und Massestrom des Wärmeträgermediums kann die übertragene Wärme berechnet werden. Um eine genügende Genauigkeit zu erreichen, muss die Messung von $T_{jout} - T_{jin}$ präzise, d.h. der verwendete Temperaturdifferenzsensor sehr genau sein. Damit die Genauigkeit des Resultates garantiert werden kann, müssen der Massenstrom des Wärmeträgermediums konstant gehalten und der Reaktor isoliert werden. Jegliche Wärmeverluste an die Umgebung können das Resultat maßgeblich verfälschen.



Wärmekompensations-Kalorimetrie mit elektrischer Heizung

Wärmekompensations-Kalorimeter basieren darauf, dass kontinuierlich eine definierte und konstante Leistung über die Reaktorwand abgeführt wird. Der Wärmefluss wird mittels Kompensationsheizung, die in die Reaktionsmasse eintaucht, erzeugt. Bei einer auftretenden Exothermie wird die Leistung der Heizung derart reduziert, dass die abgeführte Wärme konstant bleibt. Dies erlaubt es, die Reaktionsenergie zu berechnen. Diese Methode der Kalorimetrie kann nur für exotherme Reaktionen verwendet werden und generiert große Temperaturgradienten innerhalb der Reaktionsmasse (Hotspot). Zudem ist die maximal messbare Exothermie auf die maximale Leistung der Kompensationsheizung begrenzt.

Reaktionsverfolgung mit Infrarotspektroskopie

Die *In-situ*-FT-IR-Methodik ist eine moderne Form der Infrarotspektroskopie (mittlerer Infrarotbereich von 4000 cm^{-1} bis 650 cm^{-1}), die es erlaubt, direkten Einblick in den Ablauf von Reaktionen auf molekularer Ebene zu nehmen und das in Echtzeit. Es lassen sich so z.B. Spezies erfassen, die über übliche analytische Methoden (z.B. jegliche Art der Chromatografie) häufig nicht nachweisbar sind. Mechanistische Untersuchungen in der organischen, metallorganischen oder katalytischen Chemie wären ohne diese Methode nur schwer vorstellbar. Ein weiterer großer Vorteil der Methode liegt darin, dass sie ohne komplizierte und fehlerbehaftete Probenahme auskommt und somit als vollständig nichtinvasiv zu bezeichnen ist.

Sehr häufig ist aber nicht das Einzelspektrum einer Spezies von Interesse, sondern die aus den zeitaufgelösten Spektren ermittelten Kinetikprofile aller an einer Reaktion beteiligten Komponenten

(Edukte, Produkte, Intermediate, Katalysatoren). Die Profile erlauben schnelle Aussagen darüber, wann eine Reaktion beginnt, wann die Produktkonzentration maximal ist und wann eine eventuell auftretende Folgereaktion bereits zur Abnahme des gewünschten Reaktionsproduktes führt. Den unterschiedlichen Methoden der Spektrenauswertung, mit dem Ziel Rohdaten (zeitabhängige Einzelspektren) in wertvolle Information (Konzentrationsprofile) zu transformieren, kommt dabei besondere Bedeutung zu.

Die Grundlagen der *In-situ*-FT-IR-Spektroskopie entsprechen der bekannten FT-IR-Spektroskopie und werden im Folgenden kurz erläutert. Insbesondere wird auf die bei der *In-situ*-Methode eingesetzte ATR-Technologie eingegangen. Ein weiterer Teil ist der Auswertung von zeitaufgelösten Spektren gewidmet und erläutert hier verschiedene Varianten.

Die passenden Geräte gibt's auf der Seite 458.



Grundlagen

der In-situ-FT-IR-Spektroskopie

Bei der FT-IR Spektroskopie im mittleren Infrarotbereich werden bei der Absorption von Strahlung Molekülschwingungen angeregt. Es handelt sich dabei zumeist um Grundschiwingungen (Kombinationsschiwingungen und Obertöne treten im NIR-Bereich auf), sodass die erhaltenen Spektren für die im Molekül enthaltenen funktionellen Gruppen charakteristische Banden zeigen. In Abbildung 1 ist das Spektrum elektromagnetischer Strahlung mit dem rot gekennzeichneten Bereich der Infrarotstrahlung zu sehen.

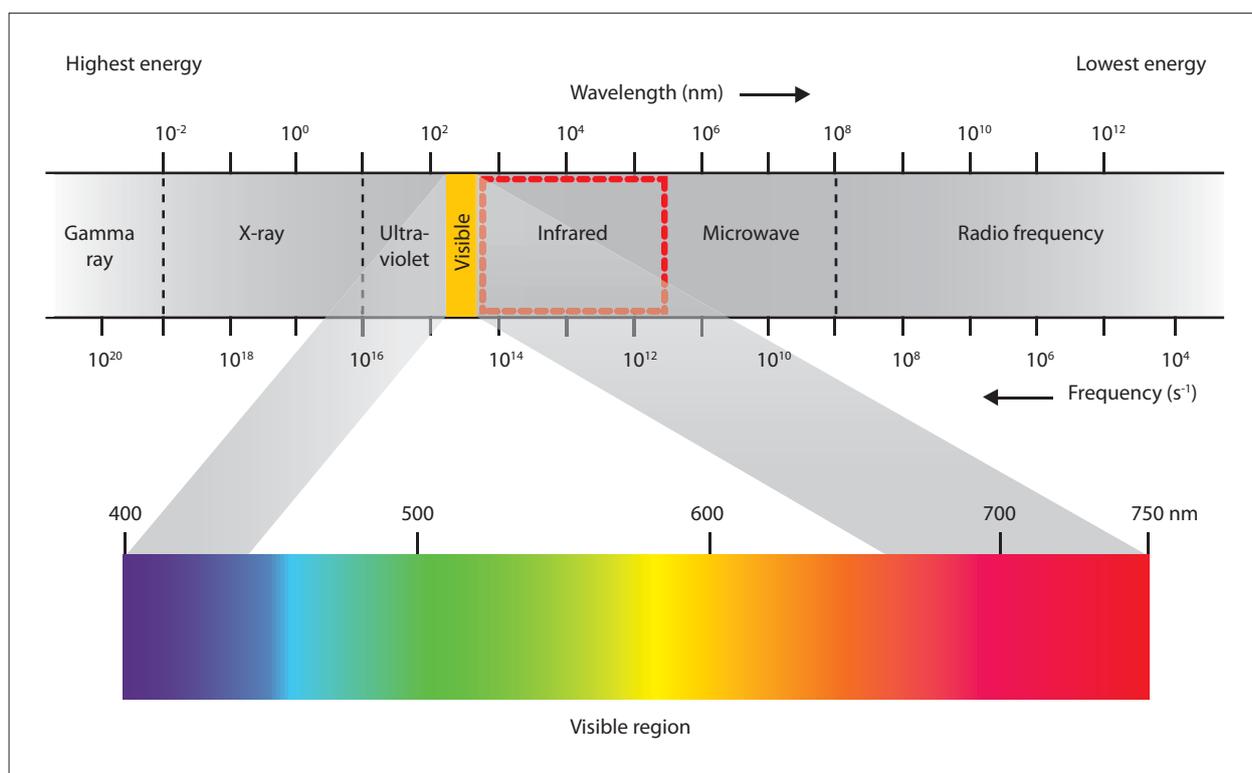


Abb. 1 Spektrum der elektromagnetischen Strahlung



Die passenden
Geräte gibt's
auf der Seite 458.

In der Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie werden zur Erzeugung von Spektren das Michelson-Interferometer bzw. entsprechende Abwandlungen eingesetzt. Mit deren Hilfe werden im ersten Schritt Interferogramme und im zweiten Schritt mit der Fourier-Transformation dann die entsprechenden Spektren berechnet.

Die Vorteile der FT-IR-Spektroskopie liegen in der lichtstarken Optik (Michelson-Interferometer) und der Geschwindigkeit, mit der Spektren durch die gleichzeitigen Erfassung des gesamten Spektralbereichs pro Messung aufgenommen werden können. Bei anderen so genannten dispersiven Messverfahren werden die einzelnen Frequenzen bzw. Wellenzahlen des Spektrums nacheinander aufgezeichnet. Dies kann zu verfälschten Spektren bei der Beobachtung von sehr schnellen Reaktionen führen.

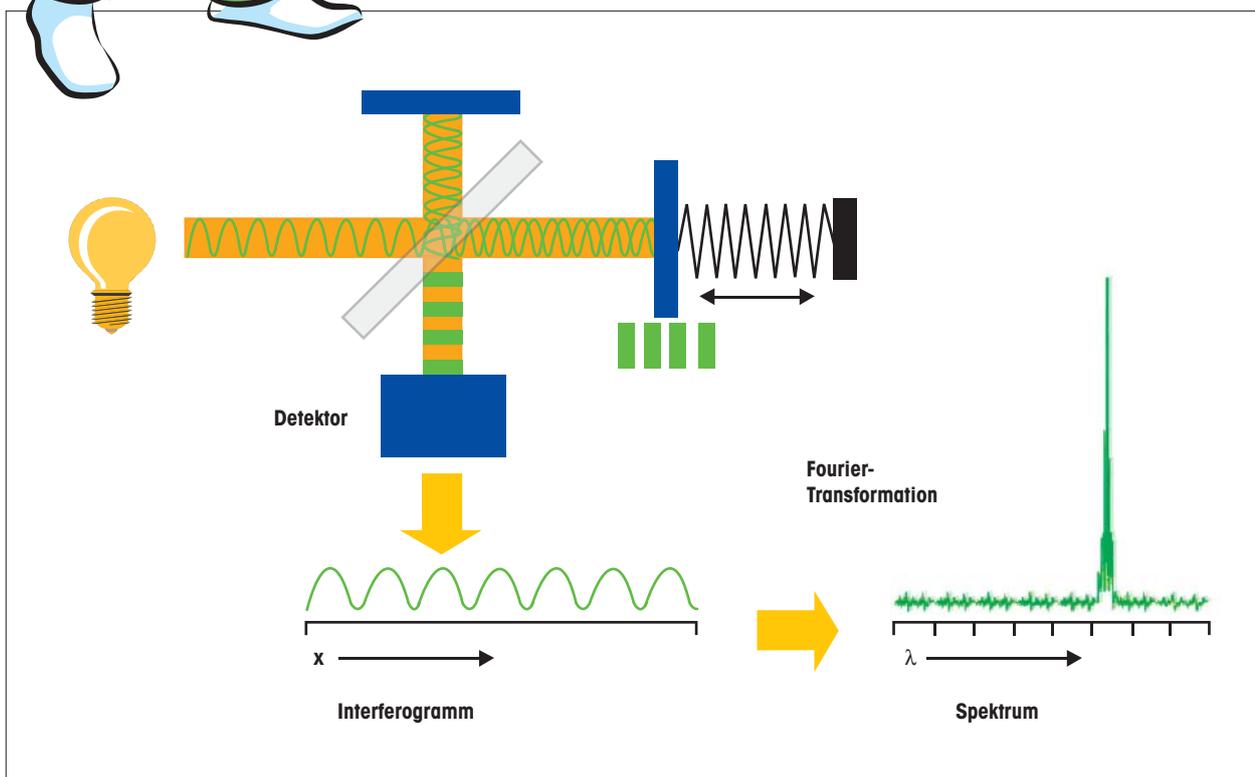


Abb. 2 Michelson-Interferometer

Grundlagen ATR-Technik

Die Messtechnik der abgeschwächten Total Reflexion (ATR) ermöglicht die Messung von Systemen, in denen Störungen durch Partikel oder Gasblasen eine klassische Transmissionsmessung unmöglich machen. Es handelt sich hierbei um eine oberflächensensitive Messtechnik, die Informationen aus der flüssigen Phase von Reaktionssystemen erfassen kann. Sie wird auch als interne Reflexion bezeichnet. Der Aufbau und der Strahlengang für Transmission und ATR werden in Abbildung 3 dargestellt. Die elektromagnetische Strahlung wird hier in einem bestimmten Winkel in den ATR-Kristall eingekoppelt und breitet sich darin in Totalreflexion aus. An den Grenzflächen zwischen Probe und Kristall dringt nur ein kleiner Teil des elektromagnetischen Feldes, das so genannte evaneszente Feld, in die Probe ein. Die Anzahl der Reflexionen an der Grenzfläche mit der Probe sind ein Maß für die Sensitivität der Messsonde: Je größer die Anzahl ist, desto größer ist auch die Sensitivität.



Die passenden Geräte gibt's auf der Seite 458.

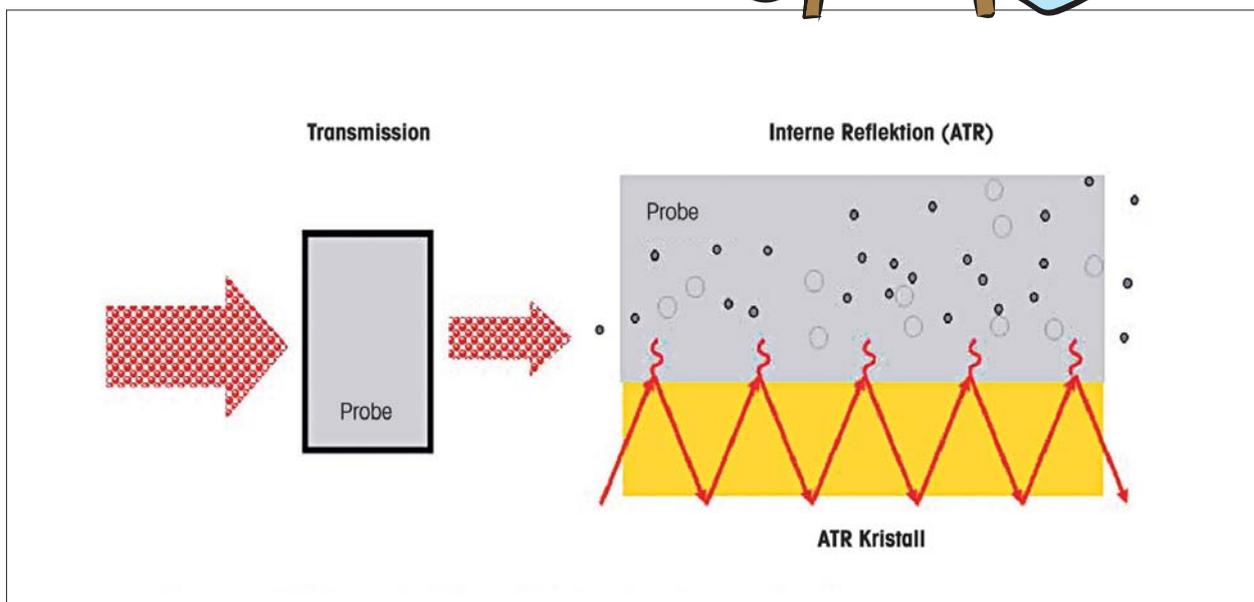


Abb. 3 Vergleich Transmissionsmessung mit ATR

Als ATR-Kristallmaterial für die Reaktionsverfolgung finden meist Diamant oder Silizium Verwendung. Die Auswahl des Kristallmaterials erfolgt nach spektroskopischer Notwendigkeit und Materialverträglichkeit. Der Diamant ist mechanisch und chemisch nahezu unbegrenzt resistent. Er hat jedoch den Nachteil, dass eine starke Eigenabsorption des Diamantgitters Messungen im Wellenzahlbereich von 1950cm^{-1} bis 2250cm^{-1} ausschließt. Ist dieser Wellenzahlbereich von Interesse (Dreifachbindungen wie in Nitrilen, kumulierte Doppelbindungen wie in Ketenen oder Isocyanaten, Metallcarbonyle, Azide etc.), so muss auf Silizium als ATR-Material zurückgegriffen werden. In Abbildung 4 ist ein schematischer Aufbau der Sondenspitze mit ATR-Kristall dargestellt.

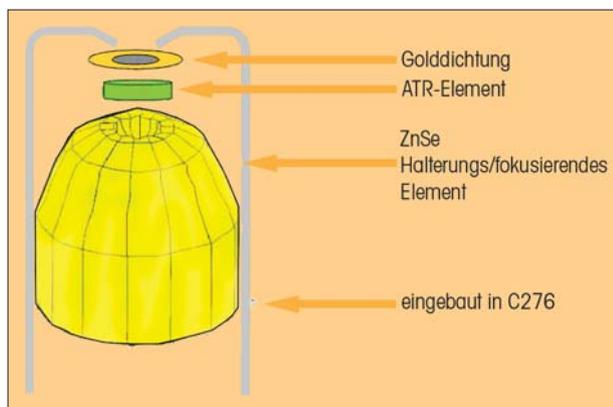
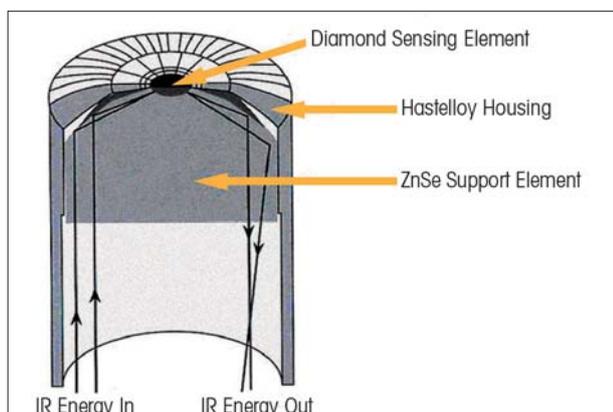


Abb. 4 Schema ATR-Sonden

Moderne, ATR-basierte Sonden sind heutzutage über flexible und lichtstarke Lichtleitfasern an das Spektrometer angebunden. In Abbildung 5 ist der typische Aufbau eines *In-situ*-FT-IR-Systems (ReactIR 45m von METTLER TOLEDO) mit AgX-Lichtleitersonde und Reaktorsystem (EasyMax von METTLER TOLEDO) gezeigt. Dieser Aufbau ermöglicht eine genaue Bestimmung der Konzentrationsverhältnisse bei exakt geregelter Temperatur, Rührgeschwindigkeit und Edukt dosierung.



Abb. 5 ReactIR 45m mit EasyMax von METTLER TOLEDO

Konzentrationsprofile aus zeitaufgelösten FT-IR-Spektren

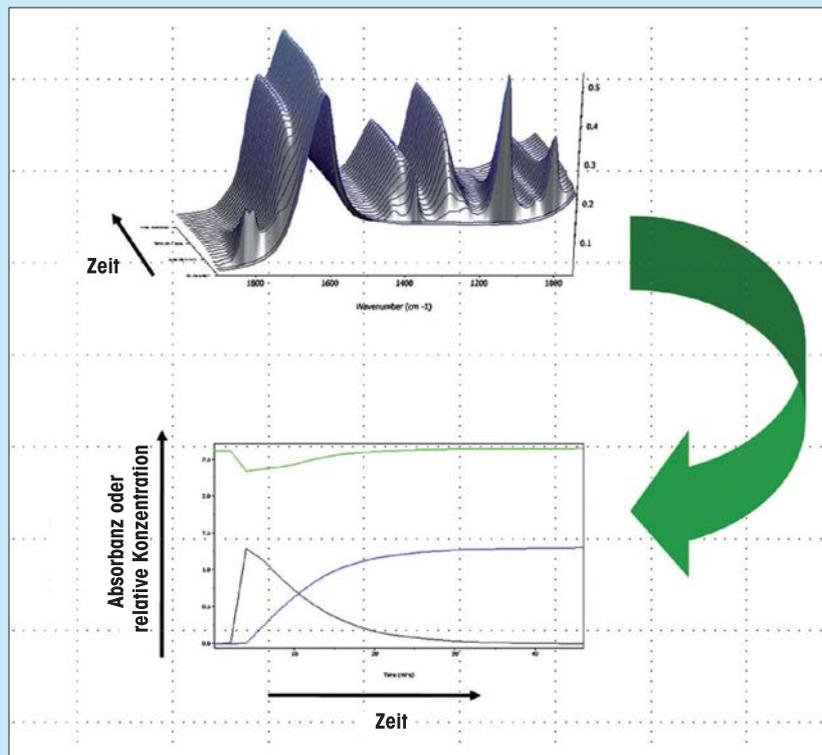


Abb. 6 Rohdaten (zeitaufgelöste Spektren) und Information (Trend- bzw. Konzentrationsverläufe)

Die Rohdaten der ReactIR-Messung stellen zeitaufgelöste Reaktionsspektren dar, aus denen sich dann Information, also Trend- bzw. Konzentrationsverläufe, extrahieren lassen. Mithilfe dieser Information können Aussagen zu Start und Ende einer Reaktion, Bildung von Intermediaten, Reaktionswegen und der Reaktionskinetik gemacht werden.

Um aus den Rohdaten verwertbare Information zu generieren, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Diese unterscheiden sich grundlegend in Aufwand und Ergebnis und sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

Konzentrationsprofile durch Auswertung von Bandenhöhe oder Bandenfläche

In erster Näherung kann auf die FT-IR-Spektren das Lambert-Beer'sche Gesetz angewendet werden, welches streng genommen nur für verdünnte Lösungen gilt. Durch Auftrag der Bandenhöhe oder des Bandenintegrals über die Zeit wird ein relatives Konzentrationsprofil erhalten. Durch geschickte Wahl von Integrationsbereich und Basislinie lassen sich Ergebnisse optimieren. Zeitgemäße Softwarepakete erlauben schon während der Reaktion, also zeitgleich zur Spektrenaufnahme, die Auswahl der auszuwertenden Banden sowie eine Anpassung der Art der Bandenauswertung (Bandenhöhe oder -fläche, Basislinienwahl etc.). Bei unbekanntem oder wenig erforschten Reaktionen sind die für eine Auswertung in Frage kommenden Banden häufig nicht vor Durchfüh-

rung der Reaktion bekannt. Die Möglichkeit, Peaks erst während der laufenden Reaktion für die Auswertung festzulegen, ist daher von zentraler Bedeutung. Probleme bereitet die Methode Bandenhöhe oder Bandenfläche, wenn es sich um sehr bandenreiche Spektren von komplexen Gemischen handelt. In diesen Fällen lassen sich häufig keine isolierten Banden der einzelnen Reaktionskomponenten finden. Abhilfe schaffen können hier Tricks und Kniffe wie z.B. die Auswertung der zweiten Ableitung der Spektren oder die (skalierte) Subtraktion des Lösungsmittelspektrums. Mit aktueller und auf die Reaktionsverfolgung optimierter Software können solche mathematischen Operationen schon während des laufenden Experimentes parallel zur Spektrenaufnahme erfolgen.

Rein mathematisch-statistische Methoden (z.B. ConclIRT™ Algorithmus)

Moderne PC sind heute so leistungsfähig, dass mathematisch-statistische Methoden schon während des laufenden Experimentes die aufgezeichneten Daten analysieren können.

ConclIRT™ von METTLER TOLEDO ist eine solche Methode und extrahiert aus komplexen Reaktionsmischungen (ohne Vorkenntnisse oder Informationen aus einer Spektrendatenbank) sowohl relative Konzentrationsprofile als auch die zugehörigen Reinkomponentenspektren. Die Reinkomponentenspektren erlauben durch Vergleich mit Referenzspektren die Prüfung auf Plausibilität.

Ein großer Vorteil von ConclIRT™ ist, dass auch sehr komplexe Reaktionsmischungen, bei denen keine isolierten Banden für eine Auswertung nach Bandenhöhe oder -integral zur Verfügung stehen, problemlos analysiert werden können.



Die passenden
Geräte gibt's
auf der Seite 458.

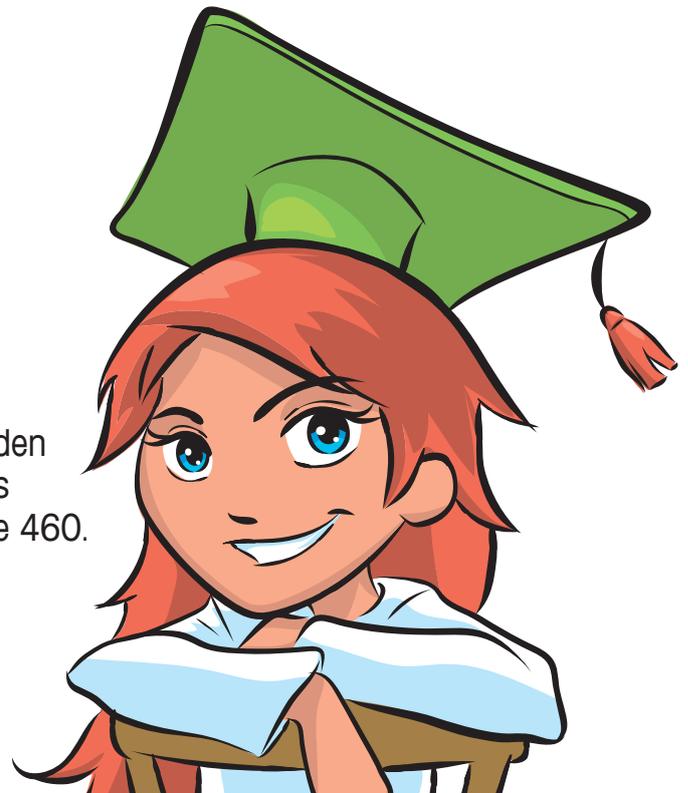
Kalibriermodelle (K-Matrix, P-Matrix, PLS-Modelle)

Allen Kalibriermodellen liegt zu Grunde, dass mittel Vermessen von Standards ein mathematischer Zusammenhang zwischen den Spektren und einer bekannten Konzentration verschiedener Komponenten hergestellt wird. Dieser mathematische Zusammenhang wird dann auf Spektren unbekannter Konzentration angewendet. Voraussetzung zur Aufstellung eines Kalibriermodells ist die Vermessung zahlreicher Standards bekannter Konzentration. Die Konzentrationsermittlung in den Standards erfolgt dabei durch eine Vergleichsanalytik (z.B. HPLC) realer Proben aus einer Reaktionslösung oder durch Mischen von Standards aus gravimetrisch oder volumetrisch bestimmten Anteilen der Reaktionskomponenten. Vorteil der Erarbeitung eines Kalibriermodells ist die Tatsache, dass absolute Konzentrationen ermittelt werden und das im Falle der PLS-Modelle auch bandenreiche Spektren mit unspezifischen und stark überlappenden Absorptionsbanden mit hoher Sicherheit und Genauigkeit ausgewertet werden können. Für Anwendungen in Forschungslabors mit häufig wechselnden Reaktionen lohnt der Aufwand zur Erstellung eines Kalibriermodells in der Regel nicht.

Partikel- analyse

Hier werden einige wichtige Grundsätze der Partikelcharakterisierung erörtert. Es wird dabei bewusst der Begriff Partikelgrößenmessung vermieden, da die Definition einer Partikelgröße keineswegs trivial ist. Nach der Internationalen Organisation für Standardisierung (ISO, Genf, Schweiz, www.iso.ch) ist die Größe eines Partikels definiert als der theoretische Durchmesser einer zum Partikel volumengleichen Kugel.

Die passenden
Geräte gibt's
auf der Seite 460.



Die weit verbreitete Methode der Laserbeugung entspricht im Prinzip der ISO-Definition und gibt die Partikelgröße bzw. Partikelgrößenverteilung als Durchmesser volumengleicher imaginärer Kugeln an. Eine Siebanalyse dagegen klassiert eine Partikelpopulation immer entsprechend der zweitgrößten Dimension. Eine gedachte Nadel fällt bei hinreichender Siebzeit irgendwann der Länge nach durch die Siebmaschen und wird entsprechend der Maschenweite klassiert. Die Partikelform spielt also bei der Partikelgrößenmessung eine wichtige Rolle, denn in den meisten Fällen hat man es in der Realität nicht mit idealen kugelförmigen Partikeln zu tun.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die absolute Partikelgröße bzw. Partikelgrößenverteilung einer Population nicht eindeutig messtechnisch zu erfassen ist, sondern jedes angewendete Messverfahren gibt ein (unterschiedliches) Antwortsignal (Abb.2).

Partikelcharakterisierung, zu welchem Zweck ?

An erster Stelle bei der Auswahl eines Instrumentes zur Partikelcharakterisierung sollte der Zweck der Messung stehen. Geht es bei der Messung um die Charakterisierung eines Produktes/Systems zur Qualitätskontrolle, so gibt es sehr häufig strenge Spezifikationen und auch das Messverfahren ist bereits festgelegt. Ist der Sinn einer Messung allerdings eher der, einen Prozess zu verstehen, die bestimmenden Versuchsparameter zu identifizieren und das Antwortsignal des Systems auf eine Variation dieser Parameter zu charakterisieren, so sollte man bei der Auswahl des Messgerätes immer den Prozess an sich im Auge haben.

- Welchen Einfluss haben die einzelnen Prozessparameter auf die nachfolgenden Prozessschritte (Filterbarkeit, Trocknungsdauer) und die Produktqualität (Ausbeute, Fließfähigkeit, Staubneigung, u.a.)?
- Welcher Aspekt des Partikelsystems ist der Schlüssel, um auftretende Probleme zu beseitigen oder einen Prozess zu optimieren?
- Ist der Prozess eher durch den Anteil grober oder feiner Partikel bestimmt?

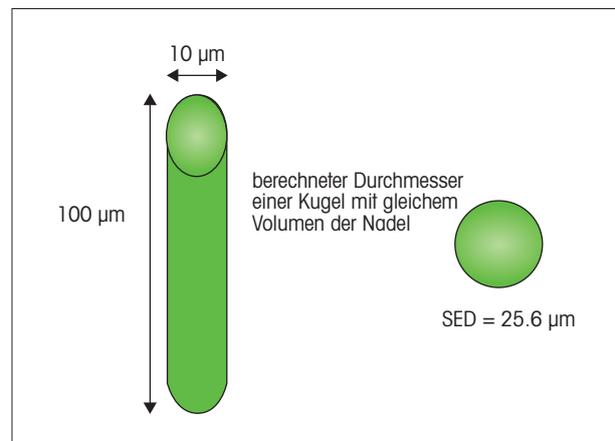


Abb. 1 Nadel und Durchmesser volumengleiche Kugel (spherical equivalent diameter SED).

Tatsächlich ist die Oberfläche der realen Nadel mit 10µm Breite und 100µm Länge um 60% größer als die der volumengleichen Kugel. Auch die Selbstorganisation der nadelförmigen Teilchen z.B. in einem Filterkuchen wäre völlig unterschiedlich zum Verhalten der entsprechenden Kugel.

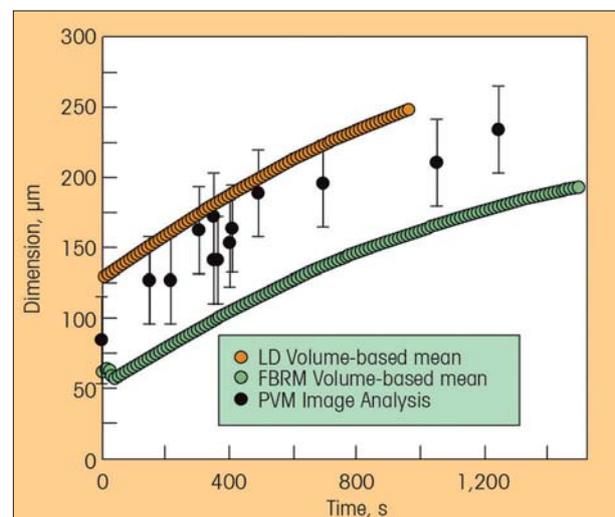


Abb. 2 Vergleich Ergebnisse von Laserbeugung (LD), Lasentec FBRM und Videomikroskopie PVM während eines Kristallisationsprozesses.

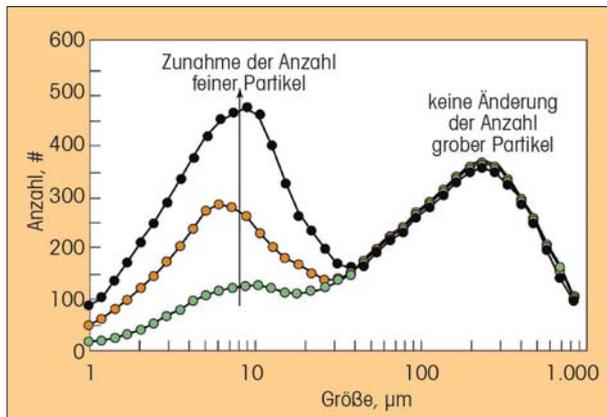


Abb. 3a Anzahlbasierte Verteilung, absolut. Zunehmende Teilchenzahl im Feinkornbereich bei unverändertem Grobkornbereich.

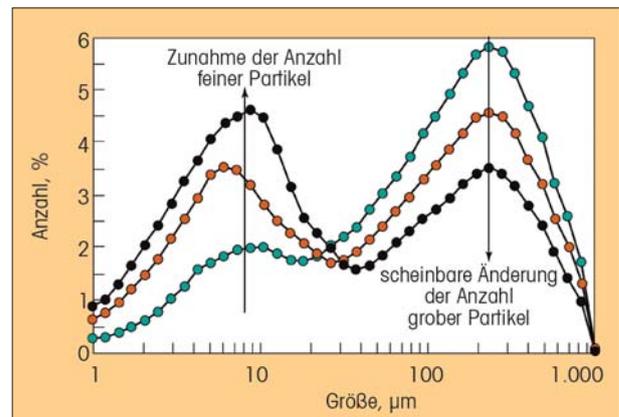


Abb. 3b Verteilungen aus Abb. 3a, normalisiert dargestellt. Scheinbare Abnahme im Grobkornbereich durch Normalisierung.

Kurze Beispiele und Anmerkungen

Eine Filtration ist stark beeinflusst durch die Partikelform, die Feststoffbeladung und den relativen Anteil an feinem Material.

Ist der Prozess im Wesentlichen bestimmt durch die Feststoffbeladung, sollte ein Messsystem neben der Partikeldimension auch die rel. Feststoffkonzentration zumindest relativ erfassen und die Messdaten nicht als normierte Verteilungen ausgeben. Sehr häufig können auftretende Effekte nur unzureichend oder gar nicht aufgeklärt werden, wenn nur normierte Partikelverteilungen vorhanden sind. Ein wesentlicher Teil der Information geht durch eine Normalisierung verloren.

Das Beispiel in Abbildung 3a/3b illustriert diesen Sachverhalt sehr anschaulich. In Abbildung 3a ist die absolute, anzahlbasierte Verteilung einer Partikelpopulation aufgetragen. Die Zunahme der feinen Partikel bei gleichzeitig unveränderter Anzahl grober Partikel ist eindeutig abzulesen. In Abbildung 3b ist der identische Datensatz aufgetragen einzig mit dem Unterschied, dass die Kurven normalisiert wurden. Die Zunahme feiner Partikel ist nach wie vor erkennbar, allein durch die andere mathematische Darstellung der Daten scheint die Anzahl der groben Partikel abzunehmen, was jedoch eindeutig nicht der Fall ist. Die normalisierte Darstellung der Messdaten erlaubt, wie eindrucksvoll gezeigt, keine eindeutige Interpretation über Konzentrationsänderungen in den unterschiedlichen Größenklassen. Einige Messprinzipien (z.B. Laserbeugung) liefern nur normalisierte Verteilungen und damit fehlt ein wesentlicher Teil der Information. Messverfahren, die Teilchen zählen, stellen primär eine absolute Information zur

Verfügung, mathematisch lassen sich diese Daten immer normalisieren, wenn man rein auf die Größeninformation abzielt.

Sehr häufig sind Filtrationen stark beeinflusst durch den Feinanteil, da dieser Porenstrukturen im Filterkuchen verstopft und so den Filterkuchenwiderstand stark ansteigen lässt.

Das Messsystem der Wahl sollte in diesem Falle also besondere Sensitivität im Bereich von feinen Partikeln haben. Entsprechend dem Messprinzip liefern viele Analysensysteme keine Anzahlverteilungen, sondern volumenbasierte Verteilungskurven (Siebanalyse, Laserbeugung). Die mittlere Partikelgröße einer volumenbasierten Verteilung ist dominiert durch die Partikel mit großem Durchmesser. Zwar ist es möglich, eine volumenbasierte Verteilung mathematisch in eine anzahlbasierte Verteilung zu transformieren, in der Praxis jedoch ist dieses Unterfangen schwierig wenn nicht sogar unmöglich, da Messsysteme, die ein volumenbasiertes Rohsignal liefern, nur eine sehr eingeschränkte Sensitivität im Bereich feiner Partikel besitzen.

Abbildung 4 illustriert den Zusammenhang anschaulich anhand einer gedachten Teilchenpopulation. Die Population besteht aus 24 kleinen, 9 mittleren und 2 großen Partikeln. Die Verteilungen sind als Balkendiagramme mit unterschiedlicher Gewichtung (Anzahl, Seitenlänge, Fläche und Volumen) dargestellt. In der Anzahlverteilung dominieren die zahlenmäßig am stärksten vertretenen kleinen Partikel. Die gemäß ihrem Volumen den größten Anteil bildenden großen Partikel werden in der Reihe der Verteilungen zunehmend dominanter. In der Volumenverteilung schließlich überwiegt klar der Anteil der größten Partikel.

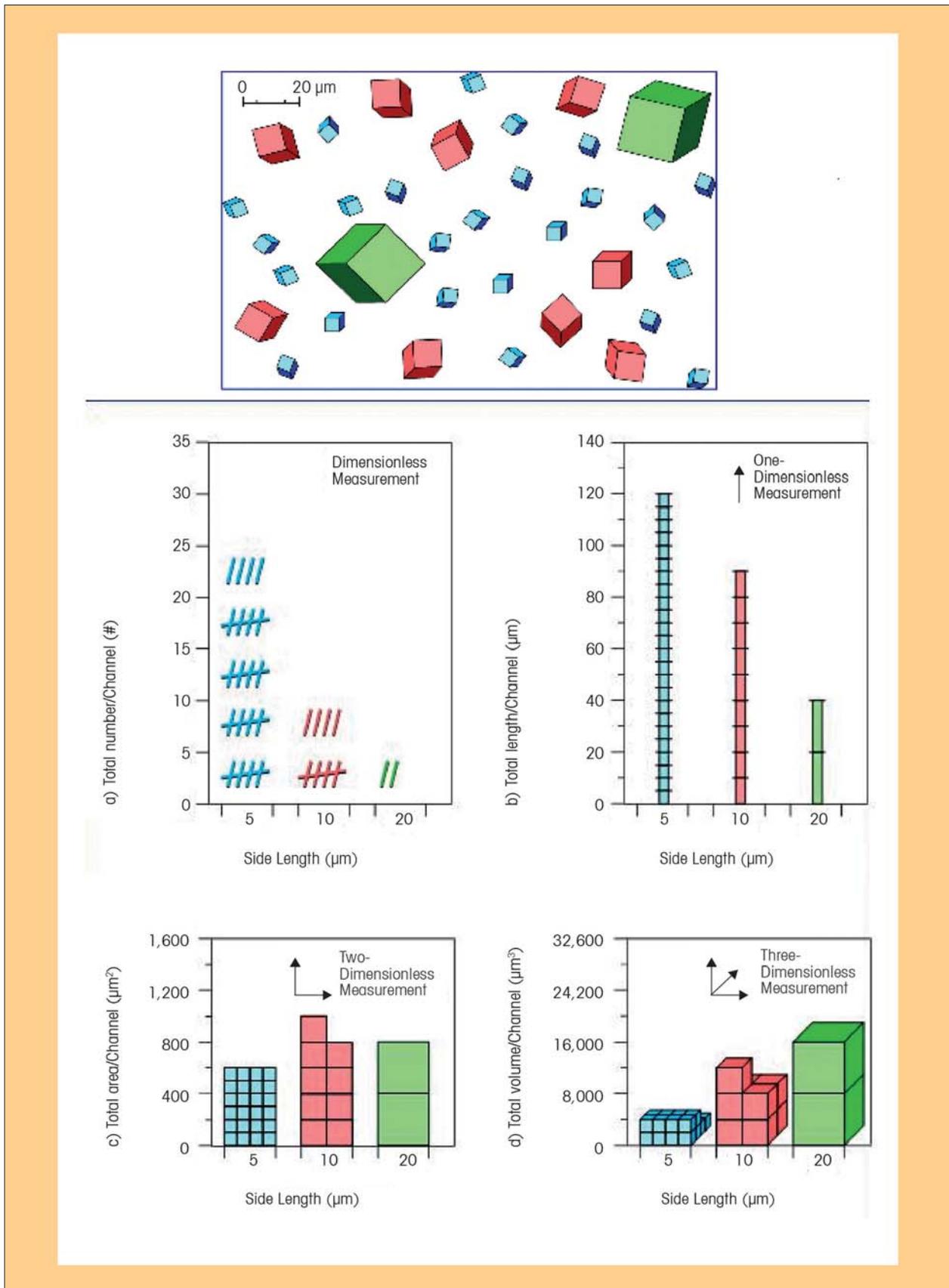


Abb. 4 Gedachte Partikelpopulation und Verteilungsfunktionen mit unterschiedlicher Gewichtung (Anzahlverteilung, seitenlängengewichtete Verteilung, flächengewichtete Verteilung, volumengewichtete Verteilung)

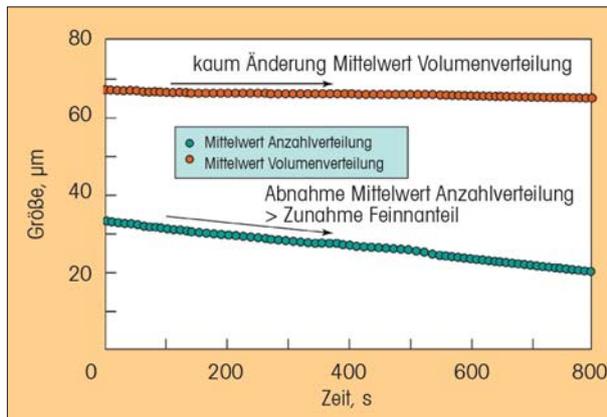


Abbildung 5: Zeitliche Abhängigkeit der Mittelwerte aus einer Volumen-gewichteten Verteilung (rot) und aus der Anzahl-gewichteten Verteilung (grün) des gleichen Partikelsystems, einer gerührten Kristallisationssuspension welche zu Abrieb neigt. Die lineare Abnahme über die Zeit weist auf Abrieb hin und ist typisch für diesen Teilchenbildungsmechanismus.

Ein zweites Beispiel zeigt den gleichen Sachverhalt anhand von Mittelwerten, die über die Zeit aufgetragen wurden. Im konkreten Fall baut sich in der Nachrührphase einer Kristallisation ungewolltes feines Material durch Abrieb langsam, aber stetig auf. Trägt man den Mittelwert aus der volumengewichteten Verteilung über die Zeit auf, so ist der Effekt des Feinnanteils kaum auszumachen (rote Kurve). Erst der Auftrag des anzahlgewichteten Mittelwertes (grüne Kurve) zeigt einen deutlichen Effekt und fällt über die Zeit ab. Spätestens in einer nachfolgenden Filtration würde sich der Feinnanteil durch verlängerte und damit ökonomisch ungünstige Filtrationszeiten äußern.

offline versus In-situ-Messung

Der Schlüssel, um ein tiefes Verständnis über einen Prozess zu erlangen, besteht in der Regel darin, seine Dynamik zu kennen. Zeitaufgelöste Messungen mit hoher Dichte direkt aus dem Prozess sind daher von unschätzbarem Wert. Weitere mit einer Probenahme und Probenaufbereitung für Offline-Analysen verbundene Fragestellungen sind:

- Ist die genommene Probe repräsentativ?
- Ist die Wiederholbarkeit der Probennahme gegeben?
- Verändert sich die Probe durch Verdünnung (für Laserbeugung muss eine Probe in der Regel stark verdünnt werden)?
- Wie verändert eine Ultraschallbehandlung das Ergebnis?

Darüber hinaus lassen sich nur durch Messungen in Echtzeit Regelkreise aufbauen um einen Prozess später einmal automatisiert steuern zu können.

In-situ-Videomikroskopie (PVM®)

Viele Vorgänge, an denen Partikel beteiligt sind, lassen sich erst dann eindeutig analysieren und verstehen, wenn zur quantitativen Information (Partikelverteilungen, Mittelwerte etc.) auch qualitative, bildliche Information hinzukommt (z.B. mit METTLER TOLEDO PVM®-Technologie). Ein gutes Beispiel hierfür sind Polymorphumwandlungen oder auch Kristallisationen, die über eine flüssige Phase als intermediärem Zustand ablaufen («Oiling Out»-Effekt).

Idealerweise sollte die bildliche Information auch in situ generiert werden, um den tatsächlichen Zustand im Prozess zu erfassen.

Die Abbildung 6 zeigt eine Bilderfolge einer Polymorphumwandlung, bei der sich die Morphologie der Kristalle stark ändert.

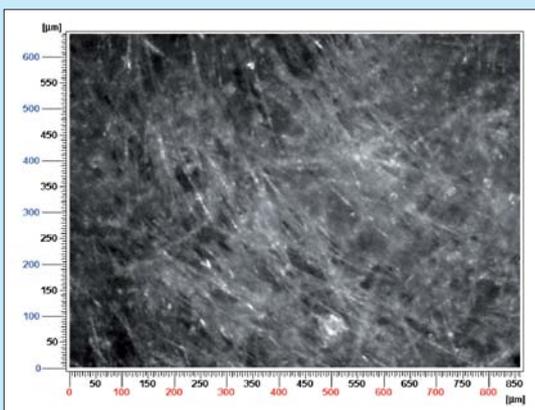
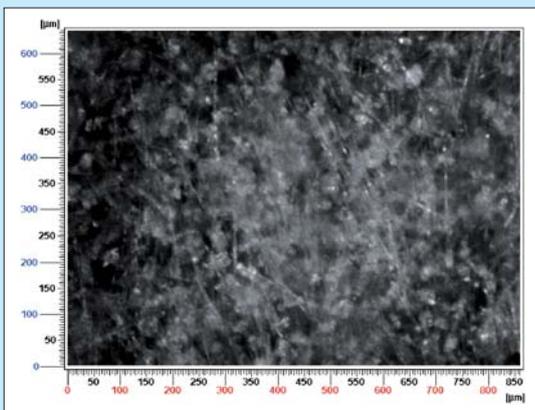
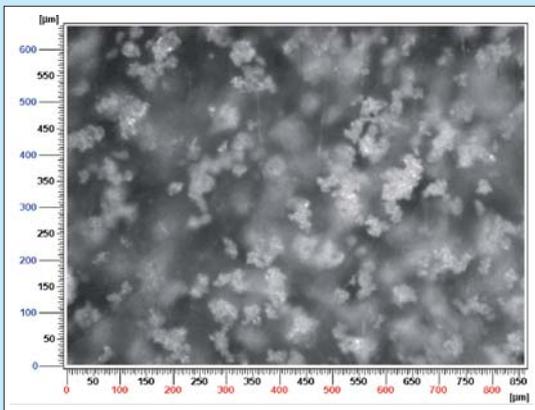
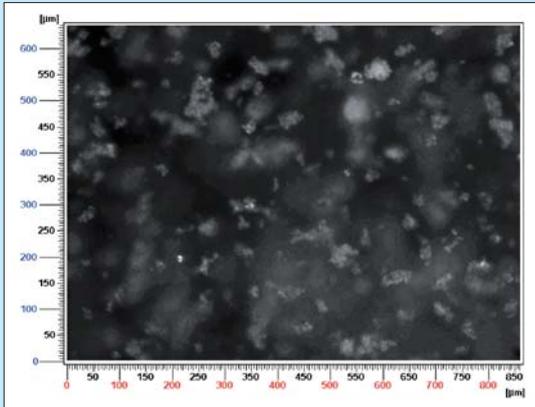


Abb. 6 Bildfolge einer Polymorphumwandlung

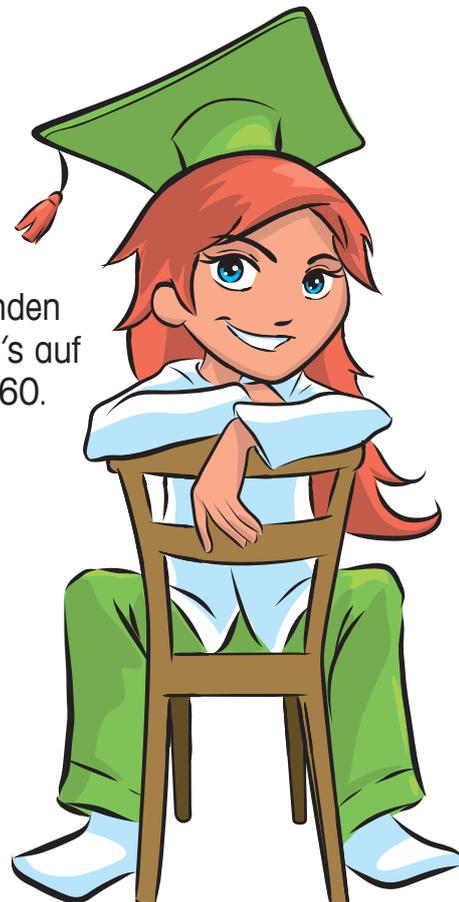


Die passenden
Geräte gibt's
auf der Seite 460.

Die Lasentec FBRM[®]- Methode von METTLER TOLEDO

Ein Laserstrahl wird durch eine Messsonde in dem zu vermessenden Medium fokussiert. Eine schnell rotierende Optik lässt den Laserstrahl mit 75 Hz kreisen. Strömt ein Partikel an der Messsonde vorbei, wird es vom Laserstrahl erfasst. Der Rückreflex wird durch einen Detektor aufgenommen. Die hohe Rotationsgeschwindigkeit des Lasers ermöglicht die Messung von vielen tausend Partikeln in kürzester Zeit. So ist die statistische Sicherheit bei der Datenaufnahme gegeben. Auch Systeme mit sehr hoher Konzentration können mit der FBRM[®]-Technologie zuverlässig vermessen werden. Die kontinuierliche Messung der Größenverteilung detektiert sehr sensitiv jede Veränderung der Dimension, Form und Anzahl der Partikel

Die passenden
Geräte gibt's auf
der Seite 460.



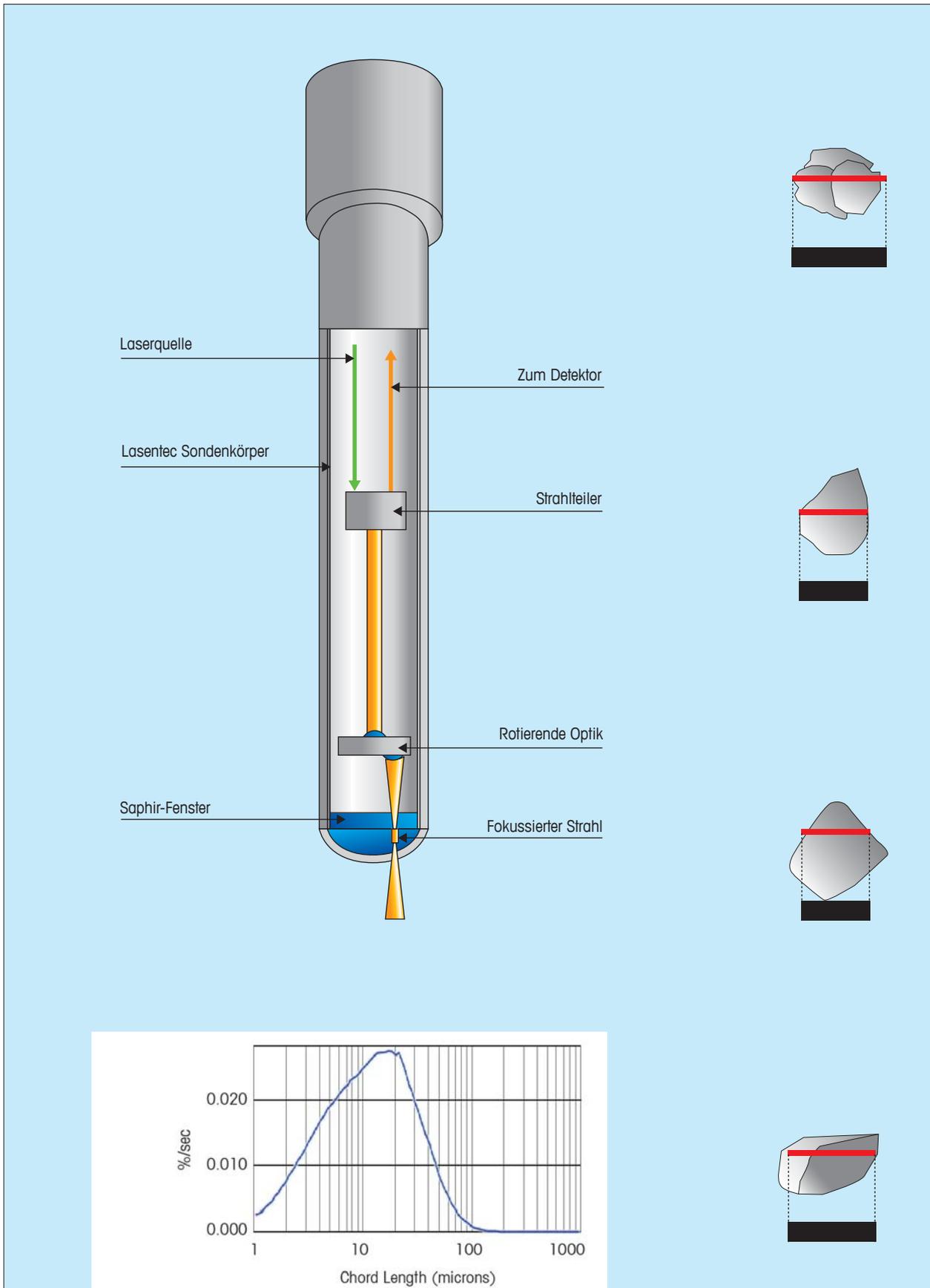


Abb. 7 Prinzip der Lasentec FBRM®-Methode