

# Tieftemperatursynthese in Reaktoren

## Monofluidsysteme ermöglichen eine hohe Flexibilität

Danièle Weber

**Das Kryopac-Verfahren nutzt die Kälte von verdampfendem Stickstoff und überträgt sie über ein Zwischenmedium auf einen flüssigen Wärmeträger. So können Arbeitstemperaturen zwischen -100 und +280 °C erreicht werden. Ein Beispiel aus dem Pharmabereich ist die Tieftemperaturanlage bei Girindus in Halle-Künsebeck.**

Die Girindus AG, deren Zentrale in Bensberg bei Köln liegt, produziert gemäß cGMP und wurde vor 26 Jahren als unabhängiger Dienstleister der Pharmaindustrie gegründet. Die Entwicklungs- und Produktionsstätte befindet sich im westfälischen Halle-Künsebeck. Dort stellt Girindus pharmazeutische Wirkstoffe für die klinische Phasen I, II und III sowie kommerzielle Mengen im Auftrag von Pharmaunternehmen her. „Wir bieten eine One-Stop-Shop-Lösung an, das heißt eine Lösung für alle Phasen zwischen Wirkstoffentdeckung und Markteinführung“, beschreibt Produktionsleiter Joachim Kaus das Girindus-Leistungsspektrum.

## Hohe Anforderungen an Tieftemperiersysteme

In Zusammenhang mit den gehobenen Qualitätsansprüchen gewann für Girindus die Tieftemperatursynthese zunehmend an Bedeutung. In Künsebeck begann man daher über die Auswahl eines leistungsstarken Tieftemperiersystems nachzudenken. Auf der Anforderungsliste standen zahlreiche Punkte wie platzsparende, kompakte Ausführung, Einbindung des firmeninternen Solenetzes zur Vorkühlung und ein Temperaturbereich im Reaktor von -100 bis +70 °C. „Wir waren uns bewusst, dass wir uns mit der geforderten Temperatur

von -100 °C in einen technischen Grenzbe- reich begeben“, sagt Senioringenieur Dr. Jürgen Alter. Drei Ingenieure von Girindus wurden mit der Projektplanung beauftragt – zusammen mit der Lauda Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG aus Lauda-Königshofen entwickelten sie eine auf die konkreten Anforderungen der Girindus abgestimmte Anlage.

## Das Kryopac-Verfahren

„Die Zeit, in der Standardanlagen produziert wurden, ist vorbei“, sagt Alfred Semrau, Leiter des Unternehmensbereiches Heiz- und Kühlsysteme bei Lauda. Dem entsprechend werden die Anlagen projektbezogen entwickelt. Für die Zusammenstellung der einzelnen Komponenten bedient sich Lauda aus einem gut bestückten Baukasten. Im Kryopac-Verfahren wird die Kälte von verdampfendem Stickstoff genutzt und auf einen flüssigen Wärmeträger übertragen. In diesem Monofluidsystem können mit nur einer Wärmeträgerflüssigkeit Arbeitstemperaturen zwischen -100 und 280 °C erreicht werden. Hierbei werden die derzeitigen Anwendungsgrenzen nur durch das momentan auf dem Markt verfügbare Sortiment an Wärmeträgermedien definiert.

## Kontrollierte Kühlung durch Zwischenmedium

Handelsübliche Wärmeträger lassen sich im Kryopac-Verfahren bis zur Grenze der Pumpfähigkeit abkühlen, ohne dass dabei Einfrierprobleme entstehen. Der Grund: Das LN2-Kryopac-System arbeitet mit einem Zwischenmedium, das dem bei -196 °C verdampfenden Stickstoff nachgeschaltet ist und über einen kompakten LN2-Verdampfer gekühlt wird. Der Wärmeträger wird demnach nicht direkt durch einen LN2-Verdampfer geleitet, sondern vom Zwischenmedium gekühlt. Es war vor allem diese Lösung, die die Girindus-Ingenieure interessierte. „Wenn der Flüssigstickstoff direkt an den Wärmeträger geleitet wird, gibt es Vereisungsprobleme“, erläutert Günter Böhme vom Ingenieurbüro EPC Technology GmbH, der im Auftrag von Girindus an der Anlagen-Entwicklung beteiligt war. Der Vorteil besteht darin, dass die Temperatur des Zwischenmediums und damit die Temperatur an der gesamten Wärmeübertragungsfläche des Wärmetauschers über ein internes Regelsystem gradgenau eingestellt werden kann. „Das ist bei direkter Stickstoffverdampfung nicht möglich“, so Alfred Semrau. Ein Programm-Modul ermöglicht es, die Temperatur eines Prozesses entlang eines frei programmierbaren Temperaturprofils zu

Abb. 1 Rundum zufriedene Gesichter: Günther Böhme, Senioringenieur bei EPC-Technology (links), Alfred Semrau, Leiter des Unternehmensbereiches für Heiz- und Kühlsysteme bei Lauda (Mitte) und Dr. Jürgen Alter, Senioringenieur bei Girindus



Abb. 2 Das Girindus-Team entwickelte mit dem Rührbehälterhersteller einen besonderen Reaktor: Er ist komplett aus Edelstahl gebaut und auf eine Emaillierung wurde zu Gunsten der besseren Wärmeübertragung verzichtet



führen. Je nach verwendetem Wärmeträger kann die Kühlflächentemperatur knapp oberhalb des Erstarrungspunktes geregelt werden, so wird ein Anfrieren des Wärmeträgers im Wärmetauscher vollständig vermieden. Das Zwischenmedium selbst ist von seinen physikalischen Eigenschaften her einfriert. Ohne störende Eisschichten berücksichtigen zu müssen, können somit klein dimensionierte platzsparende Plattenwärmetauscher verwendet werden, die darüber hinaus günstigere Wärmeübergänge bei tiefkalten Thermalölen liefern.

### Nutzung des vorhandenen Kühlsystems

Die genaue Temperaturregelung wird über das Drei-Wege-Kühlventil erzielt; geheizt wird stufenlos über ein elektrisches Heizregister. Das zentrale Kühlsolesystem der Girindus-Produktionsstätte besteht in einem wirtschaftlichen Flow-Ice-System. „Dieses System wollten wir auch in der neuen Anlage nutzen“, sagt Produktionsleiter Joachim Kaus. Im Tieftemperiersystem läuft deshalb die 1. Stufe der Kühlung über das bereits vorhandene zentrale Sole-system. Der tiefkalte Stickstoff kann somit sparsam eingesetzt werden. Je nach aktueller Rücklauftemperatur aktiviert die Steuerung automatisch die Vorkühlstufe über einen Solewärmetauscher bis  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  oder, wenn erforderlich, den LN<sub>2</sub>-Kryopac zur Tiefkühlung bis  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Das Drei-Wege-Kühlventil bleibt, unabhängig davon, welche Kühlschiene gerade eingekoppelt ist, ständig das aktive Stellglied und kann ohne Split-Range-Totzeiten dynamisch auch auf plötzliche Störgrößen reagieren. „So wurden im gesamten Kühlbetrieb mittlere Abkühlgeschwindigkeiten von 1,5 K/min sichergestellt“, so Semrau, „das entspricht einer mittleren Abkühlleistung von ca. 25 KW.“ Die Kaskadenregelung ermöglicht eine direkte Regelung der Produkttemperatur innerhalb des Rührbehälters.

### Der Anwender ist gefordert

Das Girindus-Team entwickelte mit dem Rührbehälterhersteller ein Reaktor-Modell, das den Produktionsbedingungen gerecht werden kann. Dieser Reaktortyp ist komplett aus Edelstahl gebaut, auf eine Emaillierung wurde zu Gunsten der besseren Wärmeübertragung verzichtet. Der Wärmeübertragungsmantel besteht aus aufgeschweißten Halbrohren. Sie garantieren eine definierte Strömungsgeschwindigkeit und einen hohen Wärmeübertragungskoeffizient. Das Halbrohrsystem wurde zusätzlich im Bodenbereich der Reaktoren installiert, was besonders bei teilgefüllten Behältern von Vorteil ist.

Was die theoretischen Berechnungen der Wärmeübertragungseigenschaften im Halbrohrsystem betrifft, so blieben zunächst noch einige Fragen offen. So lagen beispielsweise zu wenig gesicherte Daten für Temperaturen um  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  aus der Praxis vor. Mit dem konventionellen Wärmeträger, dem Thermalöl Syltherm XLT, mussten erst einmal Erfahrungen gesammelt werden. Um tiefere Temperaturen grundsätzlich zu ermöglichen, sollte die Anlage jedoch zusätzlich die Option bieten, ohne weitere Modifikationen den zwar weniger viskosen, aber vom Flammpunkt her (unter  $21\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) kritischer eingestuftem Wärmeträger Methylpentan einzufüllen. Dies machte die Ausführung der Anlage gemäß den Technischen Regeln für Brennbare Flüssigkeiten (TRbF) nötig; eine Rohrleitungsdokumentation mit Isometrien gemäß TRR100, Vorprüfung und Endabnahme durch den TÜV mussten erbracht werden. Um die Anlage dem Temperaturbereich bis  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  anzupassen, wurden neben dem Reaktor auch das Rohrleitungssystem sowie Mess- und Stellarmaturen entsprechend ausgewählt.

Das Tieftemperiersystem wurde in das Prozessleitsystem von Girindus integriert. „Für Lauda galt es, das Heiz-Kühl-System steuerungstechnisch auf S7-Basis auszuführen und über Profibus mit dem Leit-

rechner zu verknüpfen“, erklärt Alfred Semrau. Das bei Girindus installierte System weist sicherheitsrelevante Software über zwei redundante CPUs sowie eine komfortable Useroberfläche mit praxisorientierten Visualisierungstools auf. Die Steuerung ermöglicht es, über die Software Anpassungen und Änderungen von Einstellparametern durchzuführen. Die Anlage wird manuell über das in der Schaltwarte eingebaute Operator Panel oder automatisch gesteuert: Der Leitreechner kann die Anlage automatisch ein/ausschalten, Sollwertvorgaben machen, Temperaturen auslesen und Statusmeldungen empfangen und auswerten.

### Bisher zufrieden

Die Planungsphase der Girindus-Anlage lief insgesamt über acht Monate. Seit Anfang des Jahres ist die Anlage in Halle-Künsebeck in Betrieb. Zuvor waren bei Lauda zahlreiche Parameter simuliert und Testläufe durchgeführt worden. „Die theoretischen Berechnungen konnten bislang in der Praxis übertroffen werden“, freut sich Günter Böhme. Dr. Jürgen Alter fügt

#### ANWENDUNG

### Tieftemperatursynthese für hohe Reinheitsgrade

Um in modernen Produktionsverfahren einen noch höheren Reinheitsgrad für Pharmazwecke zu erreichen, werden Reaktionen bei sehr tiefen Temperaturen durchgeführt. Die Tieftemperatursynthese stellt zum Beispiel bei der Umsetzung von optisch aktiven Substanzen wie Aminosäuren oder von metallorganischen Verbindungen eine gute Lösung dar. „Nebenreaktionen, die bei höheren Temperaturen ablaufen können, werden auf diese Art unterbunden und der Nachbereitungsaufwand ist deutlich geringer“, erklärt Joachim Kaus, Produktionsleiter bei der Girindus AG.

„Wichtig ist es, dass die tiefen Temperaturen für selektive Reaktionen in bestimmten Phasen konstant gewährleistet werden können“, erklärt Dr. Jürgen Alter von Girindus. Störgrößen wie beispielsweise Exothermien müssen abgefangen werden. Das Regelsystem der Anlage muss deshalb schnell und auf ein Grad genau reagieren können. Um diese Genauigkeit flexibel zu gewährleisten, bieten sich Tieftemperieranlagen mit Monofluidsystemen an. Der Wärmeträger muss sowohl im Kälte- als auch im Wärmebereich gut reagieren.

hinzu: „Um die erwünschten Tieftemperaturen im Reaktor zu erreichen, war es bislang nicht notwendig, auf den kritischen Wärmeträger Methylpentan umzustellen.“