

Vitamin Division

Chimia 50 (1996) 555–558
© Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
ISSN 0009–4293

Vitamin Tech Center: Scale-up als Herausforderung

Max Hugentobler*

Abstract. The task of process development is mainly the generation of data required for the construction of a production facility. This consists in both the development of new production processes and the improvement of existing ones. Profitability and product quality, along with safety and ecological compatibility, play an essential role in the design of the process. In the new Vitamin Tech Center the development begins in the development lab by selecting the optimal procedure for the scale-up, followed by mini-plant and pilot-plant activities. In the mini-plant, modular test facilities capable of being scaled up are installed on a miniature scale. Unit operations of various technical processes are usually run continuously and the equipment is mainly constructed of glass. The pilot-plant equipment consists of a state-of-the-art facilities made of steel, alloys and glass-lined steel and corresponds to a small production facility. The amount of material processed in the pilot-plant is about five hundred times that of the development lab. To support all these activities, laboratories for chemical analysis, unit operations, physical property data and materials testing are available.

Mit der Einweihung des hochmodernen Vitamin Tech Centers setzt der Weltkonzern *Roche* im hundertsten Jahr seines Bestehens ein klares Zeichen zum Ausbau der Forschung und Entwicklung. *Roche* bekennt sich bei diesem bedeutenden Investitionsprojekt weiterhin zum Standort Schweiz. Am neu gewählten Standort Sisseln im aargauischen Fricktal ist durch die Nähe zu Basel und Kaiseraugst eine enge Zusammenarbeit mit der chemischen Forschung und dem Ingenieurwesen im Stammhaus weiterhin gewährleistet. Ein Neubau in Basel war durch die dort herrschenden prekären Platzverhältnisse nicht mehr realisierbar. Zudem profitiert das Vitamin Tech Center in Sisseln von der existierenden Infrastruktur eines grossen Vitaminwerkes.

Im Vitamin Tech Center werden neue Produktionsverfahren entwickelt bzw.

*Korrespondenz: Dr. M. Hugentobler
Process Development
Roche AG
CH-4334 Sisseln



Fig. 1. Das neue Vitamin Tech Center im Roche-Werk Sisseln

bestehende Verfahren zur Herstellung von Vitaminen und Feinchemikalien verbessert. Wirtschaftlichkeit und Produktqualität sowie Sicherheit und Umweltverträglichkeit bilden dabei die wesentlichen Aspekte der Bearbeitung.

Das Vitamin Tech Center beschäftigt derzeit 120 Mitarbeiter. In den Bau und die technischen Einrichtungen des Vitamin Tech Centers wurden total 116 Mio. CHF investiert. Im multifunktionellen Gebäude sind auf sechs Stockwerken Laborkontrollen, Mini- und Pilot-Plant sowie die notwendigen Büros, Werkstätten und Lager vereinigt, wobei Mini-Plant und Pilot-Plant fast zwei Drittel der Gesamtfläche in Anspruch nehmen.

Laborentwicklung

Die erste Phase der Verfahrensentwicklung beginnt in einem Entwicklungslabor. Hier werden mit vergleichsweise geringen Substanzmengen verschiedene Prozessvarianten evaluiert und ein optimales Verfahren für den Scale-up festgelegt. Zur Erarbeitung der erforderlichen Daten für den Bau einer Produktionsanlage werden die Verfahren anschliessend im Mini-Plant oder falls notwendig im Pilot-Plant technisch verifiziert. Unterstützt wird die Entwicklung durch Speziallabors, in denen die zur Aufarbeitung und Reinigung notwendigen Einheitsoperationen untersucht werden.

Im **Fluidlabor** werden verfahrenstechnische Bearbeitungen von Einheitsoperationen, die in flüssiger und/oder dampfförmiger Phase stattfinden, wie z.B. Destillation, Rektifikation, Extraktion und Pervaporation durchgeführt. Diese werden durch vorgängige oder versuchsbegleitende Prozesssimulationen mit Programmen wie HYSIM, Aspen plus und massgeschneiderten Eigenentwicklungen unterstützt. Zur Simulation ist eine umfangreiche Stoffdatenbasis erforderlich, die durch eine enge Zusammenarbeit mit dem Stoffdatenlabor sichergestellt wird. Speziell bei Destillationen und Rektifikationen sind heute Scale-up Faktoren von bis zu 10000 möglich, was zum Teil eine

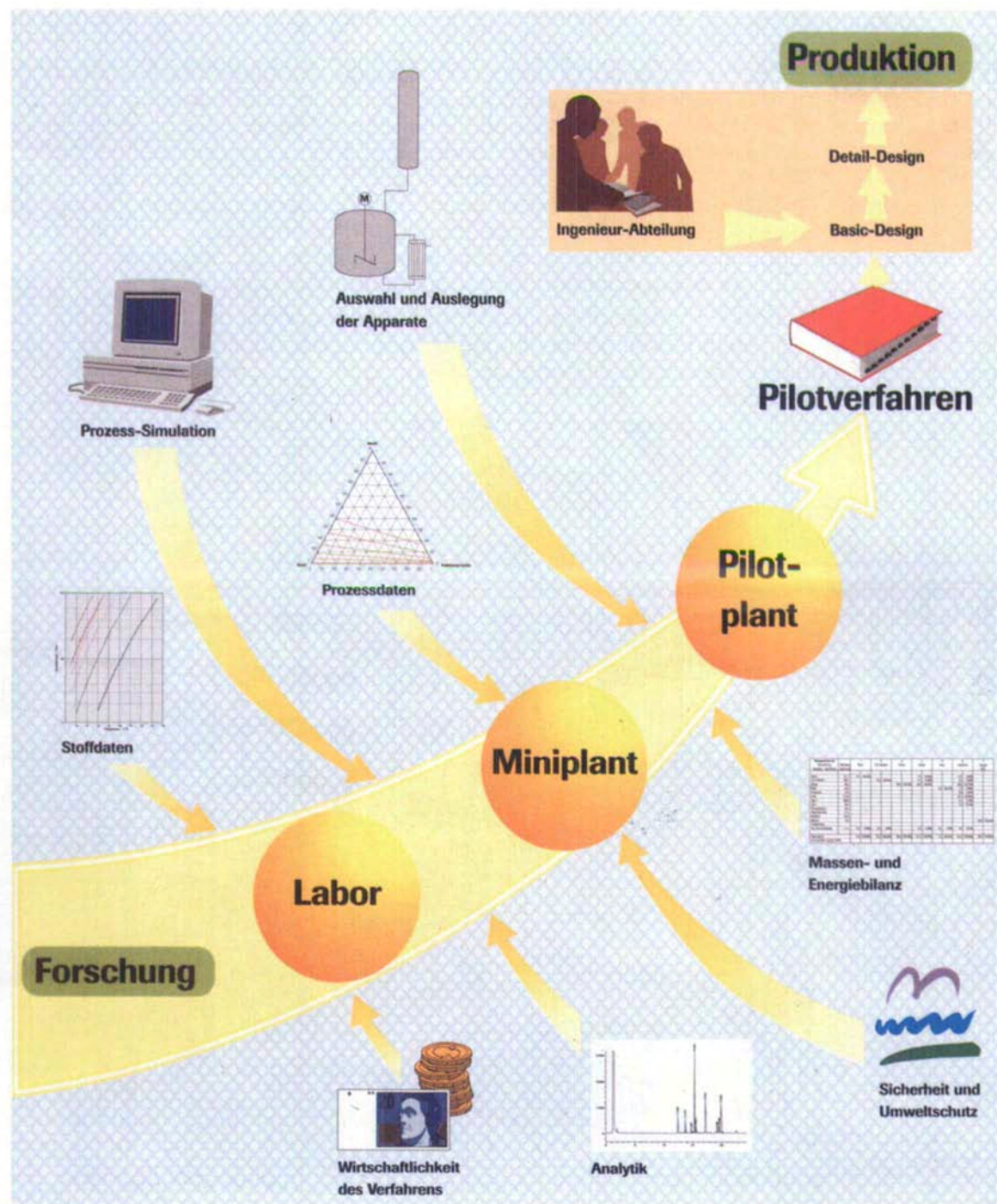


Fig. 2. Scale-up: Von a Forschung zur Produkti

direkte Massstabsübertragung vom Mini-Plant in die Produktion erlaubt. Bei den übrigen Trennoperationen muss je nach Komplexität der Verfahren ein mehrstufiger Scale-up *via* Mini-Plant und Pilot-Plant erfolgen.

Im **Feststofflabor** werden Trennoperationen untersucht, bei denen Feststoffe eine zentrale Rolle spielen. Hauptanwendungsgebiete sind Kristallisation, Fest/Flüssig-Trennung und Trocknung. Im Bereich der Kristallisation werden die für den Scale-up wichtigen Parameter wie beispielsweise Löslichkeit, Rückführung der Mutterlauge und der Aufkonzentrierungsfaktor bestimmt. Bei der Fest/Flüssig-Trennung und der nachfolgenden Trocknung stehen Labor-Versuchsanlagen zur Auswahl geeigneter Grossapparate und deren Scale-up zur Verfügung. Die Partikel-Charakterisierung ist möglich durch Siebung sowie mit optischen Verfahren wie Mikroskopie und Laserbeugungstechnik. Diese Vorgehensweise wird in Zukunft eine verstärkte Bearbeitung der Fest/Flüssig-Operationen auf der Laborebene gewährleisten und so den hohen Versuchsaufwand im Pilot-Plant minimieren.

Als Dienstleistungslaboratorien stehen zudem allen Entwicklungseinheiten neben der zentralen Analytik ein Stoffdaten- und ein Werkstofflabor zu Verfügung.

Im **Stoffdatenlabor** werden die zur Pilotierung erforderlichen physikalisch-chemischen Stoffdaten von Reinstoffen und Gemischen berechnet, gemessen oder aus der Literatur recherchiert. Experimentell bestimmt werden vorwiegend Wärmetönungen von Reaktionen, Phasengleichgewichte, Dampfdruck, Dichte und Viskositäten. Die ermittelten Stoffdaten sind zentral gespeichert und können in den Entwicklungslabors mit einer WINDOWS-Applikation abgerufen und weiter verwendet werden. Die Stoffdatenbank dient gleichzeitig als Grundlage zur Durchführung von Prozesssimulationen.

Unser **Werkstofflabor** ist das einzige seiner Art im Roche-Konzern. Die beiden Hauptaufgaben des Werkstofflabors bestehen in der Vermeidung von Korrosionsschäden durch die Wahl von geeigneten Apparatwerkstoffen sowie in der Ermittlung der Ursachen bei aufgetretenen Korrosionsschäden. Zur Erfüllung dieser Aufgabe werden Abtragsgeschwindigkeiten mittels Tauchversuchen und elektrochemischen Methoden gemessen. Im weiteren stehen zerstörungsfreie Prüfmethoden wie zum Beispiel Endoskop-Sichtprüfungen und Ultraschall-Wanddickenmessungen zur Verfügung. Zusätzlich werden Korrosionsuntersuchungen vor Ort durchgeführt, indem bei laufenden Pilotierun-



Fig. 3. Die Aufgabebereiche der Speziallabors

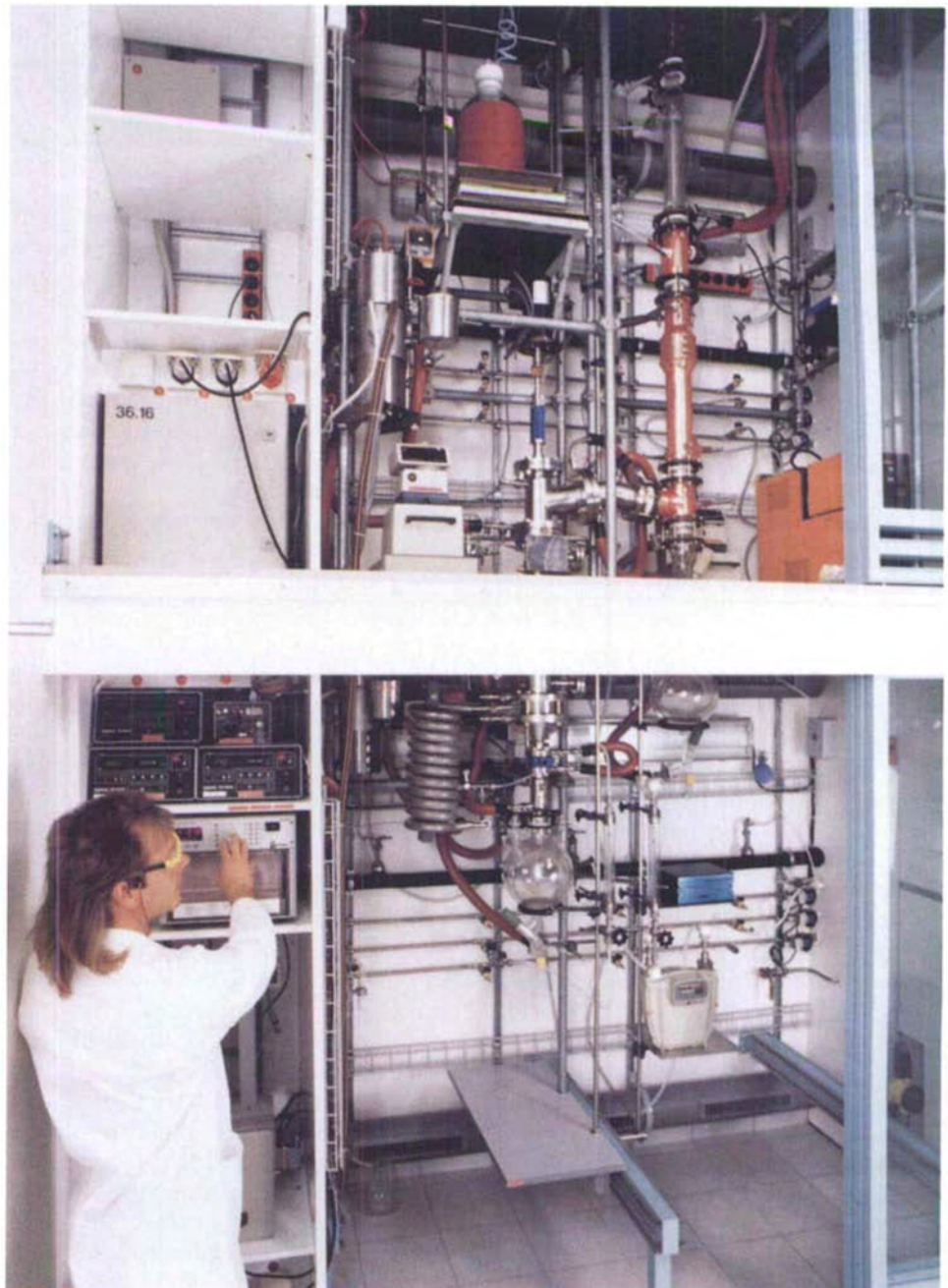


Fig. 4. Mini-Plant-Apparatur aus Glas am Beispiel einer kontinuierlich geführten Rektifikation



Fig. 5. Die Apparate der Pilotanlage werden über ein Prozessleitsystem vor Ort gesteuert



Fig. 6. Scale-up einer Feststoffabtrennung mittels Pilotzentrifuge

gen zur Auswahl stehende Werkstoffmuster in den Reaktor eingebaut und anschliessend optisch und gravimetrisch ausgewertet werden.

Mini-Plant

Das Mini-Plant ist ein Grosslabor, in dem für verschiedene verfahrenstechnische Einheitsoperationen Scale-up fähige Versuchseinrichtungen im kleintechnischen Massstab installiert sind. Die meist kontinuierlich betriebenen Versuchsapparaturen werden vor allem zur Untersuchung einzelner Verfahrensschritte und in speziellen Fällen auch zum Studium von Gesamtverfahren aufgebaut. Bearbeitungen im Mini-Plant sind kostengünstig und schnell realisierbar: Der Planungsaufwand ist kurz, alle Apparate können innert kürzester Zeit nach einem Baukastensystem problemorientiert miteinander gekoppelt werden. Die meisten Apparaturen sind aus Glas gefertigt, es kommen vereinzelt aber auch Apparatekomponenten aus Edelstahl, PTFE (= Polytetrafluorethylen) und Keramik zum Einsatz.

Die Stoffströme sind mit wenigen hundert Gramm pro Stunde relativ klein, wodurch das Handling, die Lagerung und Entsorgung der Stoffe vereinfacht wird. Im Gegensatz zum Entwicklungslabor lassen sich im Mini-Plant kontinuierliche Prozesse im Mehrschichtbetrieb rund um die Uhr betreiben.

Die Arbeiten im Mini-Plant lassen sich zu 90% auf die Einheitsoperationen Reaktion, Destillation, Extraktion, Kristallisation und Sorption aufteilen. In der Vergangenheit lag der Schwerpunkt der Aktivitäten bei Flüssig/Dampf- und Flüssig/Flüssig-Trennungen. In der Zukunft sollen vermehrt auch ganzheitliche Verfahrenskonzepte inklusive Aufarbeitung und Rückführungen von Stoffströmen bearbeitet werden.

Dank der verbesserten Simulationstechnik lassen sich im Mini-Plant entwickelte Prozesse vermehrt direkt in den Produktionsmassstab übertragen; durch den Wegfall der aufwendigen Bearbeitung im Pilot-Plant kann Zeit und Geld eingespart werden.

Pilot-Plant

Der klassische Scale-up erfolgt im Pilot-Plant, das konzeptionell mit einer kleinen Produktionsanlage vergleichbar ist. Ausgehend vom chemisch-technisch optimierten Laborverfahren arbeitet ein multifunktionales Team aus Chemikern und Ingenieuren das Design der Pilotanlage aus. Dazu müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Integration des Verfahrens in bestehende Produktionsanlagen vs. Bau einer Neuanlage,
- Auswahl der Scale-up fähigen Apparate und der geeigneten Werkstoffe,
- Evaluierung der Vor- und Nachteile von Batch vs. kontinuierlichen Operationen,
- Investitionskosten vs. Betriebskosteneinsparungen,
- Ökologische und sicherheitstechnische Aspekte.

Im Gegensatz zum Mini-Plant bestehen die Apparate im Pilot-Plant aus Edelstahl, korrosionsfesten Speziallegierungen oder Stahl/Email. Das Pilot-Plant umfasst über 40 Anlagen, die nach modernsten Massstäben modular aufgebaut sind. In diesen flexibel eingerichteten Mehrzweckapparaturen können folgende Einheitsoperationen durchgeführt werden:

- Kontinuierliche und diskontinuierliche Reaktionen, Extraktionen und Kristallisationen,
- Schonende Stofftrennungen mit Fallfilm-, Dünnschicht- und Kurzwegverdampfern,

- Destillation und Rektifikation in Kolonnen mit strukturierten Packungen, Feststoffabtrennungen mit Zentrifugen, Nutschen und anderen Filtrationsapparaten,
- Trocknung mit allen produktionsrelevanten Trocknertypen.

Die Pilotierung wird in der Regel rund um die Uhr im Mehrschichtbetrieb gefahren. Mengenmässig wird bis zu fünfhundertmal mehr verarbeitet als im Entwicklungslabor. Apparatespezifische Probleme können detailliert untersucht und zu einem optimalen Pilotverfahren zusammengefügt werden. Über ein Prozessleitsystem werden die Anlagen vor Ort mit Workstations gesteuert. Die aufgezeichneten Prozessdaten können vom Pilotierungsteam *via* Netzwerk vom PC abgerufen und ausgewertet werden.

Dem Schutz der Umwelt wird durch eine leistungsfähige LRV-konforme Abgasreinigungsanlage und einen Abwasserstripper Rechnung getragen.

Typische Arbeitsbereiche im Pilot-Plant sind:

- Volumina/Durchsätze
25...630 l, 5-500 l/h,
- Temperaturbereich
-50...+350°,
- Druckbereich
0.001 mbar ...64 bar.

Der Scale-up von neuen Verfahren ist trotz der Fülle an technischen Hilfsmitteln nach wie vor eine heikle Aufgabe, die viel Erfahrung und Know-how erfordert. Erst das optimale Zusammenspiel der involvierten Disziplinen und Experten sowie die ganzheitliche Betrachtung durch das Abstimmen der einzelnen Prozessschritte zu einem Gesamtverfahren garantiert letztlich eine erfolgreiche Übertragung vom Labor- in den Produktionsmassstab.