

Gutachten

im Auftrag des Direktors beim Landtag Nordrhein-Westfalen

vom 17.Juli 2014.

Kleinskalige Konti-Verfahren: „Milli / Meso“ Flow Chemistry / Mikroreaktionstechnik

Dr. Peter Poehlauer

Oktober 2014

Inhaltsverzeichnis

Kleinskalige Konti-Verfahren: „Milli / Meso“ Flow Chemistry / Mikroreaktionstechnik	1
Auftrag, Umfang	5
Themenbereich	5
Vorgangsweise bei der Erstellung	6
Technischer Teil.....	7
Begriffsbestimmungen	7
Prozessintensivierung in der chemischen Industrie.....	7
Chargenweise Herstellung versus kontinuierliche Herstellung.....	8
Die Rolle von kontinuierlichen Verfahren in Mikro-und Millireaktoren in der chemischen Synthese	10
Betrachtete Produktgruppen	10
Nachhaltigkeit kontinuierlicher Verfahren.....	11
Die Bewertung kontinuierlicher Verfahren durch Zulassungsbehörden.....	12
Zur Beherrschung dieser Techniken erforderliche Kompetenzfelder	12
Kombination mit anderen Techniken nachhaltiger Chemie.....	14
Entwurf und Entwicklung von kontinuierlichen Prozessen in Mikroreaktoren: Erfolgsfaktoren.....	15
Forschungskapazitäten in Deutschland.....	15
Netzwerke, Projekte	15
Partner: Industrien, Hochschulen und Institute.....	17
Situation in NRW	18
Interdisziplinarität – richtig verstanden	19
Hürden:.....	20
Optionen für forschungs-und industriepolitische Impulse	20
Ausbildung von Chemikern und Ingenieuren.....	22
Hochschule und Industrie.....	22
Thesen	23
Literatur	24

Auftrag, Umfang

Das Gutachten

Kleinskalige Konti-Verfahren: „Milli / Meso“ Flow Chemistry / Mikroreaktionstechnik

entstand im August –Oktober 2014 im Auftrag des Direktors beim Landtag Nordrhein-Westfalen vom 17.Juli 2014.

Das Gutachten wurde bis zum 15.10. 2014 erstellt und dem Kommissionssekretariat der Enquetekommission II 30fach in ausgedruckter Form und als Datei übermittelt, und am 24.10. 2014 im Rahmen der Sitzung der Enquetekommission II präsentiert.

Themenbereich

Das Gutachten betrachtet den gegenwärtigen Beitrag der kontinuierlichen Prozesstechnik, sowie ihr Potenzial in der chemischen Industrie.

Nach einer Einführung in die technischen Aspekte der Mikroreaktionstechnik und der sich daraus ergebenden spezifischen Erfordernisse für industrielle Forschung, Entwicklung und Anwendung einerseits und Lehre und Forschung an Hochschulen und Fachhochschulen andererseits soll aufgezeigt werden,

- Für welche Standorte, Verfahrensgruppen und Produktgruppen die Entwicklung und Anwendung kontinuierlicher Verfahren Vorteile bietet
- Welcher Art diese Vorteile hinsichtlich Produktionseffizienz, Nachhaltigkeit, Konkurrenzfähigkeit sind
- Wie die Vorteile dieser Technik mit anderen nachhaltigen Produktionsweisen kombiniert werden können
- Welche Forschungskapazitäten es auf diesem Gebiet in Deutschland gibt, und wie diese in der Industrie wirksam sind bzw. noch wirksamer gemacht werden könnten.
- Welche Schwerpunkte in der Ausbildung von Fachleuten zu setzen sind, um die Einführung von kontinuierlicher Prozesstechnik zu fördern.
- Welche industriepolitischen Impulse geeignet sein könnten, die Einführung dieser Technik zu unterstützen.

Vorgangsweise bei der Erstellung

Die im Gutachten bearbeiteten Fragestellungen betreffen den weiten Bereich von der Forschungspolitik über nachhaltige und effiziente Produktionsweisen bis zu Industriepolitik.

Die Vorgangsweise zur Beantwortung dieser Fragen umfasst daher folgende Punkte:

- Darstellung der spezifischen Anforderungen, die die Entwicklung intensivierter Prozesse an die Beteiligten stellt
- Charakterisierung der wichtigsten Netzwerke
- Charakterisierung der wichtigsten Beteiligten in NRW
- Stärken / Schwächen / Möglichkeiten / Bedrohungen
- Forschungspolitische Optionen
- Industriepolitische Optionen

Anhand öffentlich zugänglicher Information erfolgte eine Charakterisierung der wichtigsten Beteiligten in NRW (Hochschulen / Institute und Industrien) und ihrer Aktivitäten und Ziele auf dem Gebiet kontinuierlicher Prozesstechnik. Diese erfolgt aufgrund von

- Einschlägigen Publikationen, Forschungsschwerpunkten
- Teilnahme an thematisch relevanten Forschungsnetzwerken
- Persönlichen Kontakten / Interviews

Ebenfalls anhand öffentlich zugänglicher Information erfolgte eine Charakterisierung der wichtigsten Netzwerke. Insbesondere betrifft das Forschungsnetzwerke wie

- Von der EU geförderte Projekte und Netzwerke
- Staatlich geförderte Projekte
- Regional geförderte Aktivitäten
- Stärken / Schwächen / Möglichkeiten / Bedrohungen werden anhand eines Vergleichs von vorhandenen mit erforderlichen Kompetenzen und Strukturen abgeleitet, wobei sowohl technische als auch organisatorische Faktoren (z.B. Geschwindigkeit, Flexibilität) berücksichtigt werden. Hier werden ebenfalls sowohl publiziertes Material als auch Interviews herangezogen
- Forschungspolitische Optionen werden aus den Ergebnissen der Stärken / Schwächen-Analyse, soweit sie den Forschungs-bzw. Hochschulbereich betreffen, abgeleitet, wobei eine Detaillierung in unmittelbar und in mittelfristig realisierbare Optionen angestrebt wird.
- Industriepolitische Optionen werden ebenfalls aus den Ergebnissen der Stärken / Schwächen-Analyse abgeleitet. Hier ist naturgemäß kein vollständiges Bild aus publiziertem Material zu gewinnen, sodass verstärkt auf persönliche Erfahrungen und Kommunikation zurückgegriffen wird.

Technischer Teil

Begriffsbestimmungen

Kleinskalige Konti-Verfahren: Der Begriff „Konti-Verfahren“ (kurz für „kontinuierliche Verfahren“) beschreibt chemische Herstellprozesse, bei denen Materialströme am Weg von den Startmaterialien zum Produkt eine Produktionsanlage kontinuierlich durchlaufen. Diese Verfahrensführung ist bei einfachen, großskaligen Prozessen zur Herstellung von Basischemikalien (Zehntausende bis Hunderttausende Tonnen pro Jahr) verbreitet, auf kleinerem Maßstab (1-1000 t/Jahr) und insbesondere für komplexere Herstellprozesse aber neu.

Mikroreaktionstechnik: erforscht und entwickelt Herstellverfahren von Chemikalien, die aufgrund ihrer Energiedichte und Geschwindigkeit nur in Apparaten mit sehr kleinen Dimensionen (im sub-Millimeter-Bereich) beherrschbar sind. Entsprechend haben sich die Begriffe „**Millireaktionstechnik**“ bzw. „**Millireaktoren**“ (und „**Mesoreaktoren**“) für Verfahren in Reaktoren mit Dimensionen im Millimeterbereich und darüber etabliert.

Flow chemistry: Beschreibt einen jungen Zweig der synthetischen Chemie, bei dem die Chemikalien definiert gemischt, für definierte Zeit bei definierten Bedingungen zur Reaktion gebracht und anschließend aufgearbeitet und analysiert werden. Der Begriff hat sich insbesondere für Umsetzungen im Labor eingebürgert. Erkenntnisse der Flow chemistry können zur Auslegung kontinuierlicher Verfahren und zur Dimensionierung kontinuierlich arbeitender Anlagen verwendet werden.

Prozessintensivierung: s. folgendes Kapitel.

Prozessintensivierung in der chemischen Industrie

Andrzej Stankiewicz und Jacob Moulijn beschreiben Prozessintensivierung als „Entwicklung neuartiger Apparate und Techniken, die eine im Vergleich zu gegenwärtig angewandten Methoden dramatische Verbesserung in der Herstellung und Verarbeitung [von chemischen Produkten] erwarten lassen, wobei sich das Verhältnis zwischen Anlagengröße und Produktvolumen wesentlich verkleinert und Energieverbrauch, Abfallmenge und damit letztlich Herstellkosten gesenkt werden können“.

Damit beschreiben diese Autoren, die sich auf diesem Gebiet als international führend erwiesen haben, eine Entwicklung in der Chemie, die auf anderen Gebieten industrieller Produktion von Gütern des täglichen Bedarfs teilweise bereits vor langer Zeit stattgefunden hat oder seit langer Zeit vorangetrieben wird, und die jeweiligen Produkte preiswert zur Verfügung stellt. Oft zitiert wird beispielsweise die Einführung des Buchdrucks als Ersatz des Abschreibens von Büchern (Intensivierung um einen Faktor von ca. 1000), und dessen Ersatz durch digitales Kopieren von Informationen unter enormer, immer noch steigender Intensivierung. Auch andere mechanische Fertigungsmethoden konnten wesentlich intensiviert werden, beispielsweise die Herstellung von PKW am Fließband oder die Weiterentwicklung elektrischer zu elektronischen (gedruckten) Schaltungen, die zu preiswerten Computern geführt hat.

Unter „Intensivierung“ wird im Wesentlichen eine Entwicklung verstanden, bei der „mehr mit weniger“ erreicht wird, also beispielsweise mehr Produktwert in kleineren Anlagen oder mit geringerem Einsatz von Rohstoffen und Energie. Ausdrücklich nicht gemeint ist damit die schrittweise Optimierung bereits bestehender Anlagen oder Prozesse. Vielmehr finden dabei, wie anhand obiger

Beispiele ersichtlich, radikale Änderungen sowohl der Herstellprozesse als auch der verwendeten Anlagen und Hilfsmittel statt.

Die Herstellung von Produkten der chemischen Industrie nimmt eine ähnliche Entwicklung erst vergleichsweise spät. Das hat mehrere Gründe:

- Die mechanische Fertigung besteht im Wesentlichen aus dem gut automatisierbaren geometrischen Anordnen und Verbinden definierter Teile zu funktionellen Einheiten. Dagegen erfordert die Herstellung von Produkten durch chemische Reaktion von Ausgangsstoffen ein sehr genaues Verständnis der chemischen und physikalischen Eigenschaften der Startmaterialien, gute Kenntnis der Eigenschaften ihrer Reaktionen und der sie beeinflussenden Faktoren, der dabei aufzuwendenden oder frei werdenden Energie und schließlich gute Methoden zur Gewinnung des jeweiligen Produktes in der erforderlichen Qualität aus der Matrix seiner Herstellung, begleitet von einer chemischen Analytik, die eine möglichst gute Steuerung und raschen Eingriff bei Abweichungen ermöglicht. Traditionell wurden in Ermangelung letzter Detailkenntnis oft empirische Verfahren angewandt, vergleichbar mit Methoden der Küche: Wir wissen nicht genau, was während der 3 Stunden Garzeit, die ein gutes Gulasch benötigt, im Detail passiert, aber wir wissen genau, wie es schmecken soll, wenn es fertig ist. Daraus ist auch der konservative Ansatz stark regulierter Industrien wie etwa der pharmazeutischen Industrie erklärbar: „Wenn’s einmal funktioniert, ändere nichts mehr“. Dadurch verzichtete man lange Zeit auf die Suche nach Möglichkeiten, das gleiche Produkt auf radial anderem Wege effizienter zu erhalten.
- Die Aufgabe, eine Vielzahl chemischer Produkte an einzelnen Industriestandorten herzustellen wird generell durch den Einsatz flexibler Produktionsanlagen („Mehrzweckanlagen“) und Herstellung des jeweiligen Produktes in „Produktionskampagnen“ gelöst. Mehrzweckanlagen zur Herstellung von Chemikalien bestehen aus Kesseln, Destillationskolonnen, Filtern, Trocknern, Zentrifugen etc., die nach den Erfordernissen der jeweiligen Synthese miteinander verbunden werden. Diese Produktionsanlagen sind gerade aufgrund des Mehrzweckcharakters ihrer Bauteile nicht optimal für die Bedürfnisse der jeweiligen Synthese ausgelegt, aber für eine große Vielzahl verschiedener Anwendungen „gut genug“.
- Nur eine vergleichsweise kleine Anzahl von Produkten der chemischen Industrie wird in so großen Mengen und über so viele Jahre nachgefragt, dass sich die Entwicklung und der Bau großer, für einen einzigen Zweck ausgelegter Anlagen lohnen. Oft handelt es sich dabei um Basischemikalien, die aus primären Rohstoffen (fossile Rohstoffe oder Naturprodukte) in relativ kurzen, einfachen Synthesen hergestellt werden. Tatsächlich existieren für diese Produkte hoch optimierte Verfahren und Anlagen, die über Jahrzehnte laufend verbessert wurden. Beispiele dafür sind etwa Raffinerieprodukte, Kunststoffe wie Polyethylen oder einfache chemische Bausteine wie Ethylenoxid.

Chargenweise Herstellung versus kontinuierliche Herstellung

Viele der Möglichkeiten, chemische Prozesse zu intensivieren (Stankiewicz zählt etwa 70 auf), enthalten ein wesentliches Element: den Ersatz der chargenweisen Verarbeitung von Chemikalien (Verarbeitung in „batches“) durch kontinuierliche Prozessführung.

Die Möglichkeiten und Grenzen der chargenweisen Produktion und daraus abgeleitete Konzepte kontinuierlicher Produktion seien kurz plakativ erläutert.

Bei der chargenweisen Verarbeitung werden bestimmte Mengen von Chemikalien in einen Kessel chargiert, gemischt, erhitzt oder gekühlt und dabei im Kessel einer im Labor festgelegten zeitlichen Abfolge von Bedingungen (Temperatur etc.) unterworfen, die laut Rezeptur die möglichst

vollständige Bildung des gewünschten Produktes bewirkt. Jede Abweichung von diesen Bedingungen (beispielsweise zu hohe Temperatur oder zu lange Reaktionszeit) bewirkt Änderungen in Menge oder Qualität des erzeugten Produktes.

Bei der Entwicklung chemischer Synthesen im industriellen Maßstab aus den jeweiligen Labormethoden findet eine wesentliche Maßstabvergrößerung statt. Faktoren von 1.000-10.000 sind üblich. Man entwickelt also beispielsweise ein Herstellverfahren im Labor in einem kleinen Kessel (1 Liter) und verwendet in der Produktion Kessel mit 1000 – 10.000 Litern. Dabei werden unter anderem Mischzeiten, Aufheiz – und Kühlzeiten länger, da in einem größeren Kessel pro Volumen weniger Heiz – oder Kühlfläche zur Verfügung stehen. Chemiker haben gelernt, mit diesen Unterschieden umzugehen, mit anderen Worten, sie haben gelernt, chemische Reaktionen so zu bändigen (verlangsamen), dass sie in großen Mehrzweckanlagen beherrscht werden können.

Hier setzt die Intensivierung chemischer Prozesse an: Sie fragt nicht: wie kann ich eine chemische Synthese in einer bestimmten, vorgegebenen Anlage mit geforderter Produktivität durchführen?, sondern sie fragt zunächst: Unter welchen Bedingungen wird diese Reaktion ideal, also mit maximaler Ressourceneffizienz und Produktivität ablaufen? Man untersucht also, wodurch die Bildung eines Produktes in einer chemischen Reaktion hinsichtlich Geschwindigkeit, Selektivität, Produktivität tatsächlich limitiert wird. Vergleicht man diese Limits mit den Limitierungen, die herkömmliche Produktionsanlagen bieten, so findet man, dass viele Reaktionen 1000 Mal schneller ablaufen könnten. Man erlaubt ihnen das aber nicht, da beispielsweise eine 1000fach schnellere Entwicklung der Reaktionswärme in einer konventionellen Mehrzweckanlage nicht beherrschbar wäre. So gelangt man zur nächsten Frage der Prozessintensivierung: Was muss eine Anlage können, in der diese Reaktion tatsächlich so schnell wie möglich ablaufen kann?

Zunächst findet man, dass viele Reaktionen bei wesentlich höheren Temperaturen ablaufen können als in der gegenwärtigen Praxis. Reaktionsgeschwindigkeiten steigen mit der Temperatur exponentiell. Eine geeignete Anlage muss also die Startmaterialien sehr schnell auf Reaktionstemperatur bringen, sehr schnell mischen, die Reaktionswärme sehr effizient abführen und nach einer kurzen, genau einzuhaltenden Reaktionszeit das Reaktionsgemisch wieder sehr schnell abkühlen.

Diese Forderungen sind durch Konzepte chargenweiser Produktion nicht erfüllbar.

Stattdessen wählt man den „kontinuierlichen“ Betrieb: Dabei werden Prozessströme mit Rohstoffen kontinuierlich in einen Anlagenteil gepumpt, in dem sie separat erhitzt werden, gelangen von dort in einen Mischer, von dort in einen Teil, in dem sie definierte Zeit bei definierter Temperatur gehalten werden, und von dort in einen Teil, in dem sie rasch abgekühlt werden. Jeder einzelne „Teil“ dieser Anlage hat immer die gleiche Aufgabe und ändert seinen Zustand (Temperatur, Druck) nicht. Entsprechend kann der betreffende Anlagenteil genau an seine Aufgabe angepasst werden: Besonders rascher Austausch von Wärme zwischen einem Reaktionsgemisch und der Wand des Apparates erfordert sehr kurze Transportwege für ebendiese Wärme. Analog erfordert sehr rasches Mischen von 2 Komponenten, dass diese nur sehr kurze Wege bis zur völligen Gleichverteilung zurücklegen müssen. Letztlich haben diese beiden Erkenntnisse zur Entwicklung kleinstrukturierter bzw. mikrostrukturierter Reaktoren als wesentliche Elemente intensivierter Prozesse geführt.

Erst diese genaue Abstimmung von Verfahren und Anlage aufeinander erlaubt es, die tatsächlichen Möglichkeiten an Rohstoffeffizienz und Produktivität zu realisieren, die durch die jeweilige chemische Reaktion erreichbar sind.

Diese genaue Abstimmung von Prozess und Anlage aufeinander erfordert ihrerseits intensive Kommunikation aller an der Entwicklung eines Verfahrens Beteiligten: Mit dem Verfahren wird quasi

die Anlage mitentwickelt. Das erfordert insbesondere ein gegenseitiges Verständnis der mit der Entwicklung beteiligten Fachdisziplinen, von der Chemie über die Verfahrenstechnik bis hin zu Prozesssteuerung und Apparatebau. Die Konsequenzen dieses Erfordernisses werden in den folgenden Kapiteln genauer beleuchtet.

Die Rolle von kontinuierlichen Verfahren in Mikro-und Millireaktoren in der chemischen Synthese

Betrachtete Produktgruppen

Die Potentiale und Vorteile kontinuierlicher Verfahrensführung sind für die verschiedenen Produktkategorien der chemischen Industrie unterschiedlich zu bewerten. Als eine mögliche Kategorisierung der Produkte erscheint dabei ihr Preis / Mengengerüst:

Basis-Chemikalien haben Kilogrammpreise von 0,1 – 1 € und werden in Mengen von Hunderttausenden bis zu Millionen Tonnen pro Jahr hergestellt (Essigsäure, Maleinsäureanhydrid, Styrol, Methanol etc.). Die dabei angewandten Prozesse laufen zum Großteil kontinuierlich und sind hoch optimiert. Bei dieser Produktgruppe ist entsprechend ihrer einfachen chemischen Struktur die Anzahl und Komplexität der Verfahrensschritte begrenzt. Die Verfahrenstechnik ihrer Herstellung ist zumeist gut bekannt und hoch entwickelt. Es konnten immer wieder Technologiesprünge, beispielsweise durch Verbesserungen der Katalysatortechnik gemacht werden (Essigsäure, Maleinsäureanhydrid). Die Rohstoffe (Ethylen, Rohöl, Butan) werden zentral, oft via pipelines, Schiff oder Eisenbahn angeliefert und in großen Mengen verarbeitet und vertrieben. Änderungen in dieser auf fossilen Rohstoffen basierenden Chemie der Grundchemikalien durch Anwendung der Mikroreaktionstechnik sind nicht zu erwarten, auch wenn durch sie die Effizienz von Teilschritten (beispielsweise Neutralisationsreaktionen) verbessert würde.

Dagegen erscheinen Anwendungen der Mikroreaktionstechnik zur Herstellung von **Basischemikalien aus nachwachsenden Rohstoffen** in modularen dezentralen Anlagen realistisch: Nachwachsende Rohstoffe fallen dezentral (auf das Land verteilt) an. Neben den Produkten anfallende Koppelprodukte können, entsprechend aufbereitet, lokal als Energiequelle genutzt oder als Dünger ausgebracht werden. Gerade die Herstellung von Basischemikalien aus nachwachsenden Rohstoffen stellt eines der großen Forschungsgebiete westlicher Chemieindustrien dar und hat auch bereits zu ersten Produkten für bestimmte Anwendungen geführt (Bernsteinsäure, Ethanol; Glycerin; Biodiesel etc.) Dabei sind Anzahl und Kapazität der Einzelanlagen auf Rohstoffverfügbarkeit und Produktvolumen abzustimmen.

Chemikalien als **Zwischenprodukte** für die Kunststoff-, Farben-, Textil-, Pflanzenschutzmittel-, und verwandte Industrien (Produktpreis 1- 30€/kg, Volumina 1000 – 50.000 to/Jahr): Hier werden teilweise diskontinuierliche (chargenweise) Produktionsverfahren eingesetzt. Wesentliche Verbesserungen durch Flow Chemistry konnten in Einzelfällen realisiert werden. Beispiele sind das von Degussa und Uhde mit akademischen Partnern realisierte DEMiS-Projekt und die kontinuierliche Produktion eines Kunststoff-vorproduktes durch DSM in einem Mikroreaktor des IMVT (jetzt KIT), Karlsruhe. Systematisches Aufsuchen von Möglichkeiten und Anwendung von Flow Chemistry wird es erlauben, ihre Vorteile in größerem Ausmaß zu lukrieren.

Feinchemikalien als Zwischenprodukte für die Agro,- Elektronik,- Geruch-und Geschmackstoff,- Kosmetik- und Pharma,- und verwandte Industrien: (Produktpreis 30-1000€/kg, Volumina 10 – 1000 to/Jahr): Hier werden zumeist diskontinuierliche (chargenweise) Produktionsverfahren eingesetzt.

Die relativ kleinen Volumina und die Vielzahl an Produkten bedingen eine Herstellung in „Kampagnen“. Die in diesen Branchen sehr häufigen Neueinführungen von Produkten und Produktwechsel erfordern, dass die entsprechenden Herstellverfahren im Labor schnell zu entwickeln und verlässlich (unter Wahrung der Produktqualität und Verfahrenssicherheit) in größeren Maßstab zu übertragen sind. Während der Entwicklungs- und Einführungsphase ist das Risiko, dass das Produkt nicht zum Markt zugelassen wird, seine Umsatzprognosen nicht erfüllt oder nach kurzer Zeit vom Markt genommen werden muss, oft noch sehr hoch. Daher werden Investitionen (z.B. in Anlagenerweiterungen oder in detaillierte Verfahrensentwicklungen) in diesen Phasen minimiert.

Hier bietet die Flow Chemistry sehr gute Möglichkeiten, ausgehend von Laborverfahren größere Produktvolumina rasch, sicher und mit gut kontrollierbarer Qualität mit vergleichsweise kleinen Investitionen herzustellen. Die gute Kontrolle über die Produktqualität durch Flow Chemistry bewirkt auch, dass Regulierungsbehörden beispielsweise im Bereich der Herstellung von Medikamenten (EMA; FDA) die Entwicklung und Einführung dieser Verfahren sehr befürworten und unterstützen.

D. Roberge (Lonza AG, Visp) und Mitarbeiter haben Herstellmethoden von 24 Feinchemikalien, die Lonza herstellt, einer techno-ökonomischen Analyse unterzogenⁱⁱ und kommen zu dem Schluss, dass ca. 50% aller Synthesen von Feinchemikalien von kontinuierlicher Reaktionsweise profitieren würden. Sie finden folgende wesentlichen Motive für ihre Anwendung: verkürzte Entwicklungszeit, Vermeidung von Problemen, die bei der Übertragung vom Labor in die Produktionsanlagen auftreten, sowie effizienterer Einsatz der Startmaterialien.

Die Implementierung kontinuierlicher Verfahren in der Feinchemie und pharmazeutischen Industrie hat ein erhebliches Potenzial zur Einsparung von Ressourcen und Energie. Ein aktuelles Beispiel ist das Verfahren zur Herstellung von Menthol bei der BASF, das 2012 im Produktionsmaßstab realisiert wurde. Ein Schlüssel zum Erfolg war dabei die Möglichkeit der kontinuierlichen Reaktionsführung, die optimierte Bedingungen für die Aktivität und Stabilität des Katalysators während unterschiedlicher Prozessschritte erlaubt.

Nachhaltigkeit kontinuierlicher Verfahren

Unabhängig vom Volumen der Anwendung bietet die kontinuierliche Prozessführung in kleinstrukturierten Reaktoren eine Reihe von Möglichkeiten, die Nachhaltigkeit bzw. den „Fußabdruck“ von Herstellverfahren zu verbessern:

- Die entsprechenden Anlagen sind kleiner, pro Menge produzierten Produktes wird weniger Stahl in Anlagen verbaut.
- Rohstoffe werden besser ausgenutzt, d.h. ein größerer Teil der Rohstoffe findet sich im Produkt wieder, ein kleinerer Teil in Abfallströmen.
- Viele kontinuierliche Verfahren kommen mit geringeren Volumina an Lösemitteln und weniger Prozesswasser aus. Sowohl Lösemittel als auch Prozesswasser sind unter Aufwendung von Energie in weiteren Verfahrensschritten zu reinigen bzw. zu recyceln.
- Durch Verwendung kleinstrukturierter Reaktoren sind schnelle, energieintensive chemische Reaktionen im Produktionsmaßstab durchführbar. Bestimmte Produkte, die traditionell nur im Labor herstellbar waren sind so auf sehr raschem und effizientem Wege zugänglich.
- Prozess-Abwärme fällt auf höherem Temperaturniveau an, ist also wertvoller und vielseitiger verwendbar.

In der pharmazeutischen Industrie ist man sich der vergleichsweise großen Menge an Abfall pro kg Produkt (Wirkstoff) in zunehmendem Maße bewusst: Es werden 50 – 500 kg Abfälle pro kg Produkt in Kauf genommen, während beispielsweise in Raffinerien bei der Verarbeitung von Erdöl über 90% in Wertstoffe umgewandelt werden. Überdies ist die chemische Vielfalt und Komplexität von Abfällen aus Synthesen von Pharmaka sehr hoch. Daher hat man in der pharmazeutischen Industrie eine Reihe von Schlüsseltechnologien definiert, die die Synthesen „grüner“ machen und den Fußabdruck verringern sollen. Als eine dieser Schlüsseltechnologien wurde kontinuierliche Reaktionsführung identifiziertⁱⁱⁱ.

Die Bewertung kontinuierlicher Verfahren durch Zulassungsbehörden

Die Produkte der pharmazeutischen Industrie vom Wirkstoff bis zur fertigen Darreichungsform (z.B. Tablette) unterliegen hinsichtlich der Herstellung und der Qualität der Endprodukte einer strengen Bewertung durch Zulassungsbehörden. In Europa wird diese Bewertungsfunktion, die letztlich über die Zulassung von Medikamenten zum Markt entscheidet, durch die EMA (European Medicines Agency) wahrgenommen, in den USA durch die FDA (Food and Drug Administration). Die FDA weist seit 2002 auf Möglichkeiten effizienterer Entwicklungs- und Herstellweisen von Medikamenten hin^{iv}, und die EMA folgt ihr hierin.

Insbesondere weist man auf die wesentlich bessere Kontrolle über die Produktqualität hin, die der Hersteller von Wirkstoffen bei kontinuierlicher Prozessführung im Vergleich zu chargenweiser Prozessführung hat: Der Qualitätsnachweis von Produkten chargenweiser Prozessführung wird durch Nachweis der Chargenhomogenität und Analyse einer repräsentativen Materialprobe (etwa 10 Gramm in 1 Tonne), jeweils nach standardisierten Verfahren, erbracht, während durch kontinuierliche Analyse eines kontinuierlichen Produktstromes die gesamte hergestellte Menge an Produkt einer Qualitätskontrolle unterzogen wird.

Immer wieder wurde die konservative Haltung der Pharma-Industrie gegenüber Verfahrensänderungen mit deren regulatorischem Aufwand begründet. Daher geben die Zulassungsbehörden neben Hinweisen auf die Vorteile kontinuierlicher Prozessführung für die Produktqualität auch Beispiele für Vorgangsweisen an, wie kontinuierliche Prozesse und die entsprechende Qualitätskontrolle bei den Herstellern so realisiert werden können, dass sie aus regulatorischer Sicht akzeptiert werden.

Zur Beherrschung dieser Techniken erforderliche Kompetenzfelder

Wie zuvor erwähnt, erfordert die Entwicklung kontinuierlicher Synthesen intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit entlang der Entwicklungsrichtung von der Idee einer bestimmten chemischen Reaktion bis zum optimierten Prozess in der kontinuierlichen Anlage. Insbesondere erfordert sie Weiterentwicklungen und einen kontinuierlichen Informationsaustausch zwischen folgenden Disziplinen:

Chemiker sehen sich mit dem ernüchternden Faktum konfrontiert, dass von allen Reaktionen, die sie während der letzten 150 Jahre im Reagenzglas gefunden und im Kessel angewandt und zu Verfahren entwickelt haben, auf Anhieb die Hälfte besser in kleinstrukturierten Flussreaktoren abläuft (s. Roberge). Manche fragen sich: Welche chemischen Reaktionen sind noch möglich, konnten aber in Batch-Reaktoren aufgrund ihrer Geschwindigkeit oder Energiedichte nicht gefunden werden? Das ist insbesondere deshalb wichtig, weil mit dem Umstieg von fossilen auf nachwachsende Rohstoffe andere chemische Umsetzungen zur Gewinnung der gleichen Produkte erforderlich sind: Fossile Rohstoffe haben kaum funktionelle (chemisch reaktive) Gruppen, also wurde ein chemisches

Methodenrepertoire entwickelt, diese möglichst gezielt und selektiv, beispielsweise durch Oxidationsreaktionen, in die jeweiligen Rohstoffe einzuführen. Nachwachsende Rohstoffe wie Zucker, Stärke, Cellulose, Lignin und andere haben dagegen ein Übermaß an funktionellen Gruppen. Methoden, diese selektiv zu entfernen, wurden bislang kaum entwickelt.

Ziel eines Entwicklungsschemikers ist es, eine möglichst effiziente Umsetzung von Startmaterialien zum gewünschten Produkt zu entwerfen und die jeweiligen Reaktionsschritte hinsichtlich Geschwindigkeit, Energiebilanz, Stöchiometrie, Selektivität und sonstiger Eigenschaften möglichst gut zu charakterisieren, um für Verfahrenstechniker wichtige Kenngrößen zu bestimmen.

Analytische Chemiker haben hier eine wesentliche neue Aufgabe, nämlich zeitnah (innerhalb von Sekunden) immer detailliertere Informationen über die chemische Zusammensetzung der untersuchten Prozessströme zur Verfügung zu stellen, die die Diagnose und Steuerung der in der Anlage ablaufenden raschen Vorgänge ermöglichen. Hier sind methodische Weiterentwicklungen und Neuentwicklungen, insbesondere auf dem Gebiet der Spektroskopie, erforderlich.

Verfahrenstechniker sind die eigentlichen Treiber von Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der kontinuierlichen Prozessführung. Während früher nur vergleichsweise einfache Prozesse kontinuierlich betrieben wurden, kommen jetzt komplizierte, vielstufige Prozesse zur Entwicklung. Sie bearbeiten unter anderem die Frage: Was muss ein Apparat leisten (Wärmezufuhr, -abfuhr, Mischgüte, Trennvermögen etc.), um die von Chemikern entwickelte und charakterisierte Reaktion ideal ablaufen zu lassen? Dazu bedienen sie sich oft anspruchsvoller Rechenmethoden, beispielsweise CFD (=computational fluid dynamics)-Methoden, die intensiven Austausch mit **Mathematikern** erfordern.

Apparatebauer bearbeiten die Frage: Wie muss ein Apparat aussehen, der die vom Verfahrenstechniker festgelegten Leistungen erbringt? Auf diesem Gebiet finden gegenwärtig zahlreiche Entwicklungen statt, und sie profitieren von neuen Werkstoffen und neuen Herstellungsverfahren, beispielsweise additiven Fertigungsverfahren wie 3D-Druck oder Verbindungsverfahren wie Diffusionsschweißen. Insbesondere ist zu beobachten, dass Hersteller, deren Schlüsselkompetenz in der Formgebung und der Beherrschung von Eigenschaften von Spezialmaterialien liegt, auf dem Gebiet der Konti-Reaktortechnik aktiv werden („sage mir, wie der Apparat aussehen soll, und ich kann ihn bauen“) Diese Disziplinen haben traditionell nichts oder wenig mit Verfahrenstechnik zu tun und sind auch primär nicht an den verfahrenstechnischen Leistungen ihrer Produkte interessiert, sondern an ihrer möglichst effizienten und kostengünstigen Herstellung. Kleinstrukturierte Strömungsreaktoren werden bislang immer in Kleinserien oder sogar als Unikate produziert. Um hier Flexibilität zu gewinnen, bieten verschiedene Hersteller modulare Systeme an, mit denen sich die für einen bestimmten Reaktor geforderten Eigenschaften durch Kombination standardisierter Elemente realisieren lassen. Apparatebauer sind aufgefordert, Kleinserien oder Unikate möglichst rasch und kostengünstig, gegebenenfalls mit Methoden des „rapid prototyping“ herzustellen.

Mess- und Regeltechniker und **Analytiker** stehen vor der Aufgabe, eine steigende Anzahl verschiedener Parameter des Reaktionsgemisches im jeweiligen Verarbeitungszustand mit adäquater Geschwindigkeit und Genauigkeit zu messen, um steuerndes Eingreifen in das Reaktionsgeschehen zu ermöglichen. Im einfachsten Fall wird an einer bestimmten Stelle kontinuierlich die Temperatur des Reaktionsgemisches gemessen und mit dem Signal nahezu verzögerungsfrei der jeweilige Abschnitt des Reaktors geheizt oder gekühlt, um die Solltemperatur zu halten. Um das Reaktionsgeschehen tatsächlich umfassend beeinflussen zu können, sind kontinuierliche Messungen weiterer Parameter, beispielsweise des Reaktionsfortschrittes oder der Konzentration einzelner Komponenten des Reaktionsgemisches wünschenswert. Da rasche Reaktionen gesteuert werden

sollen, müssen auch die Analysen- und Antwortzeiten der gewählten Methoden entsprechend kurz sein (im Bereich von Sekunden liegen). Angestrebt wird eine umfassende Korrelation von Parametern, die den Fahrzustand einer Anlage charakterisieren mit Analysendaten des Reaktionsgemisches, die das Erstellen eines multifaktoriellen Prozessmodells mit Vorhersagekraft und schließlich auch die Realisierung selbstoptimierender Systeme erlaubt. Hier ist wiederum eine Kooperation mit **Mathematikern** (aber mit anderen Mathematikern, wie oben genannte Mathematiker versichern) erforderlich.

Kombination mit anderen Techniken nachhaltiger Chemie

Kombination von Herstellungs – und Reinigungsprozess:

Bislang haben Entwicklungen in der Mikroreaktionstechnik hauptsächlich die Reaktion zwischen Startmaterialien selbst betroffen. Die Kombination mit intensivierten und energieeffizienteren Verfahren, um aus den kontinuierlich anfallenden Reaktionsgemischen die Produkte selbst zu isolieren und zu reinigen – also die Entwicklung integrierter intensivierter Verfahren „von den Rohstoffen bis zum fertigen Produkt“ – wurde im universitären Umfeld nicht und im industriellen Umfeld nur punktuell vorangetrieben.

Verschiedene Kombinationen von intensivierten Reaktionsverfahren mit intensivierten Trennverfahren bieten sich an, insbesondere wenn die Produkte hohen Reinheitsanforderungen entsprechen müssen:

Neue intensivierte Konzepte wie die zentrifugale Rektifikation, Absorption oder die zentrifugale Verteilungschromatographie erlauben viele Trennstufen auf kleinem Raum. Solche Konzepte sind modular, lassen schnelles Anfahren der Trennapparate zu und zeichnen sich durch Flexibilität aus, weil die Trennleistung durch die Rotationsgeschwindigkeit eingestellt werden kann.

Durch Kombination verschiedener Wirkprinzipien zu sogenannten hybriden Aufarbeitungsprozessen lassen sich ebenfalls erhebliche Effizienzsteigerungen erreichen. Zu nennen sind z. B. Kombinationen aus Rektifikationskolonnen mit Membranen, Absorption und Membranen oder absorptive Destillation.

Kombination von Mikroprozessechnik mit neuen Techniken der Katalyse:

- Die in Mikroreaktoren realisierbaren extremen Reaktionsbedingungen unterstützen bei bestimmten Anwendungen den Ersatz von sehr aktiven, Edelmetall (Platin, Palladium) enthaltenden Katalysatoren durch weniger aktive Katalysatoren, beispielsweise solche, die auf Eisen basieren und daher problemlos entsorgbar sind.
- Umgekehrt lassen sich besonders aktive Katalysatoren in Kombination mit Mikroreaktoren sicher handhaben. Mikroreaktoren lassen sich als Plattform für schnelles Screening von Katalysatoren, Optimierung der Reaktionsbedingungen, Monitoring des Reaktionsverlaufs oder Bestimmung kinetischer Parameter einsetzen.

Kombination von Herstellungsprozessen mit neuen Wegen des Energieeintrages:

Vor dem Hintergrund der Umstellung auf erneuerbare Energien rücken Herstellprozesse, die elektrische Energie nutzen, als Energiequelle deutlicher ins Zentrum des Interesses. Neben dem bereits oben genannten Einsatz eines zentrifugalen Feldes erscheinen der Einsatz alternativer Energiequellen wie Ultraschall (für Reaktion und Trennungen), Solarenergie, Mikrowellen, elektrischen Feldern sowie der Plasma-Technologie interessant.

Entwurf und Entwicklung von kontinuierlichen Prozessen in Mikroreaktoren: Erfolgsfaktoren

Wie oben erläutert, erfordert die Entwicklung kontinuierlicher, intensivierter Prozesse von der Idee bis zum fertigen Produkt die enge, während des Entwicklungsprozesses anhaltende Zusammenarbeit aller daran beteiligten Disziplinen. Voraussetzung dafür ist ein gegenseitiges Verstehen der jeweiligen Fachsprache, der Möglichkeiten und Grenzen des mit den Mitteln der jeweiligen Disziplin Machbaren. Das ist keinesfalls trivial, zumal die Entwicklungsfortschritte in den einzelnen Fachgebieten in letzter Zeit erheblich waren und Lösungswege eröffnet haben, die bisher nicht gangbar erschienen.

Dabei ist neben der interdisziplinären Bearbeitung der Grundlagen („horizontale Kooperation“) auch interdisziplinäre Kooperation entlang der jeweiligen Entwicklungstrajektorie („vertikale Kooperation“) erforderlich.

Von entscheidender Bedeutung ist auch das rechtzeitige Erkennen und Berücksichtigen derjenigen Faktoren, die tatsächlich starke Treiber oder Bremsen eines derartigen Entwicklungsprozesses sind. Viele dieser Faktoren sind „nicht-technisch“, dennoch ist ihr Verständnis durch die beteiligten technisch orientierten Fachdisziplinen erforderlich, denn nur sie können die technische Entwicklungsrichtung so steuern, dass die entwickelten Lösungen valide Antworten auf die tatsächlichen Probleme darstellen. Eine Gruppe von 8 großen Herstellern von Pharmazeutika hat in einer Fallstudie anhand von publizierten Beispielen die Erfolgsfaktoren für Anwendungen von kontinuierlicher Prozesstechnik in dieser Industrie ermittelt und dabei hauptsächlich nicht-technische, aber durch technische Maßnahmen durchaus beeinflussbare Faktoren gefunden^v.

Forschungskapazitäten in Deutschland

Netzwerke, Projekte

Entsprechend der interdisziplinären Natur der Aufgabe, haben sich viele mit der Entwicklung und Implementierung von intensivierten Prozessen Beteiligte zu Netzwerken zusammengeschlossen.

Netzwerke zu Mikroreaktionstechnik und Flow Chemistry sind **national** (z.B. DECHEMA/ ProcessNet Fachgruppe Mikroverfahrenstechnik) und **international** (z.B. Flow Chemistry Society) etabliert. Darüber hinaus gibt es verwandte Initiativen z.B. zu Prozessintensivierung (Europic, EFCE WP PI^{vi} und das PI-Network in Großbritannien) oder zu einzelnen Fachgebieten wie Katalyse, Reaktionstechnik, Fluidverfahrenstechnik, die auch Aspekte der Übersetzung von chargenweiser in kontinuierliche Prozessführung bearbeiten. Entsprechend ist die Szene insgesamt etwas fragmentiert. Im deutschen Netzwerk gibt es einen funktionierenden Austausch über regelmäßige Veranstaltungen (Jahrestreffen der Fachgruppe Mikroverfahrenstechnik gemeinsam mit anderen Fachgruppen) und organisierte Konferenzsessions (z.B. nächstes Jahr zur AICHEM2015 und ESCRE 2015).

Auf Europäischer Ebene wurden mehrere große Projekte durchgeführt. Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang:

Das f3 Factory Projekt (fp7): die Projektgruppe (Leitung: Bayer Technology Services, Leverkusen) beschreibt sich selbst folgendermaßen: Das F³ Factory Konsortium besteht aus 25 Partnern aus 9 europäischen Mitgliedstaaten. Es stellt eine starke und schlagkräftige Kombination von Wissenschaft, Industrie und anderen relevanten Partnern dar, die kooperieren, um den gesamten Innovationsprozess von der ersten Idee bis zur kommerziellen Anwendung zu fördern. Das Konsortium umfasst Partner mit einander hoch ergänzenden Fähigkeiten / Know-how und hat die notwendige kritische Masse von Ressourcen aus einem breiten Spektrum wissenschaftlicher und

technischer Disziplinen, die erforderlich sind, um die Gesamtziele des F³ Factory-Projektes zu erreichen.

Das Projekt lief von Juni 2009 bis Sommer 2013 (der Endbericht wurde im August 2014 veröffentlicht) und verfolgte als Ziele:

- standardisierte, modulare, kontinuierliche Produktionstechnik mit der Möglichkeit, Apparate für intensiverte Prozesse zu integrieren.
- Erarbeiten von Methoden, um einen gesamten Herstellprozess zu entwerfen (durch die Anwendung neuartiger Konzepte der Prozessintensivierung und neuer Entscheidungswerkzeuge).
- Das F3 Factory Konzept möglichst in Großdemonstration an einem breiten Spektrum existenter chemischer Produkte zu testen.

Damit erfüllte dieses Projekt auf hervorragende Weise die Erfordernisse erfolgreicher Entwicklungen nach obigen Kriterien. Überdies stellt es den bemerkenswerten Fall dar, dass „invite“, das als „public-private-partnership“ zwischen BTS und der TU Dortmund errichtete Zentrum, ein wesentliches Ziel dieser Projektgruppe, nämlich einen standardisierten Rahmen für Demonstrationsprojekte in industriellem Maßstab herstellte und als offenes Innovationszentrum heute interessierten Partnern zur Verfügung stellt.

Das CoPIRIDE Projekt (fp7) hat als wichtiges Ziel, der Europäischen Chemieindustrie technische Lösungen zu bieten, die die Anwendung von intensivierten, kontinuierlichen Prozessen ermöglichen. Basierend auf dem Faktum, dass ..“ es ist immer noch einen Mangel an geeigneten und kosteneffizienten Fertigungstechniken für mikrostrukturierte Apparate gibt, die für hohe Durchsätze geeignet sind [und] gegenwärtig angewandte Techniken vergleichsweise teuer und für wirtschaftliche Produktion in Großserien wenig geeignet“ [sind], wurden unter der Leitung von Fraunhofer-ICT-IMM von einem Konsortium, das wiederum aus Apparatebauern, Prozessdesignern und Chemieunternehmen bestand, neue Herstellverfahren für Reaktoren mit gegebenenfalls katalytisch aktiven inneren Oberflächen entwickelt.

Die Projektpartner strebten überdies an, die richtige Nutzung und Kommunikation der gewonnenen Erkenntnisse für zukünftige ähnliche Anwendungen zu fördern. Auf Basis der Projektergebnisse wurden allgemein zugängliche Unterlagen zur Verwendung in Fortbildung und in der akademischen Lehre erstellt. Anhand der industriellen Anwendungsbeispiele wurden Aspekte wie

- die Bestimmung des Potenzials eines betrachteten Prozesses zur Intensivierung,
- die Festlegung der Ziele der Weiterentwicklung dieses Prozesses,
- die Entscheidung für geeignete Methoden, um diese Ziele zu erreichen
- die Zusammenführung dieser Aktivitäten zum Aufbau und Betrieb von Pilotanlagen

behandelt, um der gegenwärtig häufig anzutreffenden Unsicherheit über den tatsächlichen Aufwand zur Einführung dieser Technologie zu begegnen.

Die Partner des EU-Projektes **POLYCAT** entwickeln, ebenfalls unter der Leitung von Fraunhofer-ICT-IMM, neuartige Katalysatoren auf polymeren Trägern. Diese Katalysatoren basieren auf hochreaktiven Nanopartikeln und bewirken höhere Selektivität und Effizienz bei industriell relevanten Reaktionen. Ferner sollen diese neuen katalytischen Systeme mit Mikroverfahrenstechnik, die eine präzise Einstellung der idealen Reaktionsbedingungen ermöglicht,

kombiniert werden, um industrielle Produktionsprozesse zu verbessern. Die Entwicklungsarbeit in dieses Vorhaben wird zu einer mehrzweckfähigen, kompakten, möglichst kostengünstigen Anlageninfrastruktur vom Container-Typ zur Nutzung der neuen und verbesserten Herstellungsverfahren für die Industriepartner führen. Neben diesen technischen Entwicklungen werden Ökobilanzen und Kostenanalysen durchgeführt, um die Wettbewerbsfähigkeit und Nachhaltigkeit der POLYCAT-basierte Prozesse sicherzustellen.

SYNFLOW (fp7, Koordiniert durch RWTH Aachen) steht für "Innovative Synthesis in Continuous-Flow Processes for Sustainable Chemical Production" und zielt darauf ab, neue Methoden und neue Katalysatorsysteme für die chemische Produktion, die kostengünstiger sind und eine geringere Umweltbelastung bewirken, zu entwickeln.

Die Vision von SYNFLOW ist es, einen Paradigmenwechsel von chargenweiser, großvolumiger chemischer Produktion in Richtung hochintegrierter, aber dennoch flexibler Produktion durch katalytische kontinuierliche Herstellverfahren zu bewirken. Um dieses Ziel zu erreichen, verbindet der Ansatz von SYNFLOW das molekulare Verständnis der Synthese und Katalyse mit den Ingenieurwissenschaften im Prozessdesign und Anlagenkonzept und entwickelt diese gemeinsam.

Partner: Industrien, Hochschulen und Institute

Jedes dieser Projekte schuf eine große Anzahl von „Kunden-Lieferanten“-Beziehungen, was Geräte und Stoffströme, aber auch, was Wissenstransfer betrifft. Anhand der Mitarbeit an diesen Projekten lässt sich exemplarisch zeigen, welche Forschungs-, Entwicklungs- und Industriegruppen in Deutschland an der Entwicklung intensivierter Verfahren beteiligt sein können:

Unternehmen der chemischen Großindustrie:

- Große Hersteller von großvolumigen Produkten, beispielsweise Kunststoffen.
- Hersteller von Zwischenprodukten, die anspruchsvolle, beispielsweise stark exotherme, aber effiziente Synthesen industriell anwenden
- Hersteller von Zwischenverbindungen für Pharmazeutika

Anm.: Unternehmen der Europäischen Großindustrie mit Interessen auf dem Gebiet der Prozessintensivierung sind auch in rein industriellen Netzwerken aktiv, beispielsweise EUROPIC (European Process Intensification Centre) mit Sitz in Delft (Holland), und Niederlassungen in Dortmund und Toulouse.

Hersteller von Spezialapparaten der chemischen Prozesstechnik: Hier findet man kleine, mittelgroße und große (bzw. zu großen Firmen gehörende) Unternehmen, (Beispiel in F3: BUSS-SMS-Canzler, Hessen; weiters z.B. ESK, Allgäu)

Hersteller von mikro- und millistrukturierten Apparaten: Hier gibt es bedeutende Kapazitäten in Deutschland. Überwiegend sind das kleine Organisationen, Institute oder Firmen. Einige der Pioniere der Mikrostrukturtechnik sind weiterhin auf diesem Gebiet führend. Zu nennen sind:

- Mikroglas (jetzt Invenios) in Langen (Mikrostrukturapparate aus Glas).
- Fraunhofer-ICT IMM, das neben Apparaten und Dimensionierung von Apparaten auch Prozessdesign, Katalysatorentwicklung etc. anbietet.
- KIT (ehemals IMVT), das die seine ursprünglich für Anwendungen in der Kerntechnik entwickelten hervorragenden Fähigkeiten hochpräziser Materialbearbeitung auf die

Fertigung von mikrostrukturierten Reaktoren zu übertragen und anzuwenden wusste und damit eine Anzahl einzigartiger Apparate schuf.

- BTS, das über seine Tochter Ehrfeld Mikrotechnik BTS Reaktorentwicklungen verwandter Industrien in Kooperationsmodellen vermarktet (Lonza-Mikroreaktor, ART-Reaktor von alfa laval)

Dienstleister im Prozessdesign: Hier findet man ebenfalls kleine, mittelgroße und große Unternehmen, oft aus großen Firmen ausgegliederte Abteilungen, aber auch „public-private-partnership“-Organisationen.

Anbieter von **Modellrechnungen**, von CFD-Berechnungen bis zur mathematischen Prozessmodellierung: Hier gibt es in Deutschland sowohl Hochschulinstitute (u.a. Paderborn, Dortmund) als auch kleine Firmen.

Situation in NRW

Die in Deutschland, selbst in Europa, herausragende Stellung von Nordrhein-Westfalen sei hier kurz erläutert. Eine Übersicht über Unternehmen, Hochschulen, außeruniversitäre Forschung, Chemieparks, Gründerzentren etc. findet man bei ExzellenzNRW, der zentralen Plattform der NRW Landescluster (darin auch CHEMIE.NRW^{vii}), in web-Portalen wie Chemsite^{viii}, die auch, gemeinsam mit Partnern, den chemieatlas.de^{ix} mit Focus auf NRW und Ruhrgebiet herausgeben:

Industrie

Wie der Verband der Chemischen Industrie (VCI) schreibt, [bildet] der Chemie-Standort Nordrhein-Westfalen mit einem Umsatz- und Beschäftigtenanteil von etwa einem Viertel am Bund das Rückgrat der chemischen Industrie Deutschlands. Er zeichnet sich durch eine erstklassige Forschung, seinen besonderen Mix aus einem breiten Mittelstand und zahlreichen international erfolgreichen Großunternehmen [...] aus. Etwa 1.000 Chemie Unternehmen in Nordrhein-Westfalen, haben als Querschnittsindustrie eine wesentliche Bedeutung für viele industrielle Wertschöpfungsketten.[...] Rund 70 Prozent aller von der chemischen Industrie hergestellten Stoffe gehen in die industrielle Weiterverarbeitung. Als zentraler Materiallieferant stößt die chemische Industrie einen hohen Anteil von Innovationen in diesen Wertschöpfungsketten an.

Der VCI sieht es auch als zentrales Ziel, die Innovationsfähigkeit der nordrhein-westfälischen Chemieunternehmen durch eine **wertschöpfungskettenbezogene Vernetzung** mit Kunden- und Abnehmerindustrien zu stärken und dabei auch Hochschulen und wissenschaftliche Einrichtungen einzubeziehen.

Lehre, Forschung:

Nordrhein-Westfalen verfügt über eine Reihe hervorragender Forschungs- und Bildungseinrichtungen auf den Gebieten Chemie – Chemieingenieurwesen – Prozesstechnik. Speziell zu erwähnen sind hier die RWTH Aachen, die RUB (Bochum), TU Dortmund, Essen, FZ Jülich, Uni Köln, MPI in Mülheim a. d. Ruhr, Uni Münster u. a. (siehe auch ref. V-VII)

Die DFG fördert an diesen Einrichtungen auf dem betrachteten Gebiet

9 Schwerpunktprogramme und 22 Sonderforschungsbereiche (Naturwissenschaften), sowie 3 Schwerpunktprogramme und 21 Sonderforschungsbereiche (Ingenieurwissenschaften).

Direkt im Zentrum dieses Themengebietes ist „invite“ angesiedelt: In diesem 50:50 Joint Venture zwischen Bayer Technology Services und der TU Dortmund können Hochschulen und

Industriepartner hier neuartige Technologien noch effizienter entwickeln - und zwar unter realen Industriebedingungen. Auch Studierende profitieren von INVITE durch praxisbezogene Lehrveranstaltungen und Projektarbeit vor Ort.

Eine Einrichtung mit ähnlichen Zielen ist „CAT“, ein Katalysezentrum, das Bayer Technology Services, Bayer Materials Science und die RWTH Aachen in Aachen betreiben. CAT hat ebenfalls das Ziel, multidisziplinäre Forschung, Lehre und Projektarbeit von Naturwissenschaftlern und Ingenieuren unter industrienahen Bedingungen zu fördern.

Interdisziplinarität – richtig verstanden

Eine Analyse der Art und Weise, wie in Europa, Deutschland und auch NRW geforscht und entwickelt wird, zeigt rasch: Das Bild des genialen Einzelforschers, der durch seine Forschungsergebnisse einen wesentlichen Durchbruch auf einem Fachgebiet erreicht, brennende Probleme löst und dadurch der betreffenden Industrie bislang nicht gekannte Möglichkeiten gibt, gehört der Vergangenheit an (Justus von Liebig: Mineräldünger ca.1840; Fleischextrakt ca. 1860). Heute werden nahezu alle wesentlichen grundlegenden Erkenntnisse und Entwicklungen, die zu Technologiesprüngen führen, in multidisziplinären Gruppen vorangetrieben. Dabei ist allerdings ein wesentlicher Punkt zu beachten: findet die Interdisziplinarität auf einer einzelnen Ebene statt, beispielsweise auf der Ebene der Grundlagenforschung oder auf der Ebene des Apparatebaus, oder findet sie entlang einer Entwicklungsordinate von einer Idee bis zu einem Produkt statt? Eine Forschergruppe aus Wissenschaftlern unterschiedlicher Fachdisziplinen, in der man ein neues Material erzeugt, seine Chemie untersucht, unterschiedlichste Methoden zu seiner Charakterisierung anwendet, theoretische Berechnungen zu seiner Stabilität, seiner Eigenschaften und seiner Reaktivität durchführt, kann man „interdisziplinär“ nennen. Sie erarbeiten mit unterschiedlichsten Methoden detaillierte Informationen über dieses Material. Oft zeigen sie „Anwendungsmöglichkeiten“ auf, ohne allerdings den Schritt in Richtung einer gezielten Anwendung – beispielsweise durch Eingehen weiterer gezielter Kooperationen - zu gehen.

Beispiel: Fullereene – 1 Nanometer große Kohlenstoffkugeln – erregten bei ihrer Entdeckung und Herstellung 1985 riesiges Aufsehen. Ihren Entdeckern erbrachten sie 1993 den Nobelpreis. Ihre Stabilität und die Eleganz ihrer Struktur üben große Faszination aus: Sie erschienen in tausenden Publikationen. Überzeugende Anwendung gibt es bislang (30 Jahre später) nur vereinzelt.

Interdisziplinäre Forschung und Entwicklung entlang von Projektkoordinaten oder entlang definierter Wertschöpfungsketten fragt nicht: was könnte ich noch über ein bestimmtes Forschungs-oder Entwicklungsobjekt in Erfahrung bringen bzw. mit welchen Methoden könnte ich mehr darüber lernen, sondern sie fragt:

- Welche Eigenschaften muss eine (für alle Betroffenen, auch für die Öffentlichkeit) akzeptable Lösung eines Problems haben, was können dabei organisatorische, logistische und technische Beiträge sein?
- welche Eigenschaften müssen Systemkomponenten haben, um zur Lösung beitragen zu können?
- Welche Technologien könnten das leisten? In welche Richtung muss ich sie weiter entwickeln?
- Welche Kompetenzen sind dazu erforderlich?
- Wer hat diese Kompetenzen oder hat die besten Voraussetzungen, sie zu entwickeln?

Die Frage an die Beteiligten lautet somit nicht: Was willst du erforschen?, sondern: Zu Lösung welchen Problems willst du beitragen, und was musst du dazu wissen bzw. erforschen?

Ein (willkürlich aus mehreren ausgewähltes) Beispiel einer derartigen interdisziplinären Gruppe existiert am Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik (PVZ) an der TU Braunschweig^x. Ausgehend von der (ungelösten) Aufgabe, auch in Zukunft neue Wirkstoffe bis hin zu individualisierten Arzneimitteln

zu akzeptablen Kosten zur Verfügung zu stellen, formierte sich eine Gruppe mit Kompetenzen entlang eines Forschungs- und Entwicklungskonzeptes für diese Arzneimittel von der Auffindung geeigneter Wirkstoffe bis zur Entwicklung von Produktionsanlagen für den jeweiligen Wirkstoff und seine pharmazeutische Formulierung.

Das erfordert in konkreten Fall, wie PVZ schreibt, „[...] die **interdisziplinäre Zusammenarbeit** von **Pharmazie, Verfahrenstechnik** sowie **Mikrotechnik**. An der TU Braunschweig, die als einzige deutsche Universität die Kombination dieser drei Fachgebiete anbietet, sollen erstmalig für Deutschland die **Kompetenzen dieser Schlüsseldisziplinen im Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik (PVZ)** gebündelt werden. Das PVZ vervollständigt dabei in idealer Weise die bundesweit einmalige Konstellation an universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen.“[...]

Hürden:

Die Mikroreaktionstechnik ist nach wie vor durch Ingenieure dominiert, während die Flow Chemistry in der Synthesechemie beheimatet ist. Verbindendes Element ist die Möglichkeit, neue Prozessfenster zu erschließen. Die Synthesechemie nutzt hierzu Flow Chemistry als Laborwerkzeug, z.B. um ungewöhnliche oder harsche Reaktionsbedingungen zu erreichen, die im Sinne der gewünschten chemischen Umsetzung vorteilhaft sind oder um neue Syntheserouten zu realisieren. Die Ingenieure sehen die Mikroreaktionstechnik und in Erweiterung die Mikroverfahrenstechnik als Werkzeug für die Entwicklung effizienterer Prozesse durch z.B. höheren Stoff- und Wärmetransport zur Prozessintensivierung, Beherrschung schwieriger Prozesse oder Erhöhung der Prozesssicherheit mit dem letztendlichen Ziel der industriellen Anwendung im Produktionsprozess.

Kommentar eines Beteiligten: „Die Motivation der Akteure der Flow Chemistry und die der Mikroverfahrenstechnik sind somit häufig unterschiedlich, das gilt auch für die Denkweise der beiden Communities. Der Austausch zwischen den beiden Feldern ist noch mangelhaft, die Zusammenarbeit muss gestärkt werden, um Dopplungen von Technologieentwicklungen zu vermeiden und die Zusammenarbeit von Chemikern und Ingenieuren zu verbessern.“

Auch in der Mikroverfahrenstechnik selbst kann man eine Trennlinie ausmachen, die im Sinne des idealerweise zu betrachtenden Gesamtprozesses ungünstig ist. Bisherige F&E-Projekte beschränken sich meist auf die Reaktionstechnik, ohne die Auswirkungen für die Aufarbeitung zu berücksichtigen. Hinzu kommt, dass miniaturisierte Apparate für konti-Trennverfahren weitgehend fehlen. Kontinuierliche Prozesse zur Aufarbeitung von (kontinuierlich hergestellten) Reaktionsgemischen stellen in der Mikroverfahrenstechnik ein stark unterentwickeltes Gebiet dar. Die Gesamtprozessbetrachtung fehlt häufig, so dass die entwickelten isolierten Lösungen das mögliche Potential der Prozessperformance nicht ausschöpfen. In gleicher Weise spielt die Produktaufarbeitung in Arbeiten zur Flow Chemistry üblicherweise auch keine Rolle.

Optionen für forschungs- und industriepolitische Impulse

Wie oben ausgeführt, erfordert die Entwicklung kontinuierlicher Verfahren unter Verwendung von Mikroreaktionstechnik stark interdisziplinäres Vorgehen, und die beteiligten Disziplinen sollen einander verstehen und entlang der Projektkoordinate bzw. der Wertschöpfungskette zusammenarbeiten können. Auf Basis dieser Forderungen lassen sich Optionen für forschungs- und industriepolitische Impulse entwickeln:

Gut sichtbare Leitprojekte:

Die öffentliche Sichtbarkeit erfolgreich realisierter industrieller Prozesse ist von großer Bedeutung für die Verbreitung von neuen Technologien. Öffentlich geförderte industrielle Leuchtturm-Projekte wie

F3Factory und Synflow haben eine große Außenwirkung und zeigen gleichzeitig als Ergebnis auch den weiteren Entwicklungsbedarf auf. Hier muss es weitere Fördermaßnahmen geben, auf Europäischer Ebene (FP7 und Horizon2020) ist die Förderung für prozesstechnische Themen zurzeit stärker ausgeprägt als in Deutschland oder den Regionen. „In Deutschland gab es bis ca.2005 Fördermaßnahmen des BMBF zur Mikroverfahrenstechnik, mittlerweile liegt die Technologieförderung in diesem Bereich brach“, formulierte ein Betroffener.

Gezieltes Unterstützen neuer Kunden-Lieferanten-Beziehungen auf dem Gebiet der Entwicklung kontinuierlicher Herstellprozesse:

Auf der Ebene Europäischer Projekte im Bereich der Mikroverfahrenstechnik (s. oben) sind viele „Kunden-Lieferanten“-Beziehungen erkennbar: Sie entsprechen am besten dem Charakter dieser Projekte, präkompetitiv zu sein und gleichzeitig die Anwendbarkeit der Entwicklungsergebnisse zu demonstrieren. Nach dem Ende dieser EU Projekte liegen die entsprechenden Resultate vor. Zusätzlich haben sich über das Projekt hinausreichende Kooperationen gebildet.

Gezielte, thematisch auf diese großen Aktivitäten abgestimmte Parallel- oder Nachfolgeaktivitäten auf nationaler bzw. regionaler Ebene könnten zu einem wesentlichen besseren Aufgreifen und Ausnutzen dieser Ergebnisse und zu einer Festigung und kommerziellen Fortführung von erfolgversprechenden Kooperationen führen. Zu diesem Zwecke müsste sichergestellt werden, dass die Programme auf diesen 3 Ebenen (Europäisch, National, Regional) thematisch gut ineinandergreifen.

Beispielsweise könnten für die Umsetzung von Forschungsentwicklungen in Apparatekonzepte den Apparateherstellern ausreichend Anreize geboten werden. Hierzu müssen sich die großen Prozessbetreiber auf einheitliche Standards einigen, um glaubhaft eine kritische Abnehmer-Masse für neue Komponenten zu bilden. Entsprechende Standardisierungsprojekte unter Einbindung von Apparateherstellern wären sinnvoll.

Für KMU kann eine begrenzte Förderung von Machbarkeitsstudien, z.B. bilateral mit einem Anbieter von Mikroreaktionstechnik-Equipment interessant sein.

Anreize für die Abstimmung der Chemieorganisationen (Verbände) untereinander

Die Kooperationspartner in Entwicklungsprojekten kontinuierlicher Herstellverfahren werden durch verschiedene Chemieorganisationen repräsentiert: Chemiker (GDCh), Ingenieure (DEHEMA), und auf Industrie-Ebene die chemische Industrie (VCI) und die Apparatebauer (VDMA).

Die Organisationen haben wiederholt in gemeinsamer Vorgangsweise Positionen aufeinander abgestimmt und formuliert, beispielsweise hinsichtlich Bildung und Forschung. Sie können auch bei der verstärkten Integration, etwa von Aktivitäten auf dem Gebiet der Chemie, Prozesstechnik und des Apparatebaus eine wichtige Rolle spielen.

Politische Impulse und Unterstützung für eine verstärkte Abstimmung der Vielzahl an unterschiedlichen Aktivitäten der Verbände könnten hier dazu führen, dass gezielt das multidisziplinäre Entwickeln nachhaltiger kontinuierlicher Prozesse gefördert wird. Ein Beteiligter formulierte es so: „Es gibt genug. Mehr Koordination der Aktivitäten der Verbände durch politische Anreize wäre möglich.“

Ein Beispiel: Sowohl bei der GDCh als auch beim VCI ist man sich der eminenten Bedeutung der kontinuierlichen Kommunikation mit der Öffentlichkeit bewusst, und beide Organisationen haben **unabhängige** Programme, diese gezielt zu führen und zu fördern. Diese Programme haben höhere Technologieakzeptanz im öffentlichen Diskurs zum Ziel: Neben vielen Stimmen, die warnen, müssen auch diejenigen gehört werden, die darauf hinweisen, welche aktuellen Probleme tatsächlich durch das Zusammenspiel neuester Technologien gelöst werden. Diese Kommunikation technischen

Fortschrittes wird oft deshalb nicht ausreichend wirksam, weil sie jeweils Neuerungen in einer einzelnen Fachdisziplin zum Inhalt hat, und die Einordnung der Bedeutung der Neuerung nur einem relativ kleinen Publikum unmittelbar möglich ist.

Ausbildung von Chemikern und Ingenieuren

Alle an der Entwicklung von kontinuierlichen Herstellverfahren Beteiligten (Hochschulen, Institute, große und kleine Unternehmen) sind sich einig: die gegenwärtige Ausbildung an Hochschulen unterstützt und lehrt das multidisziplinäre Arbeiten entlang von Projektkoordinaten nicht in ausreichendem Maße.

Es gibt in der industriellen Prozessentwicklung noch immer eine problematische Schnittstelle zwischen Chemikern, die das Produkt/die Rezeptur entwickeln (meist klassisch im Batch) und Ingenieuren, die den gesamten Prozess entwickeln. Die Ausbildung muss der Interaktion zwischen Chemikern und Ingenieuren stärker Rechnung tragen. Kontinuierliche Verfahren müssen in der Chemiker-Ausbildung verankert werden, z.B. durch entsprechende Infrastruktur und apparative Möglichkeiten in den Grundpraktika für organische Chemie, mikrostrukturierte Apparate als Werkzeuge im Labor sollten auch in Ausbildungsberufen Bestandteil werden.

Der mittlerweile riesige Körper an chemischer und verfahrenstechnischer Literatur zeigt das deutlich: die überwiegende Mehrzahl der Artikel beschreibt entweder moderne Chemie (Homogenkatalyse; Kupplungsreaktionen) in konventionellen Apparaten oder konventionelle Chemie in high-tech-Apparaten. Moderne Chemie und ihre vorteilhafte Anwendung in high-tech-Apparaten wird selten beschrieben. Erst in letzter Zeit werden unter dem Schlagwort „novel process windows“ anspruchsvolle chemische Umsetzungen in Spezialapparaten bearbeitet.

Die anhand der Kommunikation erläuterte thematische Isolation spiegelt sich in der Institutsstruktur vieler Hochschulen wider. Hier könnten durch Schaffung neuer oder Schwerpunktsetzung bestehender Lehrstühle Akzente in Richtung integrierter Ausbildung entlang von Projektkoordinaten und letztlich entlang von Wertschöpfungsketten gesetzt werden bzw. die Kommunikation der daran beteiligten Disziplinen intensiviert werden.

Eine Maßnahme könnte das verstärkte Anbieten gemischter Studiengänge sein. Gegenwärtig gibt es in NRW^{xi}:

- 6 Studiengänge für Chemieingenieurwesen, einer davon wird mit Wirtschaftsingenieurwesen kombiniert angeboten (FH Münster, Campus Steinfurt).
- 59 Studiengänge für Chemie-allgemein, davon werden 8 mit anderen Fachgebieten (Pädagogik, Materialwissenschaften, Pharmazie, Biologie etc.) angeboten.

Die Technische Chemie kann eine wichtige Brückenfunktion einnehmen, weil in diesem Studiengang Wissen aus Chemie und Ingenieurwissenschaften vermittelt wird. Im gerade neu herausgegebenen Lehrprofil „Technische Chemie“ wird daher auch die Mikroreaktionstechnik adressiert.

In den Fällen, in denen Hochschulinstitute an erfolgreichen multidisziplinären Projekten beteiligt sind oder waren, ist auch durch eine Hochschule, die sich als lernende Organisation begreift, die Sammlung, der Einsatz und die gezielte Weitergabe des dabei erworbenen (prozeduralen) Wissens eminent wichtig.

Hochschule und Industrie

Wesentliches Ausbildungsziel an den Hochschulen muss es auch sein, die Studenten für die Themenstellungen, Arbeitsweisen und Kompetenzen, die sie im industriellen Umfeld erwarten, zu sensibilisieren. Hier könnten eine verbesserte Sichtbarkeit der Industrie bzw. klare Signale der

Industrie an die Hochschule helfen. Die Hochschule ihrerseits muss bereit sein, entsprechende Angebote aufzugreifen.

Beispiele für einen Schulterschluss zwischen Industrie und Hochschule auf dem betrachteten Gebiet sind vorhanden (s. „invite“); eine Schulung im industrierelevanten Umfeld an Aufgaben entlang von Projektkoordinaten ist verstärkt anzubieten. Das kann beispielsweise in Form von Industriepraktika geschehen.

Über Praktika, Master- und Doktorarbeiten in der Industrie hinaus bieten industriell geführte Verbundprojekte gute Möglichkeiten zu Internships (Beispiel: Niederlande) und zur wissenschaftlichen Arbeit an industriellen Fragestellungen. Gemeinschaftslabors wie das CAT Catalytic Center in Aachen (RWTH Aachen University, Bayer Materials Science und Bayer Technology Services bieten ebenfalls exzellente Möglichkeiten in der studentischen Ausbildung.

Förderungen könnten gezielt Maßnahmen betreffen,

- die es den Hochschulen erleichtern, in Kooperation mit der Industrie aktuelle Themen auf dem Gebiet der Prozessintensivierung zu bearbeiten (beispielsweise Anschaffung bestimmter Apparate).
- Die gezielt das gegenseitige Verstehen der jeweiligen Themen fördern („Techniker in Syntheselabor“; „Chemiker in der Produktionsanlage“).

Thesen

1. Kontinuierliche Prozesse in kleinstrukturierten Anlagen stellen eine mögliche Lösung für Probleme auf folgenden Gebieten dar:
 - Verarbeitung nachwachsender Rohstoffe in dezentralen, modularen Anlagen
 - Ressourcenschonende Prozesse bei extremen Bedingungen unter Verwendung hochreaktiver Zwischenstufen.
 - Leistbare, individualisierte Medikamente
2. Erfolgreiche Prozessentwicklungen auf diesem Gebiet sind das Resultat multidisziplinärer Bündelung von Kompetenzen entlang des jeweiligen Projektablaufes.
3. Die in EU-Projekten kurzzeitige Bündelung muss in national und regional geförderten Projekten weitergeführt werden, um dauerhaft wirksam werden zu können.
4. Dazu ist auch die Abstimmung der Chemieorganisationen (Verbände) untereinander hilfreich.
5. Das interdisziplinäre Arbeiten braucht Akzente in Richtung integrierter Ausbildung an den Hochschulen entlang von Projektkoordinaten und die intensive Kommunikation der daran beteiligten Disziplinen.
6. Dies wird auch durch verstärktes Anbieten gemischter Studiengänge und durch verstärkte Präsenz der Industrie an den Hochschulen und entsprechende Angebote in der studentischen Ausbildung gefördert.

Literatur

-
- ⁱ A.I. Stankiewicz and J.A. Moulijn (Editors), 2004, Re-Engineering the chemical processing plant: Process Intensification, Marcel Dekker, New York, USA.
- ⁱⁱ D.M. Roberge et al., *Chem. Eng. Technol.* **2005**, 28(3), 318.
- ⁱⁱⁱ C. Jiménez González et al., *Org. Proc. Res. Dev.* **2011**, 15(4), 900.
- ^{iv} <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswersonCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM071836>
- ^v *Org. Proc. Res. Dev.* **2013**, 17 (12), 1472–1478.
- ^{vi} Siehe <http://www.efce.info/Mission+Statement-p-111686.html>
- ^{vii} <http://www.exzellenz.nrw.de/clusterinfo/landescluster/chemie/>
- ^{viii} Siehe z.B. <http://www.chemsite.de/chemsite/index.php>
- ^{ix} Siehe z.B. <http://www.chemieatlas.de/>
- ^x Siehe <https://www.tu-braunschweig.de/forschung/zentren/pvz>
- ^{xi} Siehe http://www.studieren-studium.com/studium/studieren/Chemie_allgemein-Nordrhein+Westfalen/3