Der molekulare Fingerabdruck

Wie Endress+Hauser sein Angebot an hochentwickelten optischen Mess- und Analysesystemen kontinuierlich erweitert am Beispiel der faszinierenden Raman-Spektroskopie und ihrer Potenziale vom Labor bis in den Produktionsprozess

Die Laboranalyse entwickelt sich sukzessive in Richtung Prozessanalyse weiter – ein Trend, den der Anbieter von Mess- und Automatisierungslösungen Endress+Hauser frühzeitig aufgegriffen hat und kontinuierlich vorantreibt. Die Prozessanalyse liefert mit Hilfe verschiedener physikalischer und chemischer Messprinzipien Informationen über Stoffeigenschaften direkt aus verfahrenstechnischen Prozessen heraus. Besonders im Aufwind sind dabei optische Methoden wie die Absorptionsspektroskopie mit abstimmbaren Laserdioden und vor allem die noch relativ junge Raman-Spektroskopie, mit der sich chemische Zusammensetzungen und damit Materialeigenschaften unterschiedlichster Medien berührungslos bestimmen lassen. Zu Jahresbeginn 2022 hat Endress+Hauser seine Kompetenzen auf dem Gebiet der laserbasierten Messtechnik neu formiert und stärkt damit seinen strategischen Fokus auf Labor- und Prozessanalytik, um Kunden künftig noch besser bei analytischen Aufgabenstellungen zu unterstützen.

Bereits vor rund zehn Jahren akquirierte Endress+Hauser die beiden US-Unternehmen SpectraSensors sowie Kaiser Optical Systems und holte sich damit die optischen Analysetechnologien der beiden Hersteller an Bord. SpectraSensors hat sich auf die Absorptionsspektroskopie mittels abstimmbarer Laserdioden (TDLAS) spezialisiert, Kaiser Optical Systems gilt als ein weltweit führender Anbieter von Raman-Spektroskopie. Zu Jahresbeginn 2022 wurden die Kompetenzen auf dem Gebiet der laserbasierten Analysetechnik im neu formierten Unternehmen Endress+Hauser Optical Analysis mit ca. 200 Mitarbeitenden gebündelt. Der Sitz des Kompetenzzentrums befindet sich in Michigan/USA. Dort werden auch die Raman-spektroskopischen Instrumente entwickelt und hergestellt. Die Produktion der TDLAS-Analysatoren erfolgt weiterhin in Kalifornien. Gemeinsam mit Endress+Hauser Liquid Analysis und dem Tochterunternehmen Analytik Jena forciert Endress+Hauser Optical Analysis die Analysestrategie der Firmengruppe. Endress+Hauser setzt seit geraumer Zeit einen strategischen Schwerpunkt auf Prozess- und Laboranalyse. Der Erfolg in Schlüsselmärkten bestätigt diesen Ansatz: Die Firmengruppe erzielt mittlerweile fast ein Viertel ihres Umsatzes mit Analysetechnik. Mit den laserbasierten Messtechnologien komplettiert der Anbieter nun sein Portfolio um weitere moderne Analyseverfahren. Kunden in der Prozessindustrie können nun im Produkt- und Prozessentwicklung, in der Qualitätskontrolle und im Produktionsprozess auf die Technologien zurückgreifen.

Prozessanalyse-Lösungen in Echtzeit

Laserbasierte Messtechnologien wie die Raman-Spektroskopie und TDLAS gewinnen gegenüber alternativen Methoden wie der Gaschromatographie oder der Massenspektrometrie immer mehr an Bedeutung. Ohne bewegende Teile und mit einer deutlich geringeren Zahl an erforderlichen Probenahmen sind die verwendeten Prozessanalysatoren einfacher zu handhaben und sie liefern innerhalb von Sekunden hochgenaue Ergebnisse. Die automatisierte Messung kritischer Parameter ermöglicht eine intelligentere Steuerung sich schnell ändernder Prozesse in Echtzeit, ohne dass das Bedienpersonal etwa gefährlichen Chemikalien ausgesetzt ist. Mit der TDLAS-Technologie lassen sich kleinste Konzentrationen von Gasen zuverlässig messen – eine Aufgabe, die beispielsweise der „J22-Gas-Analysator“ als erster Vertreter der neuen TDLAS-Geräteplattform von Endress+Hauser mit Bravour meistert. Zudem investiert der Hersteller laufend in die Weiterentwicklung der Raman-Spektroskopie für neue Anwendungen. Die Raman-Analysatoren untersuchen Flüssigkeiten, Gase und Feststoffe auf ihre Zusammensetzung und Materialeigenschaften und ermöglichen eine Messung der Produkteigenschaften in Echtzeit. Die Raman-Analysegeräte und -sonden kommen in der Life Sciences Industrie, der Lebensmittel- und Getränkeindustrie, der Chemie und in der Öl- und Gasindustrie zum Einsatz. Die Geräte können dabei kundenspezifisch konfiguriert werden und bieten eine zuverlässige chemische Analyse in Labor- und Prozessumgebungen.

Moleküle in Schwingung zeigen einzigartigen „Fingerabdruck“

Die Raman-Technologie (benannt nach dem indischen Physiker und Nobelpreisträger Chandrasekhara Venkata Raman) ist ein optisches Messverfahren. Es misst chemische Zusammensetzungen durch Anregung einer Probe mit sichtbarem Licht oder Licht im nahen Infrarotbereich. Die angeregte Verbindung behält beim Übergang aus dem angeregten Zustand zurück in den Grundzustand eine kleine Menge der Energie des Photons zurück. Durch die Energieübertragung kommt es zu einer Verschiebung (Shift) einer geringen Menge des Lichts (Raman-Shift). Die rückgestreuten Lichtquanten werden mittels eines CCD-Detektors erfasst und durch Trennung des Raman-Lichts gefiltert. Die Darstellung dieser Übergänge in einem Spektraldiagramm macht es möglich, Änderungen in der Wellenlänge des gestreuten Lichts zu erkennen, die für die Molekülschwingungen der jeweiligen chemischen Verbindungen charakteristisch sind. Die Raman-Spektroskopie erzeugt also einen „molekularen Fingerabdruck“, mit dem sich einzelne chemische Substanzen nachweisen, quantifizieren und überwachen lassen. Die fortschrittliche Analysetechnik nutzt die Stärke der Raman-Spektroskopie zur Durchführung chemischer Echtzeitmessungen in jeder Umgebung, ohne dass die ursprüngliche Probe extrahiert, aufbereitet oder zerstört werden muss.

Die Komponenten eines Raman-Analysesystems

Ein Raman-System besteht aus vier Elementen: Analysegerät, Sonden, Software und Datenanalyse. Das Analysegerät ist das Herzstück des Systems und umfasst den Laser, das Spektrometer und eine integrierte Steuerung. Die Sonden sind sozusagen die „Fenster“ zum Prozess. Die Software steuert die Datenerzeugung – die Rohdaten werden von der Datenanalysekomponente in aussagekräftige Informationen übersetzt. Die Analysesysteme der Rxn-Produktpalette sind in der Lage, Chemikalien und Zusammensetzungen mit hoher Genauigkeit zu analysieren. Die Analysen erfolgen in-situ und in Echtzeit, wie es der Prozess benötigt. Außerdem sind die Lösungen hochgradig skalierbar und können an Produktionsumgebungen angepasst werden.

Anwendungsbeispiel Biopharmazie

In der Biopharmazie wurde die Raman-Spektroskopie zunächst in wissenschaftlichen Laboren eingesetzt. Wissenschaftler beobachteten mit Raman-Geräten Kristallisationsprozesse und Endpunkte von Reaktionsprozessen. Mit der Zeit hat sich die Technologie weiterentwickelt, die Bedienoberflächen gestalteten sich benutzerfreundlicher und industrielle Anwendungen wurden möglich. Zur Entwicklung makromolekularer Therapeutika gehört die spezifische Anpassung der proteinerzeugenden Maschinerie in lebenden Wirtszellen. Vorrangiges Ziel sind monoklonale Antikörper (mAK), die in Säugetier-Zellen produziert werden, aber es können auch andere Molekülarten in Frage kommen. Makromolekulare Biopharmazeutika zielen auf bestimmte Bevölkerungsgruppen und werden meist zur Behandlung spezieller Krankheiten eingesetzt. Biopharmazeutische Herstellungsprozesse sind komplex und zeitaufwändig. Viele der immanenten Herausforderungen kann die Raman-Spektroskopie allerdings überwinden. Raman-Analysatoren machen Inline- und Echtzeit-Messungen möglich und damit den Weg frei für PAT und die Anwendung von QbD-Prinzipien. Die Skalierbarkeit von Raman-Lösungen erleichtert es den Herstellern von Biopharmazeutika, ihre Produkte vom Laborstadium bis zum Herstellungsprozess schneller zu entwickeln und die Qualitätskontrolle ihrer Produkte zu verbessern. Hier orientiert sich die Weiterentwicklung der Raman-Spektroskopie eng an den Erfordernissen des biopharmazeutischen Marktes. Biopharmazeutische Unternehmen benötigen beispielsweise Raman-Systeme, die gezielt für einen reibungslosen Übergang von Laborbedingungen in verfahrenstechnische Anlagen entwickelt wurden. Diese Fähigkeiten sind bereits in den biotechnischen Produktportfolios von Endress+Hauser verfügbar. Somit ist es wahrscheinlich anzusehen, dass Raman-Spektroskopie zukünftig vermehrt in biotechnischen Messverfahren zum Einsatz kommt. Denn die Technologie ist eine feste Größe in der Biopharmazie geworden und könnte auch in Downstream-Prozessen und anderen Anwendungen breiter eingesetzt werden.

Anwendungsbeispiel Emulsionspolymerisationen

Die Emulsionspolymerisation ist ein wichtiges Verfahren für die Herstellung von polymeren Werkstoffen wie Farben, Klebstoffe und synthetische Kautschuke. Die Reaktion wird in einer wässrigen Umgebung durchgeführt, in der die Monomere mit einem geeigneten Tensid oder Emulgator in einer Phase gehalten werden. Die Polymerisation verläuft als klassische Doppelbindungs-Additionsreaktion, die über einen radikalischen Mechanismus ausgelöst wird. Werden mehrere Monomere eingesetzt, ist es wichtig, die Verbrauchsrate der einzelne Monomere oder die relativen Verbrauchsrate der Copolymere verfolgen zu können. Sind mehrere Monomere vorhanden, muss zudem gewährleistet werden, dass die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten mit der Entstehung des gewünschten Produkts zusammenpassen. Eine weitere Anforderung betrifft den Nachweis von Restmonomer über nicht reagierte Doppelbindungen. Hier eignet sich die Raman-Spektroskopie ideal zur Überwachung der Reaktion, weil sie für die Messung spezifischer Doppelbindungen sensitiv ist und nicht durch die wässrige Phase beeinträchtigt wird. Bei Untersuchungen mit Reaktoren aus Glas kann die Reaktion außerdem von außen, d. h. durch die Reaktorwand hindurch, beobachtet werden.

Anwendungsbeispiel Semi-Batch-Polymerisation

Polymerisationen werden häufig im Semi-Batch-Verfahren durchgeführt, da dieses die Möglichkeit bietet, die Zusammensetzung des Produkts präzise zu steuern. Damit werden Hochleistungsmaterialien mit fein justierbaren, anwendungsspezifischen Eigenschaften hergestellt. Eine Schwierigkeit bei Semi-Batch-Verfahren besteht darin, dass sich die Konzentration der Reaktionspartner sowohl relativ als auch absolut ständig ändert. Ohne Kontrolle können diese Konzentrationsänderungen leicht zu unerwünschten Eigenschaften des Produkts führen. Daher erfordert diese Art der Reaktionsführung die kontinuierliche Echtzeit-Überwachung der Konzentration der Reaktionspartner. Eine bloße Zugabe der Reaktionspartner im richtigen Verhältnis reicht nicht aus. In einem konkreten Anwendungsfall kommt ein Raman-Analysator von Endress+Hauser zum Einsatz, um eine Nahinfrarotstrahlung von 785 nm sowohl auszusenden als auch zu erfassen. Die Analyse erfolgt mit Hilfe einer berührungslosen Optik durch ein druck- und temperaturbeständiges Saphirfenster in der Reaktorwand. Jede Messung bestand aus einer 60-sekündigen Beleuchtung des Reaktorinneren mit einer Laserstrahlung von 125 mW, gefolgt von einer 20-sekündigen Pause. Fünf bis sieben Datenpunkte jedes Monomers wurden verwendet, um quantitative Raman-Daten für die Echtzeit-Prozesssteuerung zu generieren. Die Raman-Spektroskopie erweist sich dabei als eine einfache, genaue und effektive Methode der Prozessanalyse für die Echtzeitüberwachung und -steuerung einer Polymerisation im Teilfließbetrieb. Die Raman-Daten werden hierbei für die Regelung des Prozesses in Echtzeit verwendet, um ideale Prozessbedingungen in einem geschlossenen Reaktionssystem zu gewährleisten. So wird über die verschiedenen Chargen eine konstante Produktqualität und damit eine gleichbleibende Qualität hochempfindlicher Hochleistungsmaterialien erzielt.

Fazit

Die Raman-Spektroskopie bietet ebenso wie die TDLAS-Technologie aus Sicht von Endress+Hauser noch enorme Wachstumspotenziale für die Prozessanalytik. Raman-Analysegeräte liefern verlässliche und präzise Messdaten, um kritische Vorgänge kontinuierlich zu überwachen und deren Effizienz zu steigern. Die Systeme sind in der Lage, Chemikalien und Zusammensetzungen mit hoher Genauigkeit zu analysieren und liefern Echtzeit- und In-situ-Daten, die im Labor und im Prozess benötigt werden. Darüber hinaus können sie durch ihre einfache Skalierbarkeit um an jede Produktionsumgebung angepasst werden. Durch die Bündelung der Kompetenzen auf dem Gebiet der laserbasierten Analysetechnik innerhalb der Endress+Hauser Gruppe kann der Anbieter von Mess- und Automatisierungslösungen für Prozess und Labor die Anforderungen der Anwender noch besser lösen. Ein weiteres Ziel von Endress+Hauser ist es, die Raman-Spektroskopie und TDLAS mit anderen Technologien wie beispielsweise UV-VIS und NIR zu kombinieren. Somit steckt in den modernen Analysefahren noch viel Potential. *(TR)*

*INFOLINK: www.de.endress.com*

*Bilder:*

*EH\_biopharma\_1.jpg*

Moderne Prozessanalysesystem von Endress+Hauser liefern mit Hilfe verschiedener physikalischer und chemischer Messprinzipien Informationen über Stoffeigenschaften direkt aus verfahrenstechnischen Prozessen heraus.

*EH\_biopharma\_2.jpg*

Die Raman-Spektroskopie im Einsatz zur Inline-Überwachung von Stoffwechselprodukten während eines Fermentationsprozesses.

Zitat Antonella Colucci: „Mit den laserbasierten Messtechnologien stellen wir ein integriertes Produktportfolio für moderne Analyseverfahren bereit, das industrielle Kunden von der Produkt- und Prozessentwicklung über die Qualitätskontrolle bis zum Produktionsprozess begleitet.“

Antonella Colucci, Product Manager Analyse, Endress+Hauser Deutschland, Weil am Rhein

*EH\_Rxn5\_process\_analyzer.jpg*

Der »Raman-Rxn5« von Endress+Hauser ist ein schlüsselfertiger Prozessanalysator für quantitative Messungen der chemischen Zusammensetzung in Echtzeit.

*EH\_biopharma\_3.jpg ODER EH\_biopharma\_4.jpg*

Raman-Analysegeräte und -Sonden kommen in der Life-Sciences-, Lebensmittel- & Getränke-, Chemie- sowie der Öl- & Gasindustrie zum Einsatz.

*Fotos: Endress+Hauser, Adobe Stock;*