



Martin Schoenitz (Autor)

## **Kontinuierliche Kristallisation von Lipidnanopartikeln in mikrostrukturierten Apparaten**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7432>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# 1 Motivation und Ziele der Arbeit

Die Mikroverfahrenstechnik bezeichnet die Integration von miniaturisierten Apparaten mit prozessbestimmenden Abmessungen von weniger als einen Millimeter. Der Einsatz mikrostrukturierter Komponenten erweist sich dabei für viele Verfahren als vorteilhaft, sodass eine Marktprognose für mikrostrukturierte Apparate bis zum Jahre 2020 positiv ausfällt, siehe Abb. 1. Wird diese Marktprognose nach dem „*Diffusionsmodell für Innovationen*“ von Rogers aufgeteilt, so ergeben sich drei Phasen [Rogers, 1995]: Firmen wie BASF und DuPont traten als risikobereite „*Early Adopters*“ auf und zeigten, dass die Mikroverfahrenstechnik für ausgewählte Produkte vorteilhaft eingesetzt werden kann [Kockmann, 2005]. Die positiven Beispiele waren dabei auf Fluide ohne partikuläre Bestandteile beschränkt, also auf Reaktionen oder Verfahren, welche sich zunächst wenig problematisch für eine Umsetzung in mikrostrukturierten Apparaten zeigten. Diese ersten Erfahrungen mit der Mikroverfahrenstechnik beeinflussten die „*Early Majority*“ positiv bei der Entscheidungsfindung bezüglich der Nutzung von mikrostrukturierten Apparaten, sodass zwischen 2011 und 2016 von einem Anstieg des Umsatzes mit mikrostrukturierten Apparaten ausgegangen werden kann. Die Mikroverfahrenstechnik als Innovation wird in Folge dessen von dem „*Mainstream*“ oder der „*Late Majority*“ aufgegriffen, wodurch ab 2016 ein exponentieller Anstieg prognostiziert wird.

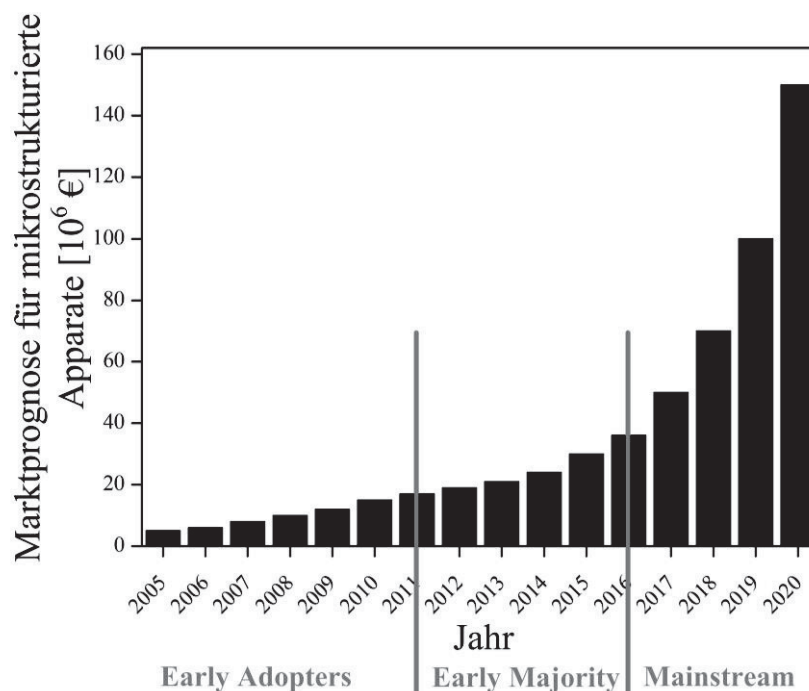


Abb. 1: Marktprognose für mikrostrukturierte Apparate bis zum Jahre 2020 [Körsten, 2009]



Den durch die Prozessintensivierung erlangten Vorteilen, welche zu diesem exponentiellen Anstieg der Marktprognose führen, stehen allerdings auch Hemmnisse seitens der Industrie gegenüber.

Erstens sind erzielbare Kapazitäten, welche direkt von den mit der Mikroverfahrenstechnik einhergehenden hohen Druckverlusten abhängen, trotz geeigneter Scale-Up-Möglichkeiten deutlich geringer ( $< 100 \text{ t a}^{-1}$ ) als größtenteils in der chemischen Industrie üblich. Dadurch eignet sich die Anwendung der Mikroverfahrenstechnik hauptsächlich für Spezialitäten der Industrie oder Produkte der pharmazeutischen Industrie.

Zweitens stellen mikrostrukturierte Apparate oftmals hoch spezialisierte Lösungen für einen spezifischen Anwendungsfall dar. Eine Toolbox von kommerziell erhältlichen mikrostrukturierten Apparaten, welche durch den Anwender selbst für den jeweiligen, spezifischen Anwendungsfall angepasst werden könnten, existiert nicht. Die Folge sind hohe Einzelkosten für mikrostrukturierte Apparate. Dies lässt die Investitionsentscheidung vor allem bei einem Vergleich mit existierenden Makroanlagen, wie es bei einer Verfahrensüberführung von makrobatch zu mikrokonti der Fall ist, oft nachteilig für die Mikroverfahrenstechnik ausfallen lässt [Grundemann, 2012b].

Drittens wurde als größtes Hindernis für die breite industrielle Anwendung der Mikroverfahrenstechnik häufig die Anfälligkeit von mikrostrukturierten Apparaten für Fouling und Verblockungen bei dem Führen von partikulären Strömungen identifiziert. Verdeutlicht wird die industrielle Zurückhaltung gegenüber mikrostrukturierten Apparaten zum Prozessieren von partikulären Strömungen durch eine Studie der Lonza AG: Roberge et al. prüften das Produktportfolio der Lonza AG, welches auf 84 Reaktionen heruntergebrochen werden kann, bezüglich einer Umsetzung in mikroverfahrenstechnischen Anlagen. Dabei fielen ohne weitere Untersuchungen 20 % der Reaktionen direkt aus der Studie, da diese mindestens einen mit Partikeln beladenen Fluidstrom aufwiesen [Roberge, 2009]. Als Gründe für die Zurückhaltung bezüglich Mikroapparaten in Verbindung mit partikelbeladenen Strömen geben Hartman und Hessel et al. an, dass Fouling in mikrostrukturierten Apparaten in allen Prozessentwicklungsstufen generell zu wenig Beachtung findet. Dies führt dazu, dass Fouling als größte Herausforderung und somit auch größte Barriere zum industriellen Betreiben von Mikrosystemen angesehen wird [Hartman, 2012; Hessel, 2004].

---

Grundlagenorientierte Untersuchungen, welche Fouling in Mikrodimensionen thematisieren, wurden nur sehr vereinzelt durchgeführt. Oft widmen sich entsprechende Untersuchungen der Lösung eines sehr spezifischen Problems, allgemein ableitbare Aussagen sind schwierig [Schoenitz, 2015b]. Als Daumenregel für die Dimensionierung von Mikrostrukturen innerhalb der Apparate lässt sich „nur so klein wie nötig und vorteilhaft, nicht so klein wie möglich“ ableiten [Kockmann, 2006]. Etwas genauer werden Wiles und Watts, welche auf Grundlagen von experimentellen Untersuchungen angeben, dass Verblockungen durch Partikel vermehrt dann auftreten, wenn die Partikelgröße 10 % der kleinsten Dimension des Systems überschreitet [Wiles, 2011].

Besonders aus dem zuletzt genannten Hemmnis resultiert der anvisierte Erkenntnisgewinn dieser Arbeit: Die Anwendbarkeit der Mikroverfahrenstechnik soll auch für partikelbeladene Stoffsysteme gezeigt werden. Als Modellsystem dient die Schmelzkristallisation von Lipidnanopartikeln (LNP), welche in der pharmazeutischen Industrie als Wirkstoffträgersysteme zum Einsatz kommen. Diese treten in verschiedenen polymorphen Kristallformen auf, was bei der batchweisen Herstellung häufig zu einem Produktgemisch der verschiedenen polymorphen Kristallformen führt.

Die Verfahrensauslegung der kontinuierlichen Kristallisation von LNP und der Polymorphie-Einstellung in mikrostrukturierten Apparaten soll die Beherrschbarkeit von partikulären Stoffsystemen in mikrostrukturierten Apparaten zeigen. Dabei auftretende Foulingscheinungen und Herausforderungen bezüglich der Reinigbarkeit des eingesetzten Mikrowärmeübertragers werden charakterisiert und deren Unterschiede und Gemeinsamkeiten dem Wissen aus Makrodimensionen gegenübergestellt. Ziel dabei ist das Verstehen, Beherrschen und Beseitigen von etwaigem Fouling in dem Mikrowärmeübertrager, um die Prozessschritte der Kristallisation und nachgeschalteter Polymorphie-Einstellung kontinuierlich realisieren zu können.

Die Gliederung der Arbeit folgt dabei den Schritten der Verfahrensauslegung: Realisierung der kontinuierlichen Kristallisation und Polymorphie-Einstellung, Fouling-Charakterisierung und Auslegung von Reinigungsstrategien. Zum Verständnis erforderliche theoretische Grundlagen und Details zu den experimentellen Aufbauten werden jeweils in den Unterkapiteln gegeben.

## 2 Prozessentwicklung mit Hilfe der Mikroverfahrenstechnik

Die Verbindung der eigenständigen Disziplinen der Verfahrenstechnik und der Mikrotechnik, welche sowohl ingenieur- als auch naturwissenschaftliche Aspekte enthalten und somit physikalische, chemische und biologische Betrachtungsweisen mit der Ingenieurskunst verbinden, führt zu der Mikroverfahrenstechnik [Kockmann, 2008]. Grundlagen dieser noch jungen Disziplin und deren Anwendung und Möglichkeiten für die Verfahrensentwicklung werden im Folgenden erläutert.

Vor dem Hintergrund von weltweitem Wettbewerbsdruck und zunehmenden ökologischen Betrachtungen wird die Prozessintensivierung zu einem immer wichtigeren Forschungszweig in der chemischen Industrie. Diese verfolgt das Ziel, Prozesse ökonomischer, z.B. durch das Erzielen gesteigerter Ausbeuten, aber auch ökologischer, z.B. durch den Einsatz moderner Prozesstechnologien, zu gestalten. Oft sind beide Faktoren eng verknüpft, wenn sich beispielsweise die Ressourceneffizienz eines Prozesses verbessern lässt. Prominentes und frühes Beispiel ist die Reaktivdestillation, welche mit dem Ziel der Prozessintensivierung ab 1980 großtechnisch zum Einsatz kommt [Harmsen, 2007; Buchholz, 2010].

In der Europäischen Roadmap für Prozessintensivierung wird diese durch einen „*paradigm shift*“ im Verfahrens- und Apparatedesign, also einen Wandel von grundlegenden Rahmenbedingungen, beschrieben [Stankiewicz, 2007]. Der steigende Wettbewerbsdruck, sowohl durch nicht-europäische Produzenten als auch durch innerpolitische Neuerungen, wie z.B. der Einführung von CO<sub>2</sub>-Zertifikaten, führte dazu, dass in Europa ansässige Firmen der chemischen Industrie, wie z.B. BASF, Bayer, Sanofi und Shell, eine gemeinsame Industriepattform für die Erforschung von Prozessintensivierungstechnologien gegründet haben [EUROPIC, 2014]. Neben den weit verbreiteten Technologien zu Prozessintensivierung, z.B. strukturierte Katalysatoren und Packungen, alternative Formen und Transportwege für Energie und hybride Verfahrensstufen, kann auch die Mikroverfahrenstechnik einen wichtigen Beitrag für die geforderte Prozessintensivierung leisten.

Durch die Anwendung der Mikroverfahrenstechnik werden die prozessrelevanten Dimensionen auf weniger als einen Millimeter verringert und das Oberfläche-zu-Volumen-

---

Verhältniss dadurch deutlich erhöht. Dadurch wird nicht nur die Länge bzw. der interne Anlageninhalt von entsprechenden Apparaten reduziert, sondern auch die Effektivität dieser Apparate deutlich gesteigert [Kockmann, 2008]. Die aus der Miniaturisierung resultierenden kurzen Transportwege für den Wärme- und Stofftransport können sich auf eine Vielzahl von Anwendungen positiv auswirken. Des Weiteren erlauben Mikroreaktoren, welche häufig im Platten-Design realisiert sind, die Integration von mehreren Verfahrensfunktionen in einer Platte: Mischstrecken können sich mit Verweilzeit-Funktionen und Bereichen zur Wärmeübertragung abwechseln oder sogar ineinander integriert vorliegen [Roberge, 2008].

Für sensitive Produkte ist der Einsatz mikrostrukturierter Apparate besonders vorteilhaft, da sich hier im Vergleich zu der Makroverfahrenstechnik deutlich reduzierte Verweilzeiten und niedrigere Scherbeanspruchungen ergeben, welche aus den üblicherweise vorliegenden laminaren Strömungsbedingungen resultieren. Des Weiteren kann durch die dabei zum Einsatz kommende Prozessintensivierung eine deutliche Reduktion von Abfallströmen realisiert werden [Grundemann, 2012a].

Roberge et al. beschreiben die Verfahrensentwicklung in ihren frühen Anfängen als „industry of waste“, da Verfahrenswege so gewählt werden mussten, dass diese sicher, hoch verdünnt und skalierbar waren. Dies kann durch eine kontinuierliche Prozessführung in Mikroreaktoren revolutioniert werden [Roberge, 2009]. Vor allem Reaktionen, welche sehr schnell ablaufen, mischungs-kontrolliert oder stark temperatursensitiv sind, können vom Einsatz der Mikroverfahrenstechnik profitieren [Kockmann, 2008]. Dazu zählen vor allem Verfahren, welche sich mit herkömmlichen Methoden der Makroverfahrenstechnik nur sehr nahe an der Grenze der Wirtschaftlichkeit realisieren lassen, beispielsweise aufgrund geringer Ausbeuten, oder sicherheitstechnisch nur mit sehr hohem Aufwand beherrschbar sind. Mit dem erklärten Ziel der Verfahrenstechnik, die wirtschaftliche und sichere Produktion von Chemikalien zu realisieren, ließen sich durch die Mikroverfahrenstechnik gänzlich neue Routen beschreiten. Dies würde zu neuen oder verbesserten Verfahren bzw. Produkten führen, welchen mit den herkömmlichen Methoden der Verfahrenstechnik keine Möglichkeit zur zufriedenstellenden Produktion unter den oben genannten Aspekten gegeben werden können [Kockmann, 2008; Hartman, 2012]. Diese Erweiterung der bekannten Prozessfenster durch die Anwendung der Mikroverfahrenstechnik wurde ab 2007 innerhalb des DBU-Clusters „Novel Process Windows“ evaluiert. Die Produktivität der untersuchten Prozesse, z.B. die kontinuierliche Herstellung von Schreibfarben [Grundemann, 2012b], konnte so um das 100 - 1000 fache gesteigert werden [DBU, 2012].



Da die mit der Miniaturisierung erkaufte Vorteile zu Lasten von erreichbaren Kapazitäten gehen, eignet sich deren Einsatz häufig für Produkte, welche eine jährliche Kapazität von maximal 100 Tonnen aufweisen, also hauptsächlich für die pharmazeutische Industrie oder die Produktion von Spezialitäten der chemischen Industrie [Wille, 2004]. Für diese lässt sich die Entwicklungszeit eines neuen Produktionsverfahrens von bisher typischerweise 10 Jahren reduzieren, da mindestens eine Entwicklungsstufe bei der Realisierung mit Hilfe der Mikroverfahrenstechnik entfallen kann [Wille, 2004; Grundemann, 2012], wie in den folgenden Unterkapiteln beschrieben.

### 2.1 Grundlagen der traditionellen Prozessentwicklung

Die etablierte Verfahrensentwicklung gliedert sich in vier Stufen und wird mit einer durchschnittlichen Gesamtbearbeitungszeit von ca. 10 Jahren durchlaufen:

- (i) Zunächst werden alle dem Verfahren zugehörigen Verfahrensschritte in der „*Laborphase*“ unabhängig voneinander untersucht und optimiert. Dabei werden verschiedene Syntheserouten evaluiert, um letztendlich optimierte Einzelschritte zu erhalten.
- (ii) Daran anschließend wird eine „*Miniplant*“-Anlage konzipiert und realisiert. Dabei sind die Eduktvorbereitung, der Syntheseteil, die Aufarbeitung und evtl. Rückführungen integriert. Dies erlaubt die konsistente Bilanzierung des Verfahrens.
- (iii) Die „*Pilotplant*“ dient der Komplettierung und Absicherung der mit der „*Miniplant*“ gewonnenen Daten mit erhöhter Kapazität und Bereitstellung von Daten für das Apparate-Scale-Up. Die dabei anfallenden Produktionsmengen erlauben die Durchführung von anwendungstechnischen Tests oder Kundenbelieferung bzw. -bemusterung.
- (iv) Die „*Produktionsanlage*“ stellt einen Scale-Up der Pilotplant auf die gewünschte Kapazität dar.

Üblicherweise wird die Laborphase unabhängig von der späteren Betriebsweise batchweise realisiert. Die Entscheidung über die finale Betriebsweise der Anlage – Batch, kontinuierlich oder Kampagnenbetrieb – wird hauptsächlich aufgrund erwarteter Absätze und gewünschter Flexibilität der Anlage getroffen. [Grundemann, 2012]





Batchprozesse eignen sich für Produkte mit vergleichsweise geringen jährlichen Kapazitäten. Die Produktion wird häufig in Rührkesseln realisiert, etwaige Prozessschritte zur Aufarbeitung werden in der benötigten Reihenfolge zur Realisierung der gewünschten Prozesskette arrangiert [Rauch, 1998]. Durch diese Flexibilität bezüglich der Kapazität – Variation durch die Anzahl der eingesetzten Rührkessel – und die Art des Produktes finden Batchprozesse besonders in der Spezialchemie und der pharmazeutischen Industrie Anwendung [Grundemann, 2012]. Kontinuierliche Prozesse dahingegen sind besonders für Bulk-Produkte mit großen Kapazitäten von einigen 1000 Tonnen jährlich geeignet. Diese fungieren häufig als Edukte für die Lebensmittel- und chemische Industrie. Die zugehörigen Anlagen sind dabei oft für genau ein Produkt ausgelegt [Vogel, 2002].

## 2.2 Der Mikro-Konti-Ansatz

Die Mikroverfahrenstechnik wird seit ca. 20 Jahren erforscht, das Hauptaugenmerk liegt auf einer Verfahrensüberführung von batchweise zu kontinuierlich betriebenen Prozessen. Die Verfahrensentwicklung entspricht auch unter Nutzung der Mikroverfahrenstechnik grundsätzlich den oben genannten Stufen, wobei häufig eine oder mehrere Stufen entfallen können [Grundemann, 2012]. Oft wird ein direkter Scale-Up von der Miniplant auf die Produktionsanlage angestrebt, was durch ein tieferes Verständnis der einzelnen Verfahrensschritte unter Nutzung von mikrostrukturierten Apparaten [Schirrmeister, 2006] und mit Unterstützung von Prozesssimulationen möglich wird [Holvey, 2011].

Im Fall der Verfahrensüberführung entfällt die Pilotphase. Die Laborphase, üblicherweise batchweise zur Bestimmung des Verfahrensfließbildes durchgeführt, wird entsprechend bekannter Vorgehensweisen realisiert. Mit dem Einstieg in die skalierbare Verfahrensausarbeitung muss der Umstieg auf den Mikro-Konti-Ansatz erfolgen. Entsprechende Forschungsaktivitäten zielen auf die Entwicklung von kontinuierlich betriebenen Mikroapparaten zum Reaktions- und Prozessparameterscreening ab, wie z.B. von Gothsch und Gutierrez gezeigt [Gothsch, 2011; Gutierrez, 2011]. Die optimale Reihenfolge von Verfahrensschritten kann sich vom Laborverfahren unterscheiden, sodass viele mögliche Prozessrouten existieren können [Lüb, 2006; Mitropetros und Bazzanella, 2010]. Hier kann es sinnvoll sein, mehrere Verfahrensaufgaben in einem Apparat zu integrieren, wenn dies für die Prozessintensivierung vorteilhaft ist. Ist der Scale-Up-Faktor zwischen der Miniplant und der Produktionsanlage sehr groß, kann dennoch eine erfolgreiche Produktion ermöglicht werden, wenn geeignete Modelle und darauf aufbauende Simulationen zur Verfügung stehen oder erarbeitet wurden [Dittmeyer, 2010]. Die Reduzierung um einige Entwicklungsstufen kann



die Prozessentwicklung wie in Abb. 2 dargestellt verkürzen. Vereinzelt können die jeweiligen Prozessentwicklungsstufen für Mikro-Konti-Anlagen auch mehr Zeit beanspruchen als das Gegenstück für die Verfahrensentwicklung von Makroanlagen, da hier teilweise mehrere Entwicklungsstufen in der Miniplant-Phase vereinigt werden.

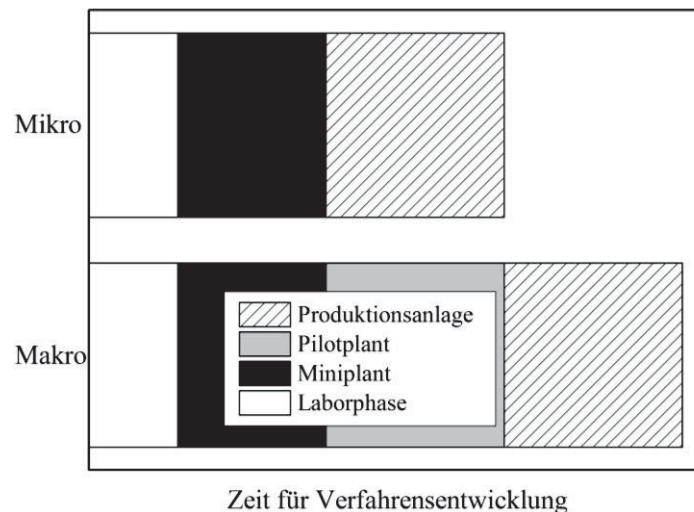


Abb. 2: Beispielhafte Dauer für die Verfahrensentwicklung für Mikrokonti- und Makroanlagen [Grundemann, 2012].

### 2.3 Scale-Up

Scale-Up, der konventionelle Ansatz zur Industrialisierung von chemischen Prozessen, war häufig geprägt vom empirischen „trial and error“. Dieser Skalierungsprozess wurde durch den Fortschritt in der Verfahrensentwicklung unter Nutzung der numerischen Strömungssimulation und der rechnergestützten Entwicklung, sowohl für einzelne Apparate aber vor allem auch für komplette Verfahren verbessert [Hessel, 2009]. Um angestrebte Kapazitäten zu erreichen, werden die entsprechenden Apparate während der Prozessentwicklung sukzessive vergrößert. Zwischen den Apparaten der einzelnen Entwicklungsstufen liegt ein Scale-Up-Faktor, welcher üblicherweise zwischen 5 – 10 liegt.

Ziel beim Scale-Up auf den industriellen Maßstab ist immer die Erhöhung der Kapazität, was für die Makroverfahrenstechnik zwangsweise mit einer Vergrößerung der genutzten Apparate und somit häufig auch der charakteristischen Dimensionen einhergeht. Durch geeignete Modelle der Vorgänge in den Apparaten und Fließbildsimulationen des gesamten Verfahrens muss sichergestellt werden, dass das Produkterleben in den hochskalierten Apparaten der Beanspruchungshistorie in den Apparaten der niedrigeren Skalen entspricht.



Würden ähnliche Konzepte für das Scale-Up von mikrostrukturierten Apparaten angewandt, würde die damit einhergehende Erhöhung der charakteristischen Dimensionen das Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis deutlich reduzieren und somit den Vorteil der Prozessintensivierung aufheben, wodurch alternative Ansätze zum Scale-Up erforderlich sind. Gleichzeitig ist die größte Herausforderung bezüglich hoher Kapazitäten in mikroverfahrenstechnischen Anlagen der damit einhergehende hohe Druckverlust  $\Delta p$ . Matlosz et al. haben die Abhängigkeit des Druckverlustes von geometrischen Dimensionen (Länge  $L$ , charakteristische Länge  $d_h$ ) und der Produktionsrate, z.B. gegeben durch den Volumenstrom  $\dot{V}$ , mit Formel (1) ausgedrückt [Matlosz, 2009]:

$$\frac{\Delta p}{L} \triangleq \frac{\dot{V}}{d_h^4} \quad (1)$$

Dabei sind die geometrischen Parameter fest bestimmt:  $L$  ist die benötigte Lauflänge des Produktes im Apparat und damit direkt von der zugrundeliegenden Reaktionskinetik abhängig. Die anvisierte Prozessintensivierung wird durch  $d_h$  festgelegt. Dies führt dazu, dass in mikroverfahrenstechnischen Anlagen vor allem die Replikation der mikrostrukturierten Apparate ohne Variation der charakteristischen Dimension (Equaling- bzw. Numbering-Up) zum Scale-Up herangezogen wird. Somit kann der Druckverlust nur in einem annehmbaren Bereich fixiert werden, wenn die Produktionsrate entsprechend verringert wird [Matlosz, 2009]. Um dennoch hohe Produktionsraten zu erzielen, muss der totale Volumenstrom, welcher zur Erzielung anvisierten Kapazitäten nötig ist, in mehrere Teilströme aufgeteilt werden, welche jeweils in Kontakt mit dem zur Prozessintensivierung benötigten, prozessbestimmenden Dimension gebracht werden müssen. Dies führt zwangsläufig zu einer „*multi-scale*“-Geometrie: Der makroskopische Eintrittsstrom wird auf die mikroskopischen Teilströme aufgeteilt.

Beim Numbering-Up werden die optimalen Betriebsbedingungen experimentell für die einzelnen mikrostrukturierten Apparate evaluiert. Eine Anpassung von Prozessparametern und Prozessführungsstrategien an hochskalierte Apparate findet nicht statt. Die so im kleinen Maßstab optimierten Apparate und Verfahren können durch Replikation in größeren Modulen zusammengefasst werden, wodurch eine Kapazitätserhöhung erzielt wird. [Matlosz, 2009] Unterschieden werden die interne Replikation der charakteristischen Mikrostruktur (internes Numbering-Up), z.B. durch die Multiplikation paralleler Mikrokanäle, und die Replikation ganzer Apparate (Equaling-/Numbering-Up).