



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, Website: <https://cuvillier.de>



Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	IV
Abstract	V
Symbol- und Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Motivation und Ziele der Arbeit	1
2 Prozessentwicklung mit Hilfe der Mikroverfahrenstechnik	4
2.1 Grundlagen der traditionelle Prozessentwicklung	6
2.2 Der Mikro-Konti-Ansatz	7
2.3 Scale-Up	8
3 Kontinuierliche Kristallisation	11
3.1 Modellsystem: Lipidnanopartikel	11
3.1.1 Herstellung von Lipinanopartikeln	12
3.1.2 Feinemulgierung mittels Hochdruck-Homogenisation	14
3.1.3 Emulgierung mittels Ultraschall	15
3.2 Kontinuierliche Kristallisation in einem Mikrowärmeübertrager	16
3.2.1 Kontinuierliche Kristallisation in Mikrokristallisatoren	17
3.2.2 Aufbau der Versuchsanlage	21
3.2.3 Prozessfenster der Versuchsanlage	23
3.2.4 Empirische Modellierung der Prozessfenster	29
3.2.5 Kontinuierliche Kristallisation von Lipidnanopartikeln	30
3.2.5.1 Kontinuierliche Kristallisation für Screening-Anwendungen	32
3.2.5.2 Kontinuierliche Kristallisation für Produktions-Anwendungen	34
3.3 Kontinuierliche Polymorphie-Einstellung von Lipidnanopartikeln	36
3.3.1 Einfluss von Temperatur und Verweilzeit auf die Polymorphie	37
3.3.2 Bestimmung der Anteile der Kristallmodifikationen	38
3.3.3 Vierstufige Screening-Methode zur polymorphen Kristallumlagerung	40
3.3.3.1 Schritt I: Charakterisierung des Schmelzverhaltens	41



3.3.3.2	Schritt II: Thermisch eingeleitete Kristall-Umlagerung	42
3.3.3.3	Schritt III: Kinetikbestimmung der Kristall-Umlagerung.....	45
3.3.3.4	Schritt IV: Entscheidung bezüglich der Prozessierbarkeit.....	48
3.3.3.5	Anwendung für Formulierungs- und Prozessentwicklung	48
4	Fouling und Verblockungserscheinungen.....	52
4.1	Fouling.....	52
4.1.1	Fouling in Wärmeübertragern	53
4.1.2	Fouling in Mikrokanälen	55
4.2	Fouling während der kontinuierlichen Kristallisation von Lipidnanopartikeln	57
4.2.1	Wiederholbarkeit der Foulinguntersuchungen	66
4.2.2	Foulingminderung	71
4.2.2.1	Foulingminderung durch Anpassung der Formulierung.....	71
4.2.2.2	Foulingminderung durch Variation der Prozessparameter	76
4.3	Aufklärung von negativen Foulingwiderständen	81
4.3.1	Modellierung der verblockten Querschnittsfläche	87
4.3.2	Abhängigkeit der Leistungscharakteristik von Re	91
4.3.3	R_f in Abhängigkeit der verblockten Querschnittsfläche.....	95
4.3.3.1	Standardisierte Berechnung von R_f	97
4.3.3.2	Berechnung von R_f : Dynamische Betrachtung von k_0	97
4.3.3.3	Berechnung von R_f : Dynamische Betrachtung von k_0 und k_f	99
4.3.3.4	Dynamische Betrachtung von k_f	100
4.4	Vergleich von Fouling in mikro- und makrostrukturierten Apparaten.....	101
5	Reinigung des Mikrowärmeübertragers.....	103
5.1	Fouling-Visualisierung	104
5.1.1	Experimenteller Aufbau der Versuchsanlage.....	104
5.1.2	Bild-Weiterverarbeitung.....	106
5.1.3	Online-Monitoring des Verschmutzungsgrades.....	107
5.1.3.1	Zunahme des Belegungsgrades	109
5.1.3.2	Konstanter Belegungsgrad	110



5.1.3.3	Abnahme des Belegungsgrades	111
5.1.4	Abfang-Effekt in mikrostrukturierten Apparaten.....	111
5.2	Design von Reinigungsstrategien für den Mikrowärmeübertrager	112
5.2.1	Versuchsaufbau zur Auslegung von Reinigungs-Strategien.....	113
5.2.1.1	Erzeugung von definierten Foulingschichten	114
5.2.1.2	Aufbau und Betrieb des Strömungskanals	115
5.2.1.3	Aufbau und Betrieb der Fluid-Dynamic-Gauging-Anlage	116
5.2.2	Übertragung von Reinigungsparametern auf den Mikrowärmeübertrager	119
5.2.2.1	Ermittlung von Reinigungsparametern mittels FDG	119
5.2.2.2	Übertragung von FDG-Reinigungsparametern.....	121
5.2.2.3	Ermittlung von Reinigungsparametern mit dem Strömungskanal.....	124
5.2.3	Reinigung mittels Inline-Ultraschall	127
5.2.3.1	Integration einer Ultraschallsonotrode in den Mikrowärmeübertrager.....	128
5.2.3.2	Einfluss von Ultraschall auf die Prozessparameter.....	129
5.2.3.3	Inline-Reinigung mittels Ultraschall.....	134
5.3	Vergleich der Reinigung von Mikro- und Makroapparaten	137
6	Zusammenfassung und Ausblick	138
6.1	Zusammenfassung	138
6.2	Ausblick.....	141
	Literatur.....	143