



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 Lipidanopartikeln | 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 |