

AiF-Nr. 13872 / BR

Thema: Impfen bei der Batch-Kühlungskristallisation - Entwicklung eines Regelwerks mit experimenteller Validierung

Forschungsstelle: Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Leiter des Projektes: Prof. Joachim Ulrich

Betreut durch: AK 4

Laufzeit: 01.09.2003 – 28.02.2006

Zusammenfassung:

Das in diesem Projekt entwickelte Regelwerk zum Impfen von Batch-Kristallisatoren kann in den Fachgebieten der Pharmazie, Chemie, Verfahrens-, Lebensmittel-, Bio- sowie Umwelttechnik und entsprechenden Produktionsprozessen gleichermaßen genutzt werden, da in allen genannten Disziplinen Feststoffe mit definierten Eigenschaften mit Hilfe der Batch-Kristallisation erzeugt werden. Eine häufig in der Literatur empfohlene Möglichkeit der Prozesskontrolle für Batch- Kristallisationsprozesse liegt im Einsatz einer Impftechnik. Die auf diesem Fachgebiet bereits bekannten Erfahrungen und ersten Regeln sind nach wie vor sehr produktspezifisch und lückenhaft. Es ist somit festzustellen, dass in der Literatur keine allgemeingültige Anleitung für den Einsatz einer Impftechnik in Batch-Kristallisationsprozessen vorhanden ist.

Es war daher das Ziel dieser Arbeit, ein Regelwerk zu entwickeln, welches es gestattet, Kristallisationsprozesse im Hinblick auf geforderte Produktqualitäten (Korngrößenverteilung, Korngröße, Reinheit, Morphologie) zu optimieren. **Das Ziel dieses Vorhabens wurde erreicht**, über eine Ableitung einer Prozedur zur kontrollierten Kristallisation, insbesondere durch Einsatz von Impftechniken. Dazu wurde ein umfangreiches Versuchsprogramm mit fünf Stoffsystemen (Kaliumsulfat, Natriumnitrat, Adipinsäure, Zitronensäure und ein heterozyklisches organisches Salz), welche aufgrund spezifischer stofflicher Eigenschaften ausgewählt wurden, durchgeführt. Um einen gezielten

Beitrag zu den in der Literatur offen stehenden Fragen zu leisten, wurde ein speziell darauf abgestimmtes Versuchsprogramm durchgeführt.

Als Schlussfolgerung aus dieser vorliegenden Arbeit ist ein Regelwerk im Sinne von Handlungsanweisungen erstellt worden, das beschreibt, was getan werden muss, um Defizite in der Prozessführung bei Kristallisationsprozessen zu beheben, die erwünschten Produktqualitäten zu erzeugen, Fehlchargen zu vermeiden und somit Energie, Rohstoffe und Zeit einzusparen.

Sowohl die Breite des metastabilen Bereiches als auch die Kristallwachstumsgeschwindigkeit haben einen entscheidenden Einfluss darauf, wie der Kristallisationsprozess mit Hilfe der Impftechnik durchgeführt werden muss, um ihn kontrollieren zu können. Ferner sind die Neigung der Stoffsysteme zum Abrieb und zur Agglomeration von Bedeutung für die Partikelverteilung und die Reinheit des Endproduktes. Es sind Daten angegeben, die für das betreffende Stoffsystem bekannt sein müssen, um gezielt handeln zu können.

Es wurden Scale-up Untersuchungen durchgeführt, um die Ergebnisse aus den Laborversuchen (2 L) im Technikum (20 L) zu validieren. Darauf aufbauend wurde die Möglichkeit des "Scale-up" der Ergebnisse auf einen industriell relevanten Maßstab diskutiert.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass in Erweiterung der Arbeiten von Nyvlt und Kubota, die jeweils ihr Hauptaugenmerk entweder auf die Übersättigungskontrolle mit Hilfe eines optimierten Abkühlprofils oder allein auf den Einsatz der Impftechnik konzentrieren, zur Kontrolle des Kristallisationsprozesses eine Kombination beider Verfahren angewendet werden sollte, um so den Prozess wirtschaftlich zu optimieren.

Gegenüberstellung der Ergebnisse mit der Zielsetzung des Forschungsantrages

Es konnte gezeigt werden, dass eine Verfahrensverbesserung mittels der Impftechnik bei der Batch-Kristallisation nicht nur Produkte mit höheren Reinheiten und schmale-

ren Korngrößenverteilungen sowie einer geforderten Partikelgröße erzeugt, sondern auch zur Verringerung der Fehlchargen und zu höherer Reproduzierbarkeit der optimierten Produkteigenschaften führt.

Aus den experimentellen Ergebnissen wurde ein umfassendes Regelwerk zur kontrollierten Kristallisation, insbesondere durch Impftechniken, erstellt. Es wurde der Prozessablauf beschrieben und die Einflussfaktoren bestimmt.

Es wurde eine Liste der relevanten Basisdaten (Daten, die für das betreffende Stoffsystem bekannt sein müssen, um gezielt handeln zu können) aus den physikalischen Abläufen des Prozesses erarbeitet und in das Regelwerk eingebunden. Hierzu wurde das grundsätzliche, schon existente theoretische Wissen über Keimbildung und Kristallwachstum einbezogen.

Wissenschaftlich-technische und wirtschaftliche Bedeutung der erzielten Ergebnisse insbesondere für kleine und mittlere Unternehmen (KMU)

Wissenschaftlich-technische Ergebnisse: Es ist ein besseres Verständnis der Verfahrensabläufe in Batch-Kristallisationsprozessen erreicht worden, das zum reproduzierbaren Erzielen von Kristallen mit gewünschten Produkteigenschaften notwendig ist. So wurde beispielsweise ermittelt, dass sowohl die Breite des metastabilen Bereiches als auch die Kristallwachstumsgeschwindigkeit einen entscheidenden Einfluss darauf haben, wie der Kristallisationsprozess mit Hilfe der Impftechnik durchgeführt werden muss, um ihn kontrolliert zum gewünschten Ergebnis führen zu können.

Wirtschaftliche Ergebnisse:

Für kleinere und mittlere Unternehmen (KMU), die keine eigenen Kristallisationsexperten und/oder langjährige Erfahrungen mit verschiedensten Produkten haben, ist die hier präsentierte Regelsammlung, die das Vorgehen bei der gezielten Saatzugabe beschreibt, eine extrem wichtige Hilfe. Auf der Basis der gegebenen Regeln können neue Kristallisationsprozesse schneller (weniger Entwicklungszeit, weniger Fehlchargen) eingefahren werden und somit zur Senkung der Energie- und Rohstoffkosten sowie der Ausfallzeiten beitragen. Neben einer Prozessoptimierung liefert das Regelwerk auch die Möglichkeit einer verbesserten Vorgehensweise bei der Entwicklung neuer Prozesse für neue Produkte.

Der Scale-up der Ergebnisse auf einen industriellen Maßstab wurde diskutiert und entsprechende Regeln abgeleitet. Damit können langwierige Laborversuche zum Einsatz der Impftechnik und zur Maßstabübertragung auf ein Minimum verkürzt werden. Die Stoffkennwerte, die bekannt sein oder ermittelt werden müssen, um die Regeln korrekt anwenden zu können, sind oft ohnehin für das Auslegen der Kristallisationsprozesse notwendig. Daher kann der Mehraufwand normalerweise in wenigen Tagen abgearbeitet werden.

Danksagung

Unterstützt wurde das Forschungsvorhaben durch das BMWi über die Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AiF). Für diese finanzielle Unterstützung sowie die anregenden Diskussionen im Arbeitskreis 4 „Produktionsgestaltung/-handhabung“ der GVT e.V. möchten sich die Autoren bedanken.

Weiterer Dank gilt den folgenden Firmen, ohne deren Unterstützung es nicht möglich gewesen wäre, den Bedarf an Ausgangsstoffen für die experimentellen Arbeiten zu decken: RADICI GROUP, Albemarle Catalysts, Nutrinova, JUNGBUNZLAUER Ladenburg GmbH und BASF AG.

Veröffentlichungsliste

1. Warstat, A., Ulrich, J., Seeding during batch crystallization, ACHEMA 2003 – International Exhibition-Congress on Chemical Engineering, Environmental Protection and Biotechnology –Separation Technologies, Proceedings, Frankfurt (Main), 47 – 48
2. Warstat, A., Ulrich, J., Improvement of product quality using a seeding technique, Workshop on Advance in Sensoring in Industrial Crystallization, eds. A.N. Bulutcu et al., Istanbul, Turkey, 2003, 34 – 41, ISBN 975-561-254-8
3. Warstat, A., Ulrich, J., Seeding during batch crystallization, Swiss Symposium on Crystallization and Precipitation (SSCP), ed. M. Mazzotti, Zürich, Switzerland, 2004, 38
4. Warstat, A., Ulrich, J., Seeding during batch cooling crystallization – An initial approach to heuristic rules, in ISIC 16, ed. J. Ulrich, VDI-Verlag GmbH, 2005, 1033-1038, ISBN 3-18-091901-9
5. Warstat, A., Stelzer, T., Ulrich, J., Seeding during batch cooling crystallization – Scale up Experiments, in BIWC 12, eds. M. J. Jones, J., Ulrich, MLU, Halle, 2005, 116-124

6. Warstat, A., Ulrich, J., Seeding during batch cooling crystallization – An initial approach to heuristic rules, *Chemical Engineering & Technology*, 29 (2006) 2, 187-190
7. Warstat, A., Heuristische Regeln zur Optimierung von Batch-Kühlungskristallisationsprozessen, Dissertation: Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, 2006 (eingereicht)
8. Ulrich, J., Warstat, A., Optimierung von Batch-Kühlungskristallisationsprozessen, in 3. Symposium „Produktgestaltung in der Partikeltechnologie“, ed. U. Teipel, Pfinzthal, 2006 (Juno)
Ulrich, J., Warstat, A., Optimierung von Batch-Kühlungskristallisationsprozessen (vorgesehen zur Veröffentlichung in erweiterter Fassung in *Chemie-Ingenieur-Technik*)