Optimierung von Kristallisationsprozessen mittels in-situ Messtechnik

Dr. Jochen Schöll und Dr. Paul Barrett

Mettler-Toledo AG, AutoChem, 8603 Schwerzenbach, Schweiz

Kristallisationsprozesse sind ein häufiger Aufreinigungs- und Formulierungsschritt in der chemischen und pharmazeutischen Industrie. Die Möglichkeiten einer systematischen und effizienten Prozessoptimierung der Kristallisation hinsichtlich Ausbeute, Produktreinheit und Partikelgrösse wurde in den letzten Jahren dank unterschiedlicher in-prozess Messtechnologien deutlich erweitert [1,2].

In diesem Vortrag werden drei unterschiedliche sondenbasierte in-situ Messtechnologien vorgestellt und die Möglichkeiten und Grenzen Ihres Einsatzes hinsichtlich der schnellen und effizienten Optimierung von Kristallisationsprozessen aufgezeigt:

- ATR-FTIR-Spektroskopie zur Bestimmung der Flüssigphasenkonzentration.
- Fokussierte Laserrückstreuung (Focused Beam Reflectance Measurement, s. Abb.1) zur Bestimmung der Sehnenlängenverteilung (Chord Length Distribution: CLD). Die CLD ist eine Funktion, die sowohl von Partikelgrösse und -konzentration, als auch der Form der suspendierten Partikel abhängt und somit eine Art „Fingerabdruck“ des Prozesses darstellt.
- in-situ Mikroskopie (PVM - Particle Video Microscopy) zur zeitaufgelösten Verfolgung der Partikelmorphologie, die u.U. wertvolle Hinweise zu Polymorphumwandlungen geben kann [3].

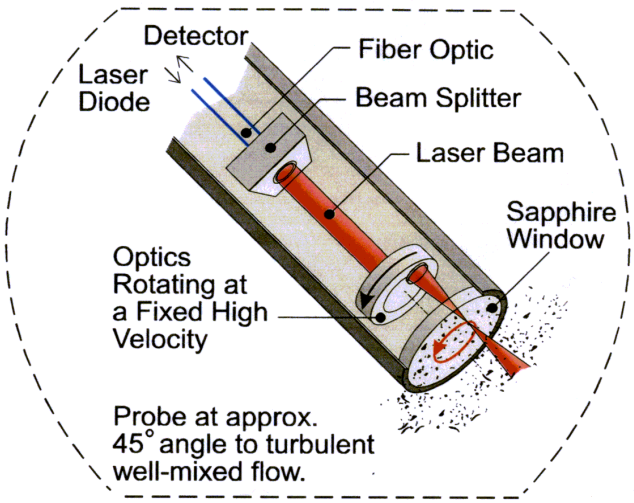

Abb. 1: Schematische Darstellung der Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM) Sonde

Die Verwendung solcher in-situ Messtechnologien hat in den letzten 15 Jahren vor allem in industriellen Kristallisationsprozessen in der pharmazeutischen und chemischen Industrie stark zugenommen, wo sie entlang der Wertschöpfungskette zur Optimierung in unterschiedlichen Projektphasen, d.h. von der Frühphasenentwicklung über das Scale-up bis in die Produktion, eingesetzt werden. Anhand weniger Beispiele sollen die Haupteinsatzgebiete der in-situ Messtechnik erläutert werden. Dabei soll vor allem auf die sinnvolle Kombination einzelner Messtechniken eingegangen werden, die die systematische Bearbeitung folgender wichtiger Aspekte eines Kristallisationsprozesses erlaubt [4,5]:

- eingehendes Prozessverständnis, vor allem hinsichtlich der thermodynamischen Grundlagen sowie der kinetischen Zusammenhänge
- effiziente Prozessteuerung
- robustes Scale-up und Kontrolle im Produktionsmasstab

Abb.2 zeigt ein Beispiel zum Thema Prozessverständnis: die beiden Bilder wurden während eines angeimpften isothermen Kristallisationsprozesses aufgenommen und zeigen ein Impfkristall zu Beginn des Prozesses in Abb.2a), während in Abb.2b) der Oberflächenkeimbildungsmechanismus ersichtlich ist, der während dieses Prozesses hauptsächlich zur Produktion neuer Keime führt. Der dazugehörende Prozessverlauf ist in Abb.2c) in Form der Anzahl der summierten Sehnenlängen im Bereich von 1-10µm dargestellt. Ein Vergleich der mikroskopischen Bilder zu unterschiedlichen Prozesszeiten und des Kurvenverlaufs lassen den Schluss zu, dass wie bereits erwähnt der Keimbildungsmechanismus an der Kristalloberfläche für den signifikanten Anstieg der feinen Kristalle verantwortlich ist. Die Kenntnis solcher Prozessdetails, die mittels offline Technologien nur sehr schwer oder gar nicht zu erfassen sind, erlaubt es schließlich den Chemikern und Ingenieuren, ein tiefer gehendes Prozessverständnis in kürzester Zeit zu erlangen und ermöglicht dadurch eine effizientere Prozessoptimierung.

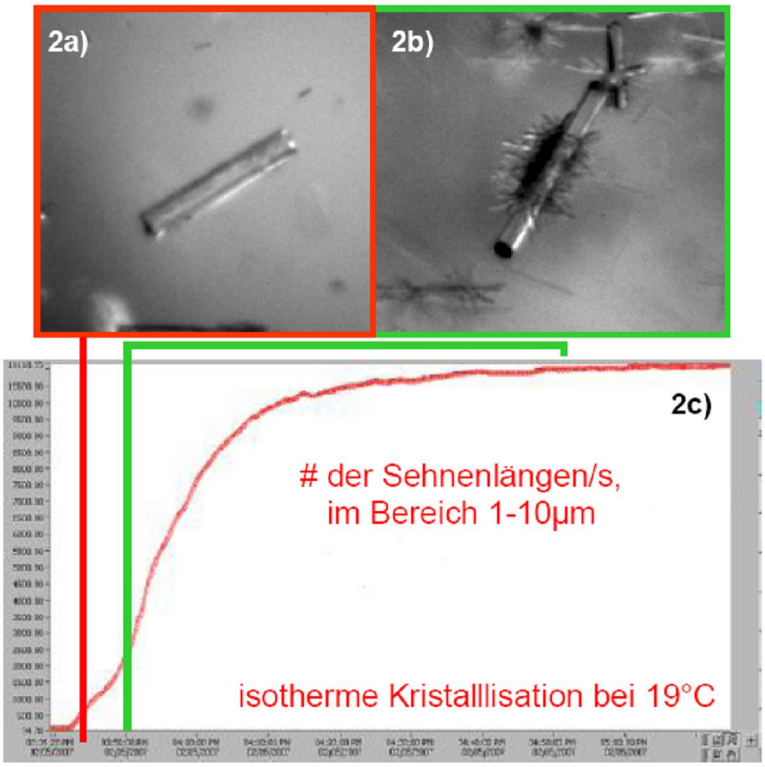

Abb.2: a) und b) zeigen zwei PVM Bilder, die während des Prozesses aufgenommen wurden; c) zeigt den Prozessverlauf der gezählten Sehnen im Feinbereich zwischen 1 und 10µm.

In Anbetracht dieser Beispiele lässt sich folgern, dass die gezielte Kombination mehrerer in-situ Messtechniken es vor allem erlaubt, die Entwicklung, Optimierung und das Scale-up von Kristallisationsprozessen zu beschleunigen und effizienter zu gestalten.

Literatur:

[1] J. Schöll et al., *Cryst. Growth Des.*, 7(9), 1653-1661, 2007.

[2] J. Schöll et al., *Chem. Eng. Technol.*, 29(2), 257-264, 2006.

[3] J. Schöll et al., *Cryst. Growth Des.*, 6(4), 881-891, 2005.

[4] J. Schöll et al., *Faraday Discuss.*, 136, 247-265, 2007

[5] C. Lindenberg, et al., “Precipitation of L-glutamic acid: agglomeration effects”, accepted for publication in *Crystal Growth and Design*.