

Auslegung des Separationsprozesses und Entwicklung neuer Verfahrenskonzepte zur integrierten Produktion und Separation kristalliner Aminosäuren

zur Erlangung des akademischen Grades einer
DOKTORIN DER INGENIEURWISSENSCHAFTEN (Dr.-Ing.)

von der KIT-Fakultät für Chemieingenieurwesen und Verfahrenstechnik
des
Karlsruher Instituts für Technologie (KIT)

genehmigte
DISSERTATION

von
Dipl.-Ing. Lisa Löbnitz
aus Speyer

Referent: Prof. Dr.-Ing. Hermann Nirschl
Korreferent: Prof. Dr.-Ing. Norbert Kockmann
Tag der mündlichen Prüfung: 24. Januar 2020

Danksagung

Diese Arbeit entstand in den Jahren 2014-2019 während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (MVM) am Karlsruher Institut für Technologie (KIT).

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr.-Ing. Hermann Nirschl. Durch das Vertrauen, das Sie mir entgegengebracht haben und die Freiheiten, die Sie mir für meine Arbeit gaben, unterstützen Sie meine fachliche und persönliche Entwicklung und ermöglichten gleichzeitig mit Anregungen und Diskussionen die Entstehung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr.-Ing. Norbert Kockmann möchte ich herzlich für die Übernahme des Korreferats, sowie Ihre hervorragende Unterstützung während der gemeinsamen Projektarbeit, die immer spannend und herausfordernd war, bedanken.

Während meiner Arbeit hatte ich das Glück eine Vielzahl universitärer und industrieller Kontakte zu haben. Ohne den stetigen Austausch wäre die Arbeit in dieser Weise nicht zustande gekommen. Daher möchte ich zunächst allen Projektpartnern aus dem ENPRO-SMeKT-Projekt danken. Hervorheben möchte ich Dr.-Ing. Frank Stenger, Patrick Stier, Dr.-Ing. Kerstin Wohlgemuth und Dr.-Ing. Lukas Hohmann.

Weiterhin möchte ich meinen Projektpartnern aus dem ENPRO-VoPa-Projekt danken. Um die Idee eines neuen Anlagenkonzeptes zu verwirklichen, müssen meist einige Hürden genommen werden, die auch von persönlichen Einstellungen geprägt sind. Daher danke ich allen Projektpartnern für das Vertrauen und den Mut, welchen Ihr in die Idee gesteckt habt. Martin Schäfer möchte ich herzlichst danken. Du hast mich immer unterstützt und bist mir eine stets verlässliche und hilfreiche Stütze gewesen. Außerdem danke ich dir für das Vertrauen, dass du in die neue Anlagenidee hast und uns die Möglichkeit der Weiterentwicklung bietest.

Ein großer Teil dieser Arbeit wäre ohne den Beitrag der Studierenden, die im Rahmen ihrer Bachelor-, Masterarbeiten oder als Hilfwissenschaftler meine Forschungsarbeit unterstützen, nicht möglich gewesen. Lieber Dank gilt dabei besonders Jan Singer, Karin Michalski, Marius Böser, Kristina Mack, Marvin Winkler, Pierre Jäckel, Jan-Tobias Weggen und Pia Graf. Die vielen Diskussionen und Gedankenanstöße haben mir stets neue Wege vor Augen geführt.

Die Arbeit am MVM basiert auf einem tollen Team, welches die Arbeit einzigartig und besonders macht. Jeder Mitarbeiter trägt dabei einen eigenen Teil zum Gesamtbild und somit zur Entstehung einer solchen Arbeit bei. Zunächst sei an dieser Stelle unseren technischen Mitarbeitern gedankt. Thomas Reutter, Hans Guigas, Richard Ullrich und Andreas Lumpf haben einen großen Anteil an dieser Arbeit. Durch Ihre Unterstützung konnte ich meine Ideen zur Realität werden lassen.

Stellvertretend für die Mechanische Werkstatt möchte ich Olaf Jörg danken. Die Fertigung meiner Bauteile, die meist nicht der Norm entsprachen, ermöglichtest du mir. Den Mitarbeitern der elektrischen Werkstatt sei ebenfalls an dieser Stelle für ihre hervorragende Arbeit herzlichst gedankt. Dies gilt gleichermaßen für die Mitarbeiter der Partikelmesstechnik in Form von Astrid Huber, Klaus Hirsch, Regina Mall und Thomas Lebe. Ein Dank geht zudem an Dr.-Ing. Harald Anlauf für die stets zielführenden und spannenden Diskussionen über die Grundlagen der Fest-Flüssig-Trennung.

Unserem Verwaltungspersonal sei an dieser Stelle ein riesiger Dank übermittelt. Euer Wert für die Projekte ist unermesslich. Daher möchte ich mich herzlichst bei Nadja Hafendörfer, Anna Henzel und Kerstin Schwab bedanken. Vielen Dank für eure Unterstützung! Das Gleiche gilt auch für Kerstin Bertsch und Amuthavalli Schnepf, die mir oft den Tag erhellten und gute Laune mit sich brachten.

Ein besonderer Dank gilt natürlich auch allen wissenschaftliche Mitarbeiter der VM-Gruppe, die mit gemeinsamen Aktivitäten auch abseits des beruflichen Alltags eine außergewöhnliche Atmosphäre gestalteten. Eine Promotion ist immer hart und es gibt Höhen und Tiefen. Nur gemeinsam können diese überwunden werden. Daher ist ein großer Dank an meine Bürokollegen zu entrichten. Unser „Mädelsbüro“ hat viel zusammen erlebt, sich gegenseitig unterstützt und aufgebaut. Gleichzeitig haben wir viel gelacht und es sind echte Freundschaften daraus erwachsen. Kirsten Ullmann, Marie-Luise Maier und Felicitas Arndt: Vielen Dank, ihr Lieben. Ohne euch wäre all das nicht möglich gewesen.

Meiner Familie und meinen Freunden gilt selbstverständlich ein großer Dank. Während meiner gesamten Promotion habt ihr mich unterstützt. Besonders hervorheben möchte ich dabei Benjamin Radel, Barbara Schmiege, Manuel Meier und Fabian Laforet.

Meine Eltern haben mich immer unterstützt und sind für mich da, auch wenn es mal schwierig ist. Ihr habt mir alle Möglichkeiten offen gelegt und ich bin euch unendlich dankbar dafür. Eure Unterstützung gibt mir den Mut neue Wege zu gehen.

Ein ganz persönlicher Dank geht an meinen Freund Florian Häftele. Du hast mich ertragen, aufgebaut und mir Mut gemacht diese letzte Hürde zu nehmen. Zusätzlich zur fachlichen Unterstützung hast du es geschafft, dass ich neben der Promotion auch noch ein normales Leben führe. Ich danke dir sehr und freue mich auf die kommenden entspannten Zeiten.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Fest-Flüssig-Trennung kristalliner Aminosäuren als Modellsystem und adressiert aktuelle Bestrebungen zur Beschleunigung und Effizienzsteigerung der Herstellungsverfahren von Feinchemikalien und pharmazeutischen Produkten. Drei wesentliche Aspekte, die sich im Kern mit dem Herstellungsprozess der Aminosäuren befassen, stehen im Fokus der Untersuchungen.

Die produzierende Industrie steht vor der Herausforderung von sich stetig ändernden Märkten und Kundenwünschen. Der Bedarf nach kundenspezifischen Kleinmengenproduktionen steigt, was eine Änderung der bisherigen Anlagenplanung und -entwicklung mit sich bringt. Während bisherige Planungsstrategien individuelle und optimal ausgelegte Anlagen aus Unikaten im World-Scale-Maßstab zum Ziel hatten, sind aktuell und zukünftig flexible, umrüstbare und kleinskalige Anlagen im Fokus der Entwicklungen. Eine schnelle Reaktion auf kundenspezifische Anfragen ist damit möglich. Ein Ansatz, der in industriellen und universitären Kreisen verfolgt wird, ist die Modularisierung als Prozess- und Entwicklungsbeschleunigung. Die Grundidee ist die Zusammenstellung einer neuen Anlage aus einem existierenden Pool an Modulen, die eine verfahrenstechnische Funktion abbilden, nach dem Baukastenprinzip. Während Betrachtungen zur Modularisierung auf theoretischer Basis weit verbreitet sind, ist die Anzahl an Demonstrationsanlagen überschaubar. Zudem sind die bereits entwickelten Anlagen in den meisten Fällen der Fluidverfahrenstechnik zuzuordnen. Daher ist ein Aspekt dieser Arbeit die Untersuchung der Machbarkeit der *Modularisierung im Bereich der Fest-Flüssig-Trennung*. Die Untersuchung verschiedener Aminosäure-Kristallsysteme hinsichtlich der Abtrenneigenschaften verdeutlicht die Herausforderungen, die mit der Prozessierung partikulärer, kristalliner Materialien einhergeht. Anhand der gewonnenen Ergebnisse erfolgt die Auslegung eines geeigneten kontinuierlichen Trennapparates, der ein verfahrenstechnisches Modul zur Fest-Flüssig-Trennung darstellt. Erfolgreiche Demonstrationen im Stand-Alone-Betrieb, sowie als Bestandteil einer kontinuierlichen Gesamtanlage mit unterschiedlichen Kristallsystemen zeigen die Machbarkeit der Modularisierung im Bereich der Fest-Flüssig-Trennung.

Ein weiterer Aspekt der Abtrennung kristalliner Aminosäuren befasst sich mit der *Beeinflussung der Kristallstruktur durch den Fest-Flüssig-Trennschritt*. Die Motivation liegt hierbei ebenfalls in einer Beschleunigung des Produktionsprozesses. Die Kristallstruktur des finalen Produktes bestimmt erheblich dessen Handhabungseigenschaften, sowie Effektivität. Vor allem der Anteil an Agglomeraten hat hier einen besonderen Einfluss. Daher sind Kenntnisse der Agglomerationsergebnisse über den gesamten Produktionsprozess essentiell. Die Kristallisation als feststoffbildender Schritt ist dabei der am meisten beeinflussende Faktor und findet daher große Beachtung in der Literatur. Aber auch die weiterführenden Verfahrensschritte wie die Fest-Flüssig-Trennung und die anschließende Trocknung sind entscheidend für den Zustand des finalen Produktes. Eine detaillierte Betrachtung der Fest-Flüssig-Trennung fand bisher allerdings wenig Beachtung. Daher beschäftigt sich diese Arbeit mit der Beeinflussung der Filtration auf den Agglomerationszustand von kristallinen Aminosäuren. Auf Basis von bestehenden Literaturquellen dient die Weiterentwicklung einer automatisierten Bildauswertung der Charakterisierung des Anteils an Agglomeraten und Einzelkristallen in einem Partikelkollektiv. Mit dieser Methodik erfolgt die Untersuchung des Einflusses verschiedener Filtrationsarten auf die Kristallsysteme von Aminosäuren. Dies ist vor allem auf die Stoffeigenschaften wie Kristallhabitus und Löslichkeit zurückzuführen. Außerdem unterscheiden sich die wirkenden Kräfte und der daraus resultierende Entfeuchtungsgrad des Feststoffes. Eine detaillierte Betrachtung der Agglomeration für jedes individuelle Kristallsystem ist somit unerlässlich, um den Einfluss zu charakterisieren und aktiv zu beeinflussen.

Ein weiterer Aspekt zur Effizienzsteigerung von Produktionsmethoden steht im Fokus dieser Arbeit. Die Umsetzung des Modularisierungsansatzes ist entweder über die modulare Anordnung von Apparaten oder durch die Modularität des Apparates in sich realisierbar. An den Apparat sind dabei weiterhin die Anforderungen wie Flexibilität, Kontinuität und Kleinmaßstab gestellt. Ein Teilaspekt dieser Arbeit ist die *Entwicklung eines neuen Konzepts zur kontinuierlichen Kristallisation, Fest-Flüssig-Trennung und Trocknung auf einem kleinskaligen, modularen Apparat*. Als Basis dient das Prinzip eines Vakuumbandfilters, der in der Fest-Flüssig-Trennung weit verbreitet Anwendung findet und gut charakterisiert ist. Auf einem umlaufenden Band findet in einer ersten Zone die Kristallisation, anschließend die Filtration und in der letzten Zone die Trocknung statt. Die einzelnen Verfahrensschritte sind über den Bandvorschub miteinander gekoppelt. Die kontinuierliche Kristallisation findet in einer ungerührten, Dünnschichtkristallisation Umsetzung, sodass dieser Verfahrensschritt den Kernpunkt der Arbeit bildet. Machbarkeitsstudien zur Kristallisation bezüglich Parametern wie Kristallisationszeit, Umsetzung des Temperaturprofils und Schichtdicke demonstrieren die Umsetzung des Vorhabens. Diese Arbeit zeigt somit die Konzeptionierung, die Realisierung und die Machbarkeit der Konzeptidee eines kontinuierlichen Apparates zur simultanen Partikelerzeugung und -abtrennung.

Abstract

This work deals with the solid-liquid separation of crystalline amino acids as a model system and addresses current efforts to accelerate and increase the efficiency of manufacturing processes for fine chemicals and pharmaceutical products. The investigation focus on three essential aspects that are essentially concerned with the production process of amino acids.

The producing industry faces the challenge of constantly changing markets and customer requirements. The demand for customer-specific small-scale production is increasing, which entails a change in plant planning and development. While previous planning strategies aimed at individual and optimally designed plants from unique equipment on a world scale, the current and future focus of developments is on flexible, convertible and small-scale plants. A quick reaction to customer request is thus possible. An approach that is being pursued in industrial and university circles is modularization as process and development acceleration. The basic idea is to assemble a new plant from an existing pool of modules that represent a process engineering function according to the modular principle. While considerations of modularization on a theoretical basis are widespread, the number of demonstration plants is manageable. In addition, in most cases the plants already developed can be assigned to fluid process engineering. Therefore, one aspect of this work is the investigation of the feasibility of *modularization in the field of solid-liquid separation*. The investigation of different amino acid crystal systems with respect to their separation properties illustrates the challenges associated with the processing of particulate crystalline materials. On the basis of the results, a suitable continuous separation apparatus is designed, which represents a process engineering module for solid-liquid separation. Successful demonstration in stand-alone operation and as part of a continuous overall plant with different crystal systems show the feasibility of modularization in the field of solid-liquid separation.

A further aspect of the separation of crystalline amino acids is the *influencing of the crystal structure by the solid-liquid separation step*. The motivation here also lies in an acceleration of the production process. The crystal structure of the final product significantly determines its handling properties and effectiveness. Especially the presence of agglomerates has a special influence. Therefore, knowledge of agglomeration events over the entire production process is

essential. Crystallization as a solid forming step is the most influencing factor and is therefore widely discussed in literature. However, the further process steps such as solid-liquid separation and subsequent drying are also crucial for the condition of the final product. However, a detailed consideration of solid-liquid separation has received little attention so far. Therefore, this work deals with the influence of filtration on the agglomeration state of crystalline amino acids. Based on existing literature, the further development of an automated image analysis serves to characterize the proportion of agglomerates and single crystals in a particle collective. This method is used to investigate the influence of different filtration types on the crystal systems of amino acids. This is mainly due to the material properties such as crystal habitus and solubility. In addition, the effective forces and the resulting degree of dehumidification of the solid differ regarding the filtration type. A detailed consideration of the agglomeration for each individual crystal system is therefore essential in order to characterize and actively influence the influence.

A further aspect for increasing the efficiency of production methods is the focus of this work. The implementation of the modularization approach can be realized either through the modular arrangement of apparatuses or through the modularity of the apparatus itself. The apparatus still has to meet requirements such as flexibility, continuity and small-scale. An aspect of this work is the *development of a new concept for continuous crystallization, solid-liquid separation and drying on a small-scale, modular apparatus*. The concept is based on the principle of a vacuum belt filter, which is widely used and well characterized in solid-liquid separation. Crystallization takes place on a circulating belt in a first zone, followed by filtration and drying. The individual process steps are related to each other by the belt movement. Continuous crystallization takes place in an unagitated, thin-film crystallization process, so that this process step forms the core of the work. Feasibility studies on crystallization with regard to parameters such as crystallization time, implementation of the temperature profile and layer thickness demonstrate the realization of the project. This work thus shows the conception, the construction and the feasibility of the concept idea of a continuous apparatus for simultaneous particle generation and separation.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Motivation	1
1.2. Gegenstand der Arbeit	2
2. Theorie	5
2.1. Aminosäuren	5
2.1.1. Produktionsprozess	6
2.1.1.1. Produktionskapazitäten	6
2.1.1.2. Anwendungen	7
2.1.1.3. Synthesemethoden	8
2.1.1.4. Downstream-Processing	8
2.1.2. Physikochemische Eigenschaften	10
2.2. Kristallisation	13
2.2.1. Grundlagen der Kristallisation	13
2.2.2. Kristallisation von Aminosäuren	20
2.3. Fest-Flüssig-Trennung	26
2.3.1. Filtrationsverfahren	30
2.3.2. Kuchenfiltration	32
2.3.3. Partikel- und Haufwerkseigenschaften	35
2.3.4. Experimentelle Bestimmung der Filtrationsparameter	38
2.3.5. Kontinuierliche Filtrationsapparate	40
2.4. Partikelcharakterisierung	43
3. Neue Strategien zur Prozessentwicklungsbeschleunigung	49
3.1. Stand der Technik	49
3.2. Material und Methoden	53
3.2.1. Kristallisation	53
3.2.2. Suspensionsparameter	57
3.2.3. Partikelgrößenanalyse	57

3.2.4.	Filtrationsversuche	58
3.2.5.	Bandfilter	60
3.3.	Ergebnisse	60
3.3.1.	Herstellung der Kristallsuspension	60
3.3.2.	Einfluss des Kristallhabitus auf die Filtrationsparameter	66
3.3.3.	Experimentelle Untersuchungen im Miniplant-Maßstab	75
3.3.4.	Experimentelle Untersuchungen an der kontinuierlichen Gesamtanlage	80
3.4.	Fazit	85
4.	Beeinflussung der Kristallform durch den Fest-Flüssig-Trennschritt	87
4.1.	Stand der Technik	87
4.2.	Verfahren der automatisierten Bildauswertung	91
4.3.	Material und Methoden	93
4.3.1.	Kristallisation	93
4.3.2.	Filtration	93
4.3.3.	Bilderfassung und –analyse	95
4.4.	Ergebnisse	99
4.4.1.	Trainingsdatensatz und Klassifikatorauswahl	99
4.4.2.	Klassifikatorwahl	100
4.4.3.	Validierung	103
4.4.4.	Bewertung des Einflusses der Filtration auf den Agglomerationsgrad	104
4.5.	Fazit	109
5.	Entwicklung eines neuen Apparatekonzepts zur integrierten Partikelerzeugung	111
5.1.	Stand der Technik	111
5.2.	Grundlagen	114
5.2.1.	Kristallisation in einer dünnen, ungerührten Schicht	114
5.2.2.	Wärmeleitung in einer dünnen, ruhenden Schicht	115
5.3.	Material und Methoden	116
5.3.1.	Modellsystem	116
5.3.2.	Analytik	117
5.4.	Ergebnisse	119
5.4.1.	Konzeptionierung	119
5.4.1.1.	Temperiermodul	122
5.4.1.2.	Filtrationsmodul	124
5.4.1.3.	Trocknungsmodul	125
5.4.1.4.	Behälter, Filtertuch und Transporteinrichtung	125

5.4.1.5. Gesamtanlage	127
5.4.2. Machbarkeitsstudien	130
5.4.2.1. Suspensionstemperatur	130
5.4.2.2. Schichtdicke	131
5.4.2.3. Reproduzierbarkeit	134
5.4.2.4. Vergleich mit gerührter Kristallisation	136
5.4.2.5. Kristallisationszeit	136
5.4.2.6. Impfkristallanteil	138
5.4.2.7. Abkühlrate	140
5.4.2.8. Temperaturprofil	141
5.5. Fazit	145
6. Zusammenfassung und Ausblick	147
6.1. Zusammenfassung	147
6.2. Ausblick	149
7. Abkürzungen und Symbole	151
A. Anhang	167

1. Einleitung

1.1. Motivation

Die Prozessindustrie bedient sich einer großen Bandbreite an verfahrenstechnischen Operationen zur Produktion diverser Güter, von Bulk-Chemikalien über Spezialitäten bis hin zu pharmazeutischen Produkten. Diese hohe Diversität bedingt auch gleichzeitig einen hohen Aufwand, sowohl von der Entwicklung des Produktes bis zum produzierenden Maßstab, als auch vom Rohstoff bis zum verkaufsfähigen Zielprodukt. Stetige Verbesserungen hinsichtlich Investitions-, Betriebs-, Energie- und Rohstoffkosten zur Steigerung der Effizienz sind somit der Kernpunkt von Forschungs- und Entwicklungsprojekten. Aminosäuren stellen aufgrund der vielfältigen Anwendung und der physiologischen Bedeutung ein wichtiges Produkt dar. Zudem finden sie Anwendung als Modellsystem für die Vielzahl an unterschiedlichen Produkten zur Charakterisierung von Prozessen und Verfahren. Da deren Synthese in vielen Fällen einen fermentativen Ursprung hat, finden sich in der Literatur Untersuchungen zur Erhöhung der Fermentationsausbeute, Optimierung von Bakterienstämmen, sowie Grundlagenuntersuchungen zu biologischen Zusammenhängen.

Die Betrachtung der Aminosäureproduktion erfolgt hauptsächlich von der Seite des Upstreams [1–5]. Die Weiterverarbeitung zum verkaufsfähigen Produkt vermitteln Downstreamverfahren, die einen entscheidenden Einfluss auf die Produkteigenschaften haben. Diese besteht bei Aminosäureprodukten meist aus chromatographischen Verfahren, sowie der Kristallisation. Hierzu sind in der Literatur ebenfalls einige Veröffentlichungen zu finden, die allerdings in ihrer Zahl schon deutlich geringer im Vergleich zum biologischen Upstream ausfallen [6, 7]. Der Betrachtung des folgenden Prozessschrittes, die Abtrennung des kristallinen Produktes aus der flüssigen Umgebung, widmet sich dagegen nur ein sehr geringer Anteil der Forschungstätigkeit. Dabei bietet der Bereich der Fest-Flüssig-Trennung ein großes Potential zur Energieeinsparung, Effizienzsteigerung und Erhöhung der Produktreinheit. Die Verfahren der Fest-Flüssig-Trennung sind sehr vielfältig und individuell auf das Zielprodukt zu optimieren. Sie beeinflussen die Kristalleigenschaften wie Partikelgröße, Reinheit und Form und haben somit einen nicht zu vernachlässigenden Effekt auf die weiteren Produktionsschritte, bzw. die Eigenschaften des Endproduktes [8].

Die in der Literatur erfolgten Untersuchungen befassen sich zudem in den meisten Fällen mit der analytischen Betrachtung von Laborverfahren zur Kristallisation von Aminosäuren, während die technische Umsetzung an praxisrelevanten Beispielen wenig Beachtung findet. Die technische Ausführung des Downstreams ist meist in Patenten adressiert und steht somit der Forschungs- gemeinde nur bedingt zur Verfügung.

Es besteht damit Verbesserungspotential hinsichtlich der Fest-Flüssig-Trennung von Aminosäuren und weiteren Spezialchemikalien. Zunächst existiert nur eine unzureichende Dokumentation und Veröffentlichung für die allgemeine Forschungsgemeinschaft. Daran schließen sich Herausfor- derungen zur Verbesserung der technischen Verfahren, entweder durch Optimierung bestehender oder Entwicklung neuer Konzepte an. Zuletzt ist eine Charakterisierung des Einflusses der Fest- Flüssig-Trennung auf die Produkte zu adressieren.

Daher wird im Rahmen dieser Arbeit der Downstream von kristallinen Aminosäuren sowohl dessen Funktion als verkaufsfähiges Produkt, als auch als Modellsystem für Güter der Prozessindustrie, wie Spezialitäten und Pharmazeutika, als Kernpunkt betrachtet.

1.2. Gegenstand der Arbeit

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der gesamtheitlichen Betrachtung des Downstream-Verfahrens zur Gewinnung kristalliner Produkte. Als Modellsystem dienen hierfür Aminosäuren aufgrund der großen Variabilität in den physikochemischen Eigenschaften der gelösten Form, sowie der Kristallform. Die Arbeit adressiert drei Themenkomplexe, die sich in unterschiedlicher Weise mit der Abtrennung kristalliner Stoffe aus einer wässrigen Umgebung befassen.

Neue Strategien zur Prozessentwicklungsbeschleunigung

Downstream-Anlagen zur Herstellung kristalliner Aminosäuren bestehen häufig aus den Ver- fahrensschritten Eindampfung, Kristallisation und Fest-Flüssig-Trennung [6, 9]. Ansätze zur Effizienzsteigerung sind eine beschleunigte Anlagenplanung und die flexible Gestaltung durch die Modularisierung. Jeder funktionelle Verfahrensschritt ist dabei als vollständig charakterisiertes Modul ausgeführt, sodass durch individuelle Zusammenstellung eine modulbasierte Anlage resul- tiert. Die Vorteile der Modularisierungsidee sind in der Literatur vielfach theoretisch adressiert, aber nur im geringen Maße in ihrer praxisrelevanten, technischen Umsetzung beschrieben. Die Zahl an Demonstrationsanlagen, sowie Machbarkeitsstudien ist daher gering [10–14].

Daher steht die Fragestellung, ob und in welcher Form die Modularisierung im praktischen Umfeld anwendbar ist und welche Herausforderungen sich hinsichtlich der Fest-Flüssig-Trennung ergeben,

im Mittelpunkt der Betrachtung. Diese Arbeit beschäftigt sich folglich mit der Thematik der technischen Umsetzung der Modularisierung und hat zum Ziel, über Machbarkeitsstudien und eine Demonstrationsanlage, einen Beitrag zu dessen Weiterentwicklung zu liefern. Experimentelle Untersuchungen am Modellsystem Aminosäure charakterisieren die Fest-Flüssig-Trenneigenschaften der unterschiedlichen kristallinen Ausprägungen. Anhand der Ergebnisse erfolgen die theoretische Auslegung von potentiellen Fest-Flüssig-Trennmodulen, sowie die praktische Inbetriebnahme eines Moduls. Die Untersuchung fand sowohl mit einer diskontinuierlichen Vorlage zur Darstellung des Stand-Alone-Betriebs, sowie integriert in einer kontinuierlichen Gesamtanlage statt. Da die Modularisierung auch auf die Flexibilität einer Anlage bezüglich unterschiedlicher Stoffsysteme abzielt, sind experimentelle Untersuchungen anhand verschiedener kristalliner Aminosäuresysteme Gegenstand der Arbeit. Die durchgeführten Untersuchungen zeigen die Machbarkeit der Modularisierung am Beispiel der kristallinen Aminosäuren entlang der gesamten Kette der Prozessentwicklung.

Beeinflussung der Kristallform durch den Fest-Flüssig-Trennschritt

Entlang der Verfahrenskette vom Rohstoff bis zum finalen Produkt unterliegt ein Stoff diversen Änderungen hinsichtlich Aggregatzustand, amorphem Zustand und Partikeleigenschaften [8]. Einfluss auf die Feststoffeigenschaften, die besonders relevant für den Endverbraucher und die Effizienz der feststoffverarbeitenden Schritte sind, hat der Downstream-Prozess. Während des feststoffbildenden Schrittes, wie Kristallisation oder Fällung, entscheidet sich die grundlegende Struktur des Materials. Daher existiert auch eine große Zahl an veröffentlichten Untersuchungen zu diesem Themengebiet [15–18]. Aber auch die folgenden Verarbeitungsprozesse, wie Fest-Flüssig-Trennung und Trocknung nehmen Einfluss auf die Eigenschaften. Diese Zusammenhänge sind bisher nur in geringer Zahl Teil von Forschungsuntersuchungen und bedürfen somit einer Erweiterung des Wissenstandes. Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen Partikeleigenschaften und einzelnen Verfahrensschritten optimieren somit den Verfahrensprozess, da über die Wahl an Apparaten der Prozessweg im besten Fall reduzierbar ist.

Daher stellt sich die Frage, ob die Fest-Flüssig-Trennung einen Einfluss auf die Kristalleigenschaften hat und welches Ausmaß dieser annimmt. Dabei ist zu vermuten, dass die Wahl des Filtrationsverfahrens, sowie die Art des Stoffsystems entscheidend für die Kristallqualität sind. Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung des Einflusses der Fest-Flüssig-Trennung auf die kristalline Struktur von Aminosäuren. Als Parameter der Kristalleigenschaften ist die Agglomeration der Partikel während der Fest-Flüssig-Trennung bei Anwendung unterschiedlicher Verfahren im Fokus der Untersuchungen. Im Rahmen dessen ist die Entwicklung einer automatisierten Klassifikation und Bildauswertung Teil der Betrachtungen. Somit sind Zusammenhänge der Agglomeration von kristallinen Systemen nach der Fest-Flüssig-Trennung mit Filtrations- und Zentrifugationsverfahren dargestellt.

Entwicklung eines neuen Apparatekonzeptes zur integrierten Partikelerzeugung

Die Modularisierung ist eine Möglichkeit zur Optimierung und Effizienzsteigerung von Downstream-Prozessen, wobei sie bisher den modularen Aufbau einer Gesamtanlage bezeichnet. Ein weiterer Ansatz zur flexiblen Anlagengestaltung ist der modulare Aufbau des Moduls selbst, folglich des verfahrenstechnischen Apparates. Zusätzlich ändern sich die Anforderungen an Anlagen hinsichtlich Platzbedarf, Sicherheit, Produktreinheit, Skalierung und Betriebsart. Es sind kleine Apparate gewünscht, die mit geringem Aufwand von der Umgebung isolierbar sind, um die Einhaltung von Sicherheitsbestimmungen und Kontaminationsfreiheit zu garantieren. Hauptsächlich geringe Abmessungen widersprechen der simultanen Forderung nach kontinuierlichen Apparaten, da diese in der Regel erst ab Pilotmaßstab verfügbar sind.

Teil dieser Arbeit ist die Entwicklung eines neuen Apparatekonzeptes, welches die Kopplung der Verfahrensschritte Kristallisation, Fest-Flüssig-Trennung und Trocknung auf einem kontinuierlichen, modularen Apparat ermöglicht. Gegenstand sind dabei die Konstruktion, der Bau und die Inbetriebnahme des Apparates. Machbarkeitsstudien zur kontinuierlichen Schichtkristallisation am Modellsystem Saccharose stehen zudem im Fokus der Betrachtungen. Anhand des neu entwickelten Kristallisations-Bandfilters ist es möglich eine integrierte Partikelerzeugung und -abtrennung auf einem flexiblen, modularen Apparat durchzuführen.

Diese Arbeit adressiert somit die Fragestellung, ob es möglich ist, die Verfahrensschritte Kristallisation, Fest-Flüssig-Trennung und Trocknung auf einem integrierten Apparat erfolgreich und ohne Qualitätsverluste gegenüber klassischen Batch-Kristallisationsverfahren zu vereinen.

2. Theorie

2.1. Aminosäuren

Aminosäuren sind die Grundbausteine biologischen Lebens. Sie stellen die kleinste Molekülstruktur dar, die sich durch intermolekulare Bindungen zu größeren Proteinen und Proteinverbänden kombinieren. Darin liegt ihre wichtige physiologische Bedeutung begründet, woraus ein großes wirtschaftliches Interesse an deren Herstellung und Vertrieb resultiert [1, 19, 20]. Die Anwendungsgebiete von Aminosäuren sind aufgrund des breiten Strukturspektrums vielfältig und erstrecken sich über verschiedenste Industriezweige [20, 21]. Je nach Molekül unterscheiden sie sich in ihrer chemischen Struktur, ihrer Größe und ihren Eigenschaften. Die Geschichte der kommerziellen Aminoproduktion startete bereits 1908 mit der Isolierung von Glutamat durch den japanischen Professor Kikunae Ikeda. Aufgrund der Beteiligung von Glutamat am Geschmack Umami, der gerade in Asien stark nachgefragt ist, folgte die erste kommerzielle Produktion von Glutamat durch Extraktion aus Soja- und Weizenhydrolysaten. Den hohen Bedarf an L- Mononatriumglutamat, die Darreichungsform des Glutamats, konnte diese Produktionsmethode schon bald nicht mehr decken, sodass fermentative Synthesemethoden im Fokus der Forschungstätigkeit standen. Mit der Entdeckung des Bakteriums *Corynebacterium glutamicum* fand der Durchbruch im Bereich der industriellen Produktion statt. Dieser Bakterienstamm ermöglicht die fermentative Produktion von MSG, sowie weiterer Aminosäuren. und markiert den Beginn der großtechnischen Produktion von Aminosäuren [6, 20]. Zum aktuellen Zeitpunkt steigt der Bedarf an Aminosäuren weiterhin und führt damit zu einer fortlaufenden Erhöhung der Produktionskapazitäten. Daraus ergibt sich auch die Forderung nach neuen und innovativen Produktionskonzepten [9].

2.1.1. Produktionsprozess

2.1.1.1. Produktionskapazitäten

Aktuell beläuft sich die Produktionsmenge von Aminosäuren insgesamt auf weltweit ca. fünf Millionen Tonnen pro Jahr. Davon verteilt sich der Großteil auf die beiden Aminosäuren L-Natriumglutamat und L-Lysin mit jeweils zwei Millionen Tonnen pro Jahr. Allerdings wandelt sich dieser Zustand in den letzten Jahren. Während vor einigen Jahren L-Mononatriumglutamat aufgrund des Einsatzes als Geschmacksverstärker die am meisten produzierte Aminosäure war, besetzt L-Lysin als Futtermittelzusatz in nächster Zukunft diese Rolle [20]. Dies wird bei der Betrachtung des Marktwachstums deutlich. Während der Markt für L-Natriumglutamat ein Wachstum von 4–5 % pro Jahr verzeichnet [20], liegt die Produktionssteigerung von L-Lysin bei 7 % [2].

Tabelle 2.1.: Produktionskapazitäten, Synthesemethoden und Anwendungen der am häufigsten industriell hergestellten Aminosäuren [3]

Aminosäure	Produktionskapazität [t · a ⁻¹]	Synthesemethode	Anwendung
L-Glutamat	1.000.000	Fermentation	Geschmacksverstärker
L-Lysin	600.000	Fermentation	Futtermittel
D, L-Methionin	400.000	Chemische Synthese	Futtermittel
Glycin	22.000	Chemische Synthese	Nahrungsmittelzusatz
L-Threonin	20.000	Fermentation	Futtermittel
L-Aspartan	10.000	Enzymatische Katalyse	Süßungsmittel
L-Phenylalanin	10.000	Fermentation	Süßungsmittel
L-Cystein	3.000	Enzymatische Katalyse	Futtermittel
L-Arginin	1.000	Fermentation	Pharmazeutikum
L-Tryptophan	500	Fermentation	Pharmazeutikum
L-Valin	500	Fermentation	Pharmazeutikum
L-Leucin	500	Fermentation	Pharmazeutikum

Eine Übersicht der gesamten Produktionskapazitäten, sowie deren Verteilung sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst. Die Gegenüberstellung basiert auf Angaben für das Jahr 2004. Dabei sind starke Unterschiede zwischen den Produktionsmengen erkennbar. Während die am meisten produzierten Aminosäuren in den Bereichen Lebensmittel- und Futtermittelzusatz positioniert sind, finden in anderen Anwendungsgebieten nur geringe Mengen Absatz. Dies verdeutlicht auch die Herausforderung, die sich bei deren Produktion ergibt. Da sowohl die Großmengen- als auch

die Kleinstmengenproduktion nachgefragt ist, liegen hohe Anforderungen an Equipment und Anlagenstrukturen vor.

2.1.1.2. Anwendungen

Aus dem biologischen Hintergrund und den vielfältigen molekularen Strukturen ergibt sich eine Vielzahl an Anwendungsgebieten für Aminosäuren (siehe Tabelle 2.1). Dabei stellen die Lebensmittel- und Futtermittelindustrie den größten Anteil [21]. Am bekanntesten ist der Einsatz von L-Natriumglutamat und L-Aspartat als Geschmacksverstärker [3] in der *Lebensmittelindustrie*. Dies ist in den spezifischen Eigenschaften begründet, welche für jede Aminosäure ein eigenes Geschmacksmuster bedingt. Die Zusammensetzung in Lebensmitteln ist essentiell für den spezifischen Geschmack. Während Glycin, Alanin und Threonin süßlich sind, schmecken Lysin, Arginin und Isoleucin bitter [20]. Daher finden manche Aminosäuren selbst oder auch als Vorstufe zu anderen Süßungsmitteln ihren Einsatz. L-Phenylalanin wird beispielsweise als Substrat für die Herstellung von L-Aspartat verwendet [4, 22].

Als *Nahrungsergänzungsmittel* erfolgt der Einsatz im Sport- und Gesundheitsbereich. Hierbei werden gezielt bestimmte Aminosäuren dem konventionellen Ernährungsplan zugefügt, um beispielsweise den Muskelaufbau zu unterstützen [23, 24]. Der Zusatz von Aminosäuren in *Futtermitteln* ist durch die physiologische Wirkung als Grundbausteine der Proteine begründet. Hier gibt die FASS-Theorie eine anschauliche Erklärung. Pflanzliche und tierische Nahrungs- und Futtermittel zeichnen sich durch eine spezifische Zusammensetzung an Aminosäuren und damit gleichzeitig durch einen Überschuss und eine Limitierung aus. Erfolgt die Fütterung mit einer Futterquelle, beispielsweise Weizen, dann liegen bestimmte Aminosäuren in limitierter Menge vor. Dadurch ist auch das tierische Wachstum begrenzt, da für den funktionsfähigen Aufbau von Proteinen stöchiometrische Verhältnisse zwischen den Aminosäuren bestehen. Der Zusatz der limitierenden Aminosäuren gleicht diesen Mangel aus. Die resultierende Erhöhung der Futtermittelqualität führt zu einem beschleunigten tierischen Wachstum, der Reduktion an Futtermittel und damit auch der Abfallströme [4, 20, 21]. Die für diesen Zweck am häufigsten eingesetzten Aminosäuren sind L-Lysin, L-Methionin und L-Threonin.

Auch die Anwendung im *Pharmabereich* ist vielfältig. Als Begleittherapie bei Operationen erfolgt der Einsatz in Form von parenteralen Infusionen zur pre- und postoperativen Behandlung. Bestimmte Aminosäuren haben sich auch bei der Behandlung von Erkrankungen der Leber und des gastroenterologischen Traktes als wirksam erwiesen und werden daher im Rahmen spezifischer Diäten eingesetzt [25, 26]. Aminosäuren stellen auch Vorstufen von pharmazeutischen Wirkstoffen dar und sind daher als Substrat stark nachgefragt [1, 4, 20, 21]. Ein Beispiel hierzu ist deren Einsatz als Vorstufe von Antibiotika [21]. Eine weitere pharmazeutische Anwendung beruht auf

den chemischen Eigenschaften von Aminosäuren. Bei der Herstellung und Formulierung von therapeutischen Proteinen werden Aminosäuren als Stabilisatoren eingesetzt. Sie stabilisieren die Proteinstruktur auch bei höheren Temperaturen oder Dehydratisierung, welche beispielsweise bei der Formulierung als Granulat oder Tablette notwendig ist [27, 28].

Letztendlich können die Aminosäuren auch selbst als Pharmazeutikum wirken [5]. Ein Beispiel hierfür ist der Einsatz von L-Tryptophan als Schlafmittel oder Antidepressivum [20, 29].

2.1.1.3. Synthesemethoden

Das vielfältige Anwendungsgebiet führt zu einem großen Bedarf an robusten Produktionsmethoden und großen Produktionsmengen. Daher wurde in den letzten fünfzig Jahren die Forschung zur kommerziellen Herstellung von Aminosäuren stark vorangetrieben.

Als Synthesemethoden sind zum aktuellen Zeitpunkt vier unterschiedliche Verfahren üblich. Die älteste Methode ist die *Extraktion* aus pflanzlichen oder tierischen Hydrolysaten. Dies erfolgt auch heute noch bei der Produktion von L-Leucin oder Cystein. Allerdings ist diese Methode aufgrund des hohen Bedarfs an Rohstoffen mit hoher Qualität und der großen Menge an anfallenden Abwasserströmen mit teilweise toxischen Anteilen aufwendig und teuer.

Eine alternative Synthesemethode ist die *chemische Synthese*. Die Synthese der Aminosäure basiert auf der Reaktion chemischer Edukte. Der Nachteil liegt hauptsächlich in der Bildung von racematischen Gemischen aus D- und L-Aminosäuren. Häufig hat nur das L-Enantiomer eine physiologische Bedeutung. Die Enantiomerentrennung ist ein aufwendiger und teurer Prozess, sodass die chemische Synthese bei der Aminosäureherstellung nur bei Molekülen eingesetzt wird, die in beiden enantiomeren Formen biologisch aktiv sind. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist L-Methionin. Eine enantiomerenreine Produktion von Aminosäuren ergibt sich über die *enzymatische Katalyse*. Die Umsetzung eines Substrates durch meist an einem Trägermaterial immobilisierter Enzyme zu den entsprechenden Aminosäuren ist dabei die Grundlage des Verfahrens. Dieses ist hocheffizient, allerdings ist der Einsatz durch die Kosten der Substrate eingeschränkt, sodass die *Fermentation* am häufigsten Anwendung findet. Hierbei koppeln sich die Vorteile der enzymatischen Katalyse mit deutlich günstigeren Ausgangsstoffen [20].

2.1.1.4. Downstream-Processing

Nach der Synthese der Aminosäuren schließt sich das Downstream-Processing zur Abtrennung der reinen Produkte aus der wässrigen Lösung an. Allgemein lässt sich dieses Verfahren mit dem Ausgangsprodukt der Fermentationsbrühe, wie in Abbildung 2.1 dargestellt, beschreiben. Da es sich um einen mikrobiologischen Prozess handelt, stellt die Abtrennung der Zellen und

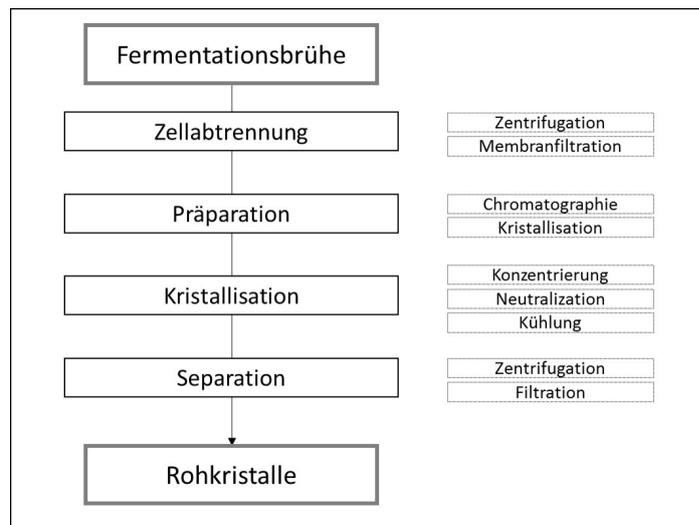


Abbildung 2.1.: Klassischer Downstream-Prozess bei der fermentativen Aminosäureherstellung [6, 9]

Zellbestandteile den ersten Schritt der Aufarbeitung dar. Dies kann über Zentrifugations- oder Filtrationsmethoden erfolgen. Die Purification bedingt anschließend die Reinheit des finalen Produktes. Hochselektive Verfahren wie die Ionenaustausch- oder Größenausschlusschromatographie ermöglichen eine Abtrennung des Zielproduktes von weiteren molekularen Substanzen oder Verunreinigungen. Welche Aufarbeitungsschritte hier Einsatz finden, hängt von der Zielanwendung des Produktes und der Verunreinigungen im Ausgangsmaterial ab. In der Pharmaindustrie sind die Anforderungen an die Produktreinheit höher, sodass sich auch ein gesteigerter Aufwand im Vergleich zu Produkten für die Futtermittelindustrie bei der Aufreinigung ergibt.

In der Regel folgt ein feststoffbildender Schritt. Die Kristallisation findet hier aufgrund der hohen Selektivität, sowie der Stabilität der Kristalle und Handhabungseigenschaften, Anwendung. Die Wahl des geeigneten Kristallisationsverfahrens orientiert sich an den physikochemischen Eigenschaften, wie Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit oder Temperaturstabilität, des Zielproduktes.

Vor der finalen Formulierung erfolgt die Abtrennung des Feststoffes aus der Mutterlauge über einen Fest-Flüssig-Trennschritt. Hierbei werden Zentrifugations- oder Filtrationsverfahren angewandt [5–7, 21]. Bei bestimmten Aminosäuren ist es allerdings unerlässlich chromatographische Verfahren zu nutzen. Ein Beispiel hierfür ist L-Isoleucin. Bei der fermentativen Herstellung liegt ein dualer Biosyntheseweg vor. Der Organismus produziert sowohl L-Isoleucin als auch L-Valin. Gleichzeitig sind die physikochemischen Eigenschaften der beiden Aminosäuren ähnlich, sodass deren Trennung zu einem verfahrenstechnischen Problem wird. Eine geeignete Maßnahme basiert auf den unterschiedlichen Lösungseigenschaften der Aminosäuren. Die Kristallisation als

selektives Verfahren ermöglicht somit die Trennung der beiden Aminosäuren [5].

Der hohe Bedarf an Aminosäuren und deren sich stetig weiterentwickelnden Anwendungen erfordern neue, innovative, effiziente und flexible Produktionsprozesse. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Downstream-Processing, da hier ein großer Kostenfaktor gelagert ist [5, 9, 30]. Das Downstream-Processing hängt dabei stark von den spezifischen Eigenschaften des Produktes ab, wie beispielsweise Löslichkeit, Molekulargröße, Affinitäten und Ladungseigenschaften. Innovative Aufarbeitungsmethoden sind aktuell im Bereich von Membranprozessen zur gezielten Isolierung einer Aminosäure zu finden.

2.1.2. Physikochemische Eigenschaften

Die molekulare Grundstruktur ist bei allen Aminosäuren gleich. Diese besteht aus einem zentralen α -Kohlenstoff-Atom mit vier kovalenten Bindungspartnern (siehe Abbildung 2.2) [31].

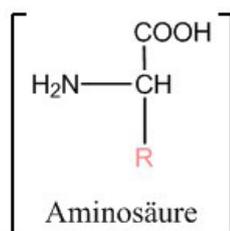


Abbildung 2.2.: Allgemeine Molekülstruktur von Aminosäuren nach [31]

Die Carboxylgruppe (-COOH) und die Aminogruppe (-NH₂) sind die beiden funktionellen Kopfgruppen. Zwischen diesen beiden Gruppen bildet sich beim Proteinaufbau die spezifische Peptidbindung zwischen zwei benachbarten Aminosäuren. Jede Aminosäure unterscheidet sich in ihrer spezifischen Struktur und weist dadurch andere physikochemische Eigenschaften auf, welche die Wechselwirkungen der Aminosäuren untereinander, sowie mit anderen Molekülen beeinflussen. Durch diese Besonderheit ist ein großes Maß an Flexibilität bei der Struktur von Proteinen und damit auch die Vielfältigkeit des biologischen Lebens möglich. Die physikochemischen Eigenschaften von Aminosäuren werden durch die Seitenkette der Aminosäure, den spezifischen Rest R, bestimmt. Dieser variiert von Aminosäure zu Aminosäure und bedingt dadurch die hohe Diversität in dieser Stoffgruppe [32, 33].

Die Eigenschaften können hinsichtlich der Molekülgröße, bzw. des Platzbedarfes variieren. Die kleinste Aminosäure Glycin hat ein Molekulargewicht von 75.07 g mol⁻¹ im Vergleich zur größten Aminosäure L-Tryptophan mit 204.23 g mol⁻¹. Aminosäuren unterscheiden sich auch anhand ihres Ladungszustandes. Einige Aminosäuren haben aufgrund ihrer aromatischen Seitenkette

einen hydrophoben Charakter, während manche Aminosäure durch die saure Seitenkette geladen sind [34]. In Abbildung A.1 [31, 35] ist eine Zusammenstellung der Aminosäuren mit den unterschiedlichen Eigenschaften bedingt durch ihre Seitenkette dargestellt. Das Vorhandensein eines α -C-Atoms bedingt den chiralen Charakter von Aminosäuren. Sie liegen als Spiegelbildisomere vor, sodass zwischen L- und D-Konformation unterschieden wird. Von besonderem Interesse ist dabei, dass fast ausschließlich die L-Konformation am Proteinaufbau beteiligt ist. Der Grund hierfür ist bisher nicht ausreichend wissenschaftlich erforscht. Lediglich einige Theorien zu diesem Thema existieren.

Für die Wahl und die Auslegung des Aufarbeitungsprozesses sind vor allem die Lösungs- und Kristallisationseigenschaften der Aminosäuren relevant. Aminosäuren liegen sowohl in wässriger Lösung als auch in kristalliner Form als Zwitterionen vor [34]. Dies ist durch die Carboxyl- und Aminogruppe bedingt. Während Erstere ein Wasserstoffatom abgibt und somit sauer reagiert, nimmt die Aminogruppe ein Wasserstoffatom auf und reagiert basisch. Aminosäuren haben folglich eine Pufferwirkung (siehe Abbildung 2.3).

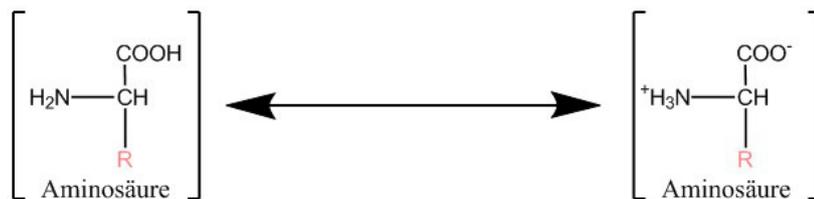


Abbildung 2.3.: Schematische Darstellung der Pufferwirkung von Aminosäuren [31]

Liegt die Carboxylgruppe protoniert und die Aminogruppe deprotoniert vor, ist die Kopfgruppe des Moleküls ladungsneutral. Gleichen sich zudem die positiven und negativen Ladungen im Rest aus, ist das gesamte Molekül neutral geladen. Dieser Zustand stellt sich bei einem für jede Aminosäure spezifischen pH-Wert ein, dem sogenannten isoelektrischen Punkt. An diesem Punkt weist die Aminosäure ihre geringste Löslichkeit auf, da die funktionellen Kopf-Gruppen keinen ionischen Charakter haben und keine, bzw. nur geringfügige Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel eingehen. Welchen absoluten Wert der isoelektrische Punkt einer einzelnen Aminosäure aufweist, wird durch die Seitenkette bestimmt. Diese reagiert in Abhängigkeit ihrer chemischen Struktur ebenfalls und trägt damit zur Ladung des Gesamtmoleküls bei [33].

In Tabelle 2.2 sind die isoelektrischen Punkte einiger Aminosäuren beispielhaft dargestellt [36].

Dabei wird deutlich, dass Aminosäuren, die ungeladene und unpolare Seitenketten aufweisen, einen isoelektrischen Punkt im neutralen pH-Bereich aufweisen. Dies ist bedingt durch den fehlenden ionischen Charakter der Seitenketten. Aminosäuren, welche einen sauren Rest aufweisen,

Tabelle 2.2.: Isoelektrische Punkte und Wasserlöslichkeiten verschiedener Aminosäuren [36]

Aminosäure	Löslichkeit X_{solu} $/ g_{AS} \cdot g_{aq}^{-1}$	pI [-]	Aminosäure	Löslichkeit X_{solu} $/ g_{AS} \cdot g_{aq}^{-1}$	pI [-]
Glycin	0,2523	5,97	Threonin	0,0979	6,53
Alanin	0,1663	6,02	Methionin	0,0559	5,75
Valin	0,0587	5,97	Cystein	0,0256	5,02
Leucin	0,0219	5,98	Asparaginsäure	0,0051	2,87
Isoleucin	0,0317	6,02	Glutaminsäure	0,0088	3,22
Phenylalanin	0,0280	5,48	Aspartat	0,0251	5,41
Tryptophan	0,0132	5,88	Glutamin	0,0425	5,65
Tyrosin	0,0005	5,65	Lysin	0,2466	9,74
Histidin	0,0436	7,58	Arginin	0,1959	10,76
Serin	0,3657	5,68	Prolin	1,3007	6,30

besitzen einen isoelektrischen Punkt im sauren pH-Bereich. Hier ist das Molekül nur neutral, wenn der saure Rest durch die im umgebenden Medium vorhanden Wasserstoffionen protoniert vorliegt. Analog hierzu liegt der isoelektrische Punkt von basisch reagierenden Aminosäuren im basischen pH-Bereich. Hier gilt analog, dass das umgebende Medium ausreichend wenige Wasserstoffionen, bzw. eine ausreichende Menge an Hydroxid-Anionen aufweisen muss, damit die basisch reagierende Gruppe der Seitenkette deprotoniert vorliegt.

Nicht nur der isoelektrische Punkt wird durch die funktionellen Gruppen der Seitenkette bestimmt. Auch die Löslichkeitseigenschaften sind maßgeblich davon abhängig. In Tabelle 2.2 ist die Wasserlöslichkeit unterschiedlicher Aminosäuren dargestellt. Während die Kopfgruppe der Aminosäuren um das zentrale α -C-Atom bei allen Aminosäuren die gleichen Eigenschaften hervorrufen würde, bestimmt der ionische oder hydrophobe Charakter der Seitenkette die Löslichkeitseigenschaften. Die Zusammenhänge sind dabei nicht bei allen Aminosäuren leicht ersichtlich. Während einige Aminosäuren (L-Tryptophan, L-Phenylalanin) über unpolare Seitenketten verfügen und dadurch auch eine niedrige Löslichkeit aufweisen, ist dies bei anderen Aminosäuren nicht der Fall. Beispielsweise haben L-Glutaminsäure oder L-Asparaginsäure ebenfalls eine niedrige Löslichkeit, obwohl sie über polare Seitenketten verfügen. Dies ist im speziellen Aufbau der Aminosäuren begründet. Die polaren Seitenketten gehen hierbei Wechselwirkungen mit dem α -C-Atom ein und stehen nicht mehr als Bindungspartner für das umgebende Lösungsmittel zur Verfügung [33].

Abgesehen von einigen Ausnahmen, kann die Löslichkeit in Abhängigkeit zur Anzahl an Kohlenstoffatomen in der Seitenkette gebracht werden. Je höher die Anzahl an Kohlenstoffatomen, desto stärker ist der hydrophobe Einfluss im Vergleich zu den polaren Anteilen. Daher nimmt

auch die Löslichkeit ab. Dieser Zusammenhang ist Abbildung 2.4 zu entnehmen [37].

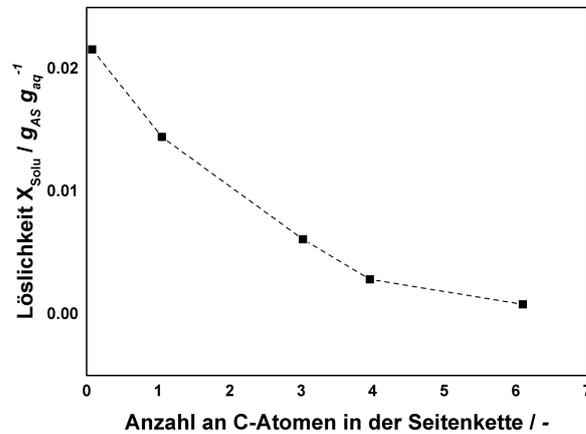


Abbildung 2.4.: Abhängigkeit der Löslichkeit von der Anzahl an C-Atomen in der Seitenkette der Aminosäure [37]

2.2. Kristallisation

2.2.1. Grundlagen der Kristallisation

Die Kristallisation ist ein Stofftrennverfahren der thermischen Verfahrenstechnik und in der industriellen Anwendung ein grundlegendes Downstream-Verfahren zur Gewinnung von Materialien aus den Bereichen Feinchemikalien, Nahrungsmittel, Pharmazeutika und vieles mehr [38–41]. Ziel dieser Operation ist „das Überführen eines oder mehrere Stoffe aus dem amorph-festen, flüssigen oder gasförmigen Zustand in den kristallinen Zustand“ [38]. Die Gründe für die Wahl dieser Verfahrensoperation sind dabei vielseitig. Ziel kann die Gewinnung der kristallinen Substanz oder des Lösungsmittels sein. Die Trennung eines Stoffgemisches zur Erhöhung der Reinheit, sowie die Konzentrierung der Lösung sind ebenfalls mögliche Zielsetzungen. Zudem wird die Kristallisation als Verfahren zur Lösungsmittelrückgewinnung eingesetzt. Grundsätzlich kann das Kristallinat sowohl Endprodukt als auch Intermediat für weitere Aufarbeitungs- oder Prozessschritte sein [41]. Die ideale Kristallisation liefert als Ergebnis Kristalle mit klar definierten physikochemischen Eigenschaften, wie Kristallgröße, Kristallgrößenverteilung, Reinheit etc. [39].

Die Grundlagen der Kristallisation sind der Thermodynamik zu entnehmen. Bei Kristallen handelt es sich um Festkörper, die eine geordnete dreidimensional-periodische Struktur aufweisen. Der Unterschied zu amorphen Festkörpern liegt in der hochorganisierten Ordnung des Kristallgitters [38, 41]. Das Raumgitter besteht aus einzelnen Elementarbausteinen, wie Atomen, Ionen oder Molekülen und wird durch spezifische intermolekulare Kräfte stabilisiert. Durch die für jedes Stoffsystem individuellen Anordnungen und wirkenden Kräfte unterscheiden sich auch deren kristalline Struktur [38, 40]. Die am häufigsten vorkommenden Kristallgitter sind das Metallgitter (metallische Bindung), das Ionengitter (Ionenbindungen), das Atomgitter (direkte Atombindungen) und das Molekülgitter (van-der-Waals-Kräfte, Dipol-Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrückenbindungen). Die Kristallgitter verschiedener Stoffe variieren bezüglich der Elementarlängen in unterschiedliche Raumrichtungen, sowie den Winkeln der Ebenen zueinander. Die sieben wichtigsten molekularen Anordnungen der Kristallgitter sind in Abbildung 2.5 zusammengefasst [38].

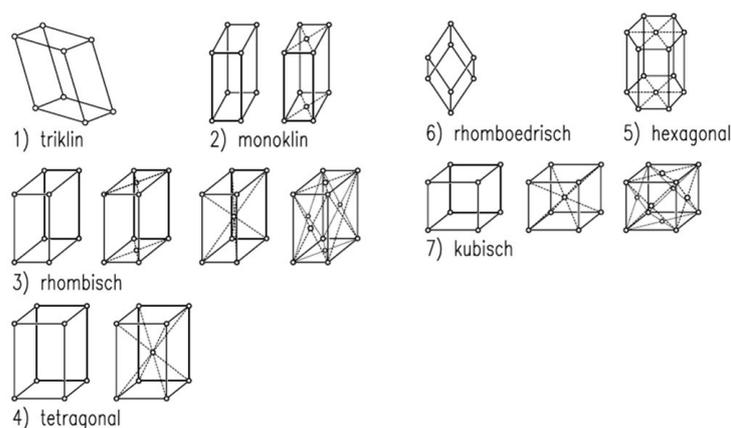


Abbildung 2.5.: Die sieben Kristalltypen basierend auf der räumlichen Anordnung des Kristallgitters [38]

Die äußere Erscheinungsform ist dabei nicht gleichzusetzen mit dem Kristallsystem auf molekularer Ebene. Die Charakterisierung der Kristallform erfolgt über den Habitus. Hierbei wird zwischen den Typen prismatisch, nadelig, dendritisch, tafelig und isometrisch unterschieden. Die Einteilung erfolgt anhand der Begrenzungsflächen, d.h. der Ebenen mit einer hohen Belegungsdichte, sowie den Verhältnissen zwischen den Begrenzungsflächen zueinander. So kann selbst bei einer gleichen Begrenzungsfläche durch Unterschiede in der Wachstumsgeschwindigkeit der Habitus eines gleichen Stoffes zu anderen Ausprägungen führen [38].

Bei den technischen Kristallisationsverfahren wird zwischen Einkristallzüchtung und Massenkristallzüchtungen unterschieden. Einkristalle zeichnen sich durch einen hohen Reinheitsgrad

aus und werden vorzüglich zu analytischen Zwecken eingesetzt. Im Vergleich hierzu liefert die Massenkristallisation meist Kristallisat und Mutterlauge als Suspension in größeren Durchsätzen. Hierbei ist die Reinheit zwar nicht vernachlässigbar, allerdings sind auch Parameter wie Kristallgröße und Kristallgrößenverteilung ein wichtiges Qualitätskriterium [38, 42].

Die Grundvoraussetzung für die Kristallisation ist die Übersättigung der Lösung. Sie stellt die treibende Kraft dar, die den Phasenübergang bewirkt. In der Lösung liegt folglich eine größere Menge an gelöstem Material vor, als der Löslichkeit an dieser Stelle des Phasendiagramms entspricht. Die Erzeugung der Übersättigung kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen, was auch die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Kristallisationsarten definiert. Zunächst ist hierbei die *Kühlungskristallisation* zu nennen. Hierbei wird die Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit genutzt. Mit sinkender Temperatur nimmt die Löslichkeit des Stoffes ab, sodass zwangsläufig beim Unterschreiten der Löslichkeitsgrenze eine Übersättigung und damit auch eine Kristallisation stattfindet. Die technische Umsetzung nutzt die Abkühlung einer heißen, gesättigten oder ungesättigten Lösung, in einem Kristallisator bei konstanter Abkühlrate. Wird die Löslichkeitsgrenze unterschritten, kommt es zur Keimbildung.

Dieser Vorgang wird prinzipiell auch bei der Vakuumkristallisation genutzt. Durch die Drucker-niedrigung erfolgt die Reduktion des Siedepunktes. Damit verdampft das Lösungsmittel bereits bei niedrigeren Temperaturen. Durch den Phasenübergang des Lösungsmittels wird dem System Verdampfungsenthalpie entzogen und die Lösung kühlt gleichzeitig ab. Diesem Verfahren liegen daher zwei unterschiedliche Vorgänge zu Grunde, um die Löslichkeitsgrenze zu unterschreiten. Der Einsatz der *Verdampfungskristallisation* ist nicht nur auf das Vakuum beschränkt, sondern findet bei temperaturstabilen Materialien auch bei Raumtemperatur und einer entsprechenden Erhitzung der Lösung über die Siedetemperatur des Lösungsmittels statt. Durch die Verdampfung des Lösungsmittels erhöht sich die Konzentration des gelösten Stoffes bis die Löslichkeitsgrenze unterschritten und eine Übersättigung erreicht ist. Im Vergleich zu den folgenden Verfahren wird bei den bereits genannten Verfahren der Lösungskristallisation auf die Zugabe weiterer Komponenten zur Lösung verzichtet. Zur Kristallisation von Stoffen, welche keine oder nur sehr schwache Abhängigkeiten der Löslichkeit von der Temperatur oder ein hohes Maß an Temperatursensitivität aufweisen, sind diese Varianten allerdings nicht geeignet. Hierzu bieten sich die Reaktions- oder die Verdrängungskristallisation an.

Bei der *Reaktionskristallisation* liegt eine Lösung aus einem Lösungsmittel und einem darin gut löslichen Stoff in hoher Konzentration vor. Durch die Zugabe einer weiteren Komponente erfolgt die Reaktion beider Komponenten. Bei dem entstehenden Produkt handelt es sich um das Zielprodukt, das eine geringere Löslichkeit aufweist und somit eine Kristallisation resultiert. Ein Spezialfall dieser Kristallisationsart ist die pH-Shift-Kristallisation. Durch die Zugabe einer Komponente, welche den pH-Wert deutlich verändert, kommt es zur Reaktion des Produktes und damit zu einer

Kristallisation des unlöslichen Produktes.

Im Vergleich dazu erfolgt bei der *Verdrängungskristallisation* keine Reaktion des Verdrängungsmittels mit dem Zielprodukt. Das Verdrängungsmittel konkurriert mit dem gelösten Stoff um die Wechselwirkung mit den umgebenden Wassermolekülen und weist dabei eine höhere Affinität auf. Die Hydrathülle, welche zuvor für die Lösung des Zielproduktes verantwortlich war, steht daher dem Verdrängungsmittel zur Verfügung, sodass es zu einer Wechselwirkung der Moleküle des Zielproduktes untereinander und damit zu einer Kristallisation kommt. Ein Spezialfall der Kristallisation stellt die Gefrierkristallisation dar. Hierbei wird die Lösung gefroren und damit der gelöste Stoff im resultierenden Lösungsmittel konzentriert. Im direkten Vergleich zu den bereits beschriebenen Verfahren erfolgt hierbei nicht die Kristallisation des gelösten Stoffes, sondern die Kristallisation des Lösungsmittels. Für die Vollständigkeit sei hier auch die Schmelzkristallisation erwähnt, wobei nicht nur das gelöste Material, sondern auch das Lösungsmittel von der flüssigen in die feste Phase übergehen [38, 41].

Wie bereits beschrieben, beruht der Kristallisationsprozess auf einer treibenden Kraft, der Übersättigung. Diese führt zu einem Phasenübergang zwischen flüssiger und fester Phase. Die Übersättigung kann auch dadurch beschrieben werden, dass das System nicht im thermodynamischen Gleichgewicht ist. Durch den Phasenübergang ist es bestrebt den Gleichgewichtszustand wieder herzustellen. Dieser Ausgleich erfolgt über die beiden charakteristischen Prozesse während der Kristallisation: Nukleation und Kristallwachstum. Für die Bildung eines Kristalls ist zunächst die Entstehung eines stabilen Keims, der sogenannten Nukleus, notwendig. Im Anschluss erfolgt das Kristallwachstum. Die kritische Kristallgröße, ab welcher ein stabiler Keim entsteht, hängt von Temperatur und Übersättigung ab [38, 40, 41].

Die Entstehung neuer Keime kann dabei auf verschiedene Arten stattfinden. Bei der *primär homogenen Keimbildung* entsteht ein Keim durch die Übersättigung der Lösung ohne Anwesenheit von Fremdstoffen. Der Keim bildet sich dabei durch die Kollision von gelösten Elementarbausteinen [40]. Dabei handelt es sich um einen stochastischen Prozess. Je höher die Übersättigung ist, desto mehr Keime entstehen. Der Prozess der *primär heterogenen Keimbildung* wird im Vergleich dazu durch die Anwesenheit von Fremdpartikeln katalysiert. Aus der Interaktion der gelösten Elementarbausteine mit Fremdstoffen resultiert die Absenkung der Energiebarriere für die Bildung neuer Keime. Die *sekundäre Keimbildung* ist die industriell am meisten eingesetzte Methode zur Kristallisation. Hier liegen bereits arteigene Kristalle in der Lösung vor, sodass die Keimbildung katalysiert wird. Die bereits vorhandenen Keime können entweder gezielt über ein Animpfen der Lösung oder durch Bruchstücke und Abrieb durch Kollision von Kristallen in der Lösung entstehen [38, 41].

Molekular betrachtet führen Fluktuationen zur Kollision zwischen Elementarbausteinen und somit zur Bildung einer zweiten Phase in Form von Nuklei. Thermodynamisch betrachtet weist

die zweite Phase eine niedrigere freie Energie im Vergleich zur Ausgangsphase auf. Die freie Keimbildungsenthalpie ΔG des gebildeten Nukleus ergibt sich zu

$$\Delta G = -\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3 \cdot \Delta G_V + 4 \cdot \pi \cdot r^2 \cdot \gamma. \quad (2.1)$$

Der erste Term stellt die freie Volumenenthalpie dar. Durch die Anlagerung der Elementarbausteine an den Kristallisationskeim reduziert sich die Konzentration im Volumen, sodass sich der Anteil an freier Volumenenthalpie verringert. ΔG_V definiert somit den Anteil der Volumenreduktion über die Differenz der freien Energie pro Volumen zwischen der neuen Phase und der Ausgangsphase. Der zweite Term gibt die freie Oberflächenenthalpie wieder. Dieser Anteil nimmt aufgrund der Oberflächenvergrößerung durch die Bildung eines Keimes zu und ist mit der Oberflächenspannung γ gekoppelt. Beide Enthalpiegrößen hängen direkt proportional mit dem Keimradius r zusammen. Dieser geht in den Volumenanteil in dritter Potenz und in den Oberflächenanteil in zweiter Potenz ein. Daher ergibt sich bei zunehmender Nukleusgröße eine Verschiebung der Anteile. Bei geringen Keimgrößen überwiegt der Oberflächenanteil und die Gesamtenergie hat eine positive Steigung. Ab einer kritischen Keimgröße überwiegt der Volumenanteil und Steigung wird negativ. Ab diesem Maximum der Energiekurve wird der Keim als stabil bezeichnet, da die Existenz des Keimes thermodynamisch vorteilhafter im Vergleich zu einem Auflösen des Keims ist. Der Verlauf der beiden Enthalpiegrößen in Abhängigkeit der Keimgröße kann Abbildung 2.6 entnommen werden. Hierbei sind der Volumenanteil und der Oberflächenanteil, sowie die daraus resultierende Gesamtenergie dargestellt [38, 40].

Zusätzlich zur Keimbildungskinetik ist auch die Betrachtung der Löslichkeitskurve für das Verständnis der Kristallisation relevant. Die Löslichkeitskurve gibt die Löslichkeit eines Stoffes in Abhängigkeit der Temperatur an. Liegt ein Stoff in einem Lösungsmittel mit einer Konzentration vor, die auf der Sättigungslinie lokalisiert ist, ist das System gesättigt und thermodynamisch im Gleichgewicht. Überhalb der Sättigungslinie ist das System übersättigt, unterhalb ist es untersättigt. Die Übersättigung wird wiederum in metastabile und instabile Bereiche unterteilt. In der instabilen Zone erfolgt die spontane Bildung einer festen Phase. Im Vergleich dazu ist die Bildung von Keimen ohne Beteiligung von Fremdstoffen in der metastabilen Zone unwahrscheinlich. In dieser Zone kommt es hauptsächlich zum Wachstum bereits vorhandener Keime. In Abbildung 2.7 ist ein Löslichkeitsdiagramm mit den zugehörigen Zonen dargestellt. Dabei wird deutlich, dass die primäre homogene Keimbildung aufgrund des sehr breiten metastabilen Bereichs am schwierigsten zu kontrollieren ist und im Vergleich dazu die sekundäre Keimbildung technisch am einfachsten realisiert werden kann.

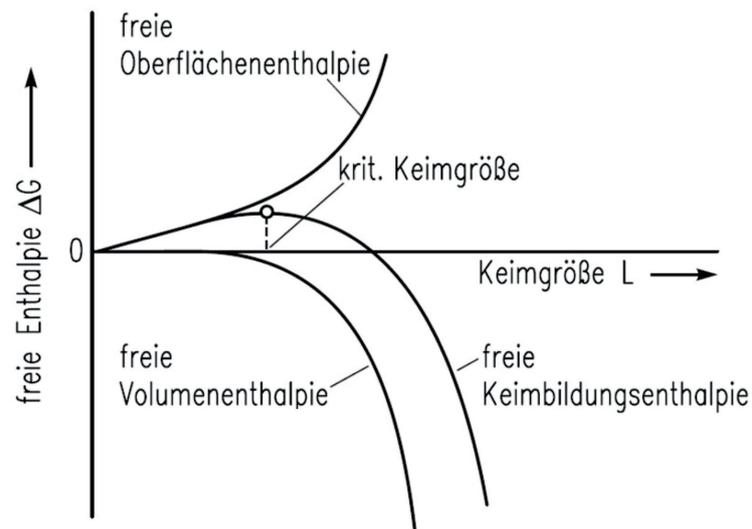


Abbildung 2.6.: Verlauf der Gesamtenergie in Abhängigkeit der Keimgröße [38]

Nach der Keimbildung erfolgt das Kristallwachstum, d.h. an den bestehenden stabilen Kristallisationskeimen lagert sich die freie Kristallmasse an. Dieser Prozess wird durch den Antransport von Elementarbausteinen an die Oberfläche des Keims, sowie die Einbaureaktion des neuen Elements bestimmt. Daher kann das Kristallwachstum sowohl diffusionskontrolliert als auch integrationskontrolliert sein. Bei ausreichender Konvektion und Durchmischung des Systems ist der Antransport der Bausteine schnell genug, sodass die Einbaureaktion der limitierende Wachstumsfaktor ist. Dies hängt in der Regel von der Oberflächenbeschaffenheit des Kristalls und der Anwesenheit von Fremdstoffen auf der Kristalloberfläche ab. Bei einer schlechten Durchmischung und einem langsamen Antransport ist der Stofftransport der limitierende Faktor, da die Einbaureaktion schneller ist als der Antransport. In den meisten Fällen überlagern sich allerdings beide Prozesse und es liegt sowohl eine Diffusionslimitierung als auch eine Integrationslimitierung vor [38, 39]. Der Prozess der Keimbildung und des Kristallwachstums sind entscheidend für die molekulare Struktur und die äußere Erscheinungsform des Kristalls. Es wird dabei unterschieden zwischen Kristallhabitus und Tracht [41]. Kristalle gleichen Habitus besitzen die gleiche Anzahl an Flächen, diese können sich aber in ihrer Größe voneinander unterscheiden. Kristalle mit der gleichen Tracht haben gleich große Flächen, allerdings unterscheidet sich deren Anzahl (siehe Abbildung 2.8).

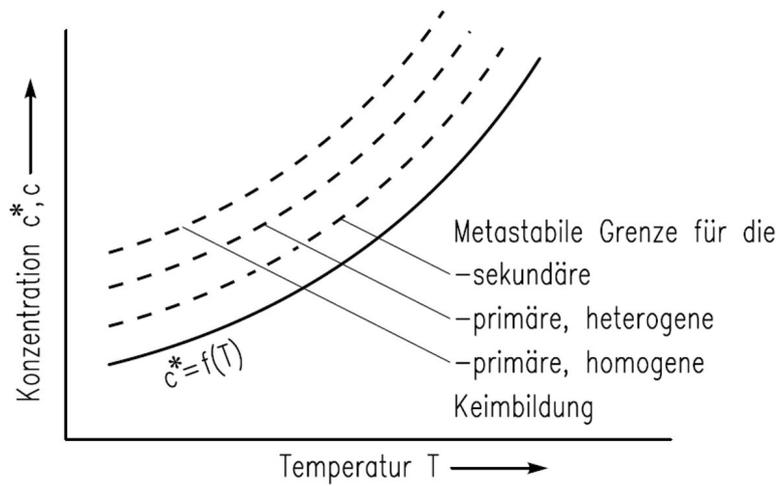


Abbildung 2.7.: Löslichkeitsdiagramm mit metastabilem Bereich [38]

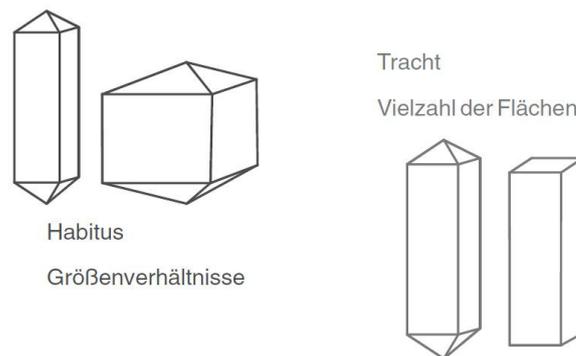


Abbildung 2.8.: Kristallhabitus und Tracht [41]

In der industriellen Kristallisation sind meist wenige, große Kristalle gefordert. Dies ist vor allem durch die sich anschließenden Downstream-Schritte bedingt. Sehr feine Kristalle sind meist schwieriger von der Mutterlauge abzutrennen. Außerdem ist die primäre homogene Keimbildung nur schlecht kontrollierbar und es kommt zu einer Häufung von Verunreinigungen und Kristalleinschlüssen [38]. Daher ist bei der technischen Kristallisation vor allem die sekundäre Keimbildung durch Animpfen der Lösung verbreitet. Eine verhältnismäßig geringe Übersättigung und geringer mechanischer Energieeintrag durch beispielsweise Rührorgane ergeben wenige, große Kristalle [41].

Bei der technischen Kristallisation liegen zudem meist weitere Komponenten in der Lösung vor, die bedingt durch den vorangehenden Produktionsprozess vorhanden sind. Diese haben einen

wesentlichen Einfluss auf die Kristallisation. Während der Kristallisation erfolgt die Anlagerung von Fremdmolekülen an die Oberfläche des Kristalls. Dadurch sind bestimmte Kristallflächen für den Einbau von weiteren Elementarbausteinen blockiert, sodass andere Kristallflächen im Verhältnis stärker wachsen. Es kann demnach bei gleichem Stoffsystem zu verschiedenen äußeren Kristallformen kommen. Grundlegend bestimmt beim Kristallwachstum die am langsamsten wachsende Kristallfläche die Kristallform [39, 42]. Des Weiteren kann es während der Kristallisation von Realkristallen zu Gas- oder Flüssigkeitseinschlüssen, sowie der Anlagerung von Fremdstoffen kommen, was einen deutlichen Einfluss auf die Kristallreinheit hat. Zudem können Gitterfehler im Kristallgitter auftreten. Fehlstellen, Versetzungen, Korngrenzen und Verwerfungen bestimmen vor allem die mechanischen Eigenschaften der Kristalle. Dies hat im Hinblick auf die mechanische Belastung während der Fest-Flüssig-Trennung, Trocknung und Formulierung einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss [38].

2.2.2. Kristallisation von Aminosäuren

Wie bereits beschrieben haben die Seitenketten einen deutlichen Einfluss auf die physikochemischen Eigenschaften der Aminosäuren. In ihrer kristallinen Form finden sie in vielen industriellen Bereichen Einsatz. Zusätzlich zu ihrer technischen Bedeutung haben sie in ihrer kristallinen Form auch wichtige Aufgaben bei der Proteinsynthese. Durch Phasenübergänge zwischen den Polymorphen werden Umfaltungsvorgänge von Proteinen unterstützt [34].

Bei der Kristallisation wird das entstehende Kristallgitter stark vom Seitenkettencharakter beeinflusst. Der größte Unterschied zur Kristallisation von organischen Molekülen ist die Art der Wechselwirkungen, die das entstehende Kristallgitter stabilisieren. In organischen Kristallen sind die wirkenden Kräfte meist van-der-Waals-Kräfte. Im Vergleich führen ionische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken zur Bildung des Kristallgitters von Aminosäurekristallen. Dadurch sind auch die spezifischen Feststoffeigenschaften von Aminosäurekristallen begründet. Diese besitzen vergleichsweise hohe Schmelz- und Siedepunkte. Bevor diese Kristalle schmelzen, ist meist die Zersetzungstemperatur überschritten und es kommt zum Abbau der molekularen Struktur [33]. Außerdem kommt es zusätzlich zur Anhydrat-Kristallform auch zur Bildung von Monohydrat-Kristallgittern, in welchen Kristallwasser im Gitter eingebettet ist. Diese Besonderheit ist vor allem bei der industriellen Produktion von Bedeutung, da hierdurch die Effizienz des Produktes reduziert wird und es zudem zum Einschluss von Verunreinigungen kommen kann [43].

Die Kristallstruktur von fast allen Aminosäuren basiert auf Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Amino- und der Carboxylgruppe. Dies wird als Head-To-Tail-Anordnung bezeichnet. Bei der weiteren Betrachtung unterscheiden sich Aminosäuren mit hydrophoben und hydrophilen Seitenketten. Die hydrophilen Seitenketten nehmen an weiteren ionischen Wechselwirkungen

mit benachbarten Molekülen teil und ergeben damit ein dreidimensionales Gitternetzwerk. Ein Beispiel hierfür ist L-Glutaminsäure. Hier entsteht bei der Kristallisation ein dreidimensionales Netzwerk aus Wasserstoffbrückenbindungen. Aufgrund des zusätzlichen Einflusses der Seitenkette bilden hydrophile Aminosäuren sehr individuelle Netzwerke aus.

Bei hydrophoben Seitenketten entstehen Schichtstrukturen im Kristall. Die Head-To-Tail-Wasserstoffbrückenbindungen ergeben die Stabilisierung in eine Richtung, währenddessen hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den Seitenketten der Aminosäuren zu einer Stapelung der Layer in eine weitere Raumrichtungen führen. Diese nicht-kovalenten Bindungen werden meist durch die Wirkung von van-der-Waals-Wechselwirkungen verursacht. Es entstehen dadurch hydrophile und hydrophobe Bereiche im Kristallgitter. Eine schematische Darstellung kann Abbildung 2.9 entnommen werden [32, 44].

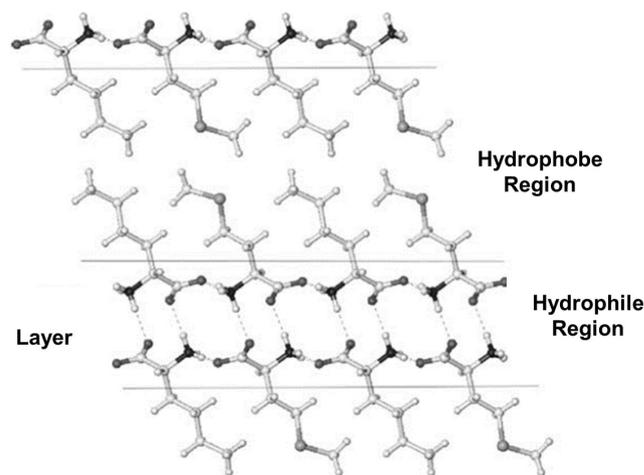


Abbildung 2.9.: Schichtenmodell des Kristallgitters von hydrophoben Aminosäuren [44]

Die Layer sind dabei enantiomerenrein, d.h. die Seitenketten beeinflussen lediglich die Schichtung des Kristallgitters und nicht den Layer selbst. Kristallgitter von symmetrischen Aminosäuren wie L-Valin haben dadurch auch einen uniformen Aufbau im Vergleich zu asymmetrischen Aminosäuren, wie beispielsweise L-Isoleucin, das folglich eine asymmetrische Kristallstruktur besitzt. Zusätzlich zu den genannten Anordnungen ergeben sich noch einige Spezialfälle. Dazu zählen Triple-Helix-Strukturen des Kristallgitters oder auch nanoporöse Strukturen mit hydrophoben oder hydrophilen Lücken, die den Einschluss von Fremdmolekülen ermöglichen [34].

Zu dieser Vielfalt in den Kristallstrukturen verschiedener Aminosäuren ergibt sich auch eine große Variation in den Kristallstrukturen innerhalb der gleichen Aminosäure. Aminosäurekristalle kommen fast ausschließlich als Polymorphe vor, d.h. sie nehmen unterschiedliche Erscheinungsformen

in Abhängigkeit der Anordnung der einzelnen Moleküle im Kristallgitter an [45]. Das Auftreten der Polymorphe ist abhängig von den Kristallisations- und Umgebungsbedingungen. Dabei haben die Kristallisationsbedingungen in Form von Übersättigung, Rührergeschwindigkeit, Kühlungsrate [46], Druck, Temperatur und Art des Lösungsmittels einen entscheidenden Einfluss. Desweiteren ist die Anwesenheit und die Zusammensetzung vom Additiv ausschlaggebend für die polymorphe Form. Dabei liegt der Fokus auf Art der Verunreinigungen und des Impfvorgangs, bzw. der Partikelgröße der Impfkristalle. Zudem kann es während der Aufreinigung oder Lagerung zu einer Transformation in eine andere polymorphe Form kommen. Hierbei spielen zusätzlich Parameter wie Feuchtigkeit oder Alterung eine Rolle. Eine gezielte Beeinflussung der Kristallform kann durch das Einbringen bestimmter Tropfengrößen, Nanopartikel oder eines externen elektrischen Feldes erfolgen. Die Transformation zwischen den polymorphen Formen findet sowohl im suspendierten Zustand, die sogenannte solvent-mediated Transformation, als auch im trockenen Zustand statt [43]. Die Transformation in wässriger Umgebung wird durch die unterschiedlichen Löslichkeiten der beiden polymorphen Formen begründet [47].

Analog zur Bildung einer bestimmten polymorphen Form wird auch die Transformation von einer Struktur in das andere Polymorph von Umgebungseinflüssen wie Temperatur, Druck, Additiven oder Verunreinigungen beeinflusst [43].

Während der Kristallisation findet häufig zunächst die Bildung des instabilen Polymorph statt. Dabei ist die Transition-Temperatur entscheidend für den Übergang zwischen stabilen und instabilen Polymorphen. Unterhalb der Transition-Temperatur ist der eine Polymorph stabil, während überhalb dieser die andere polymorphe Erscheinungsform vorliegt [43]. Die Bedeutung von unterschiedlichen Polymorphen wird anhand der beeinflussten Eigenschaften deutlich. Verschiedene Polymorphe unterscheiden sich im Allgemeinen in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften. Beispiele hierfür sind der Schmelzpunkt, optische Eigenschaften, thermische Leitfähigkeit, Wärmekapazität oder Dichte [43]. Werden Polymorphe als Pharmazeutikum eingesetzt, sind die beeinflussten Eigenschaften das Auflösungsverhalten, die Bioverfügbarkeit, sowie die chemische und physikalische Stabilität [48].

Das bekannteste und am meisten untersuchte Beispiel für Polymorphie von Aminosäuren ist Glycin. Es existieren drei polymorphe Formen der Glycin-Kristalle, die sich deutlich in ihren Eigenschaften und den wirkenden Kräften im Kristallgitter unterscheiden [49, 50]. Wirken beispielsweise bei der α -Form van-der-Waals-Kräfte, ist die Stabilisierung des Kristallgitters bei der β -Form über Wasserstoffbrückenbindungen gegeben. Eine Besonderheit weist die dritte polymorphe Form, γ -Glycin auf. Dieses hat piezoelektrische Eigenschaften und besitzt damit ein großes Potenzial zur Anwendung im physikalisch-technischen Bereich. Die Unterschiede im Kristallgitter zwischen der γ - und der α -Form des Glycins kann Abbildung 2.10 entnommen werden [34].

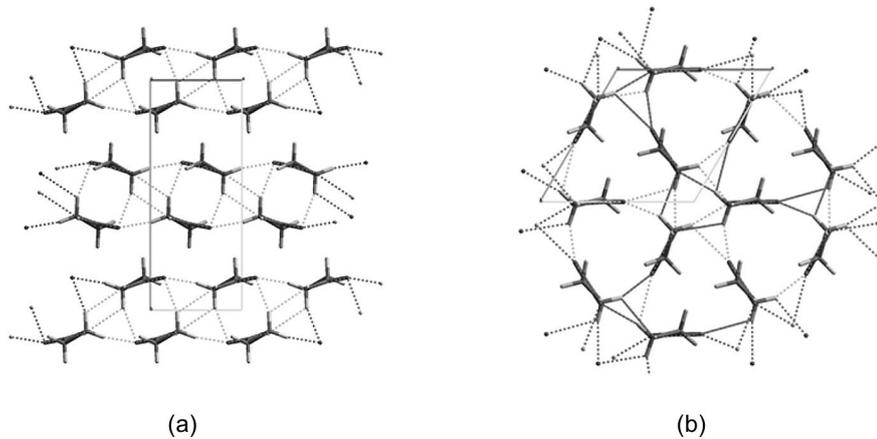


Abbildung 2.10.: Polymorphe Gitterstrukturen von (a) α -Glycin [51] und (b) der γ -Glycin [52]

Ein besonderer Fokus liegt auf der Beeinflussung der Kristallform durch die Anwesenheit weiterer artfremder Aminosäuren. Dieser Fall tritt vor allem bei fermentativen Synthesemethoden ein, da hierbei im Laufe der mikrobiologischen Umsetzung als unerwünschte Nebenprodukte weitere Aminosäuren gebildet werden. In der Literatur wurde bereits gezeigt, dass die Anwesenheit von anderen Aminosäuren bei der Kristallisation eine Neigung zur Kristallisation in einer bestimmten polymorphen Form bedingt. Beispielweise ist der Kristallhabitus von Glycin durch die Zugabe von kleinen Mengen an DL-Phenylalanin oder DL-Methionin beeinflussbar [53].

Die Zugabe von L-Phenylalanin bei der Kristallisation von L-Glutaminsäure behindert die Bildung des stabilen β -Polymorph und erhöht die Ausbeute der metastabilen α -Form [54, 55]. Aktuelle Theorien befassen sich damit, dass die Additive an die Kristalloberfläche absorbieren, somit die Oberflächenenergie des Kristalls verändern und eine Blockade für den Anbau weiterer Moleküle bilden [55, 56]. Daraus resultiert der Bedarf nach einer gezielten Gewinnung nicht nur enantiomerenreiner Aminosäureprodukte, sondern auch der spezifischen Kristallstruktur. Dabei ist das primäre Ziel stabile Polymorphe zu erhalten. So konnte bereits beobachtet werden, dass während der Lagerung eines pharmazeutischen Produktes in der trockenen Darreichungsform der Übergang zwischen den Polymorphen auftrat [43]. Da sich die polymorphen Formen gerade in ihren Löslichkeitseigenschaften voneinander unterscheiden und damit das Auflösungsverhalten und die Bioverfügbarkeit von pharmazeutischen Wirkstoffen bestimmt wird, ist eine unkontrollierte Transformation des Produktes unerwünscht. Ziel ist es, bereits während der Produktion die geeignete Erscheinungsform zu generieren, die auch bei längerer Lagerung erhalten bleibt. Zusätzlich zu der Beeinflussung der funktionellen Eigenschaften der Kristallform durch den Phasenübergang hat diese auch einen entscheidenden Einfluss auf die weiteren Verarbeitungsschritte

der Kristalle nach der Kristallisation. Die Abtrennung nadelförmiger Kristalle ist beispielsweise deutlich ineffizienter im Vergleich zu isometrischen Kristallen. Dies ist bedingt durch eine erhöhte Anzahl an Bruchereignissen bei nadelförmigen Strukturen. Hinsichtlich der Abtrennung ist daher immer eine Kristallform zu bevorzugen, welche eine effiziente und kostengünstige Fest-Flüssig-Trennung und Formulierung ermöglicht.

In dieser Arbeit wurden vier verschiedene Aminosäuren in ihrer kristallinen Form betrachtet. Im Folgenden wird auf zwei Kristallstrukturen und deren Besonderheiten eingegangen.

L-Alanin

L-Alanin ist nach Glycin das einfachste Molekül aus der Gruppe der Aminosäuren. Als Seitenkette bestimmt eine Methylgruppe die spezifischen Eigenschaften. Aufgrund des geringen Anteils an hydrophoben Gruppen und des geringen Molekulargewichtes ist L-Alanin gut in Wasser löslich. In Abbildung 2.11 ist die Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur dargestellt. Hinsichtlich des Produktionsprozesses von L-Alanin bietet sich aufgrund der hohen Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur eine die Kühlungskristallisation als feststoffbildender Schritt an [57].

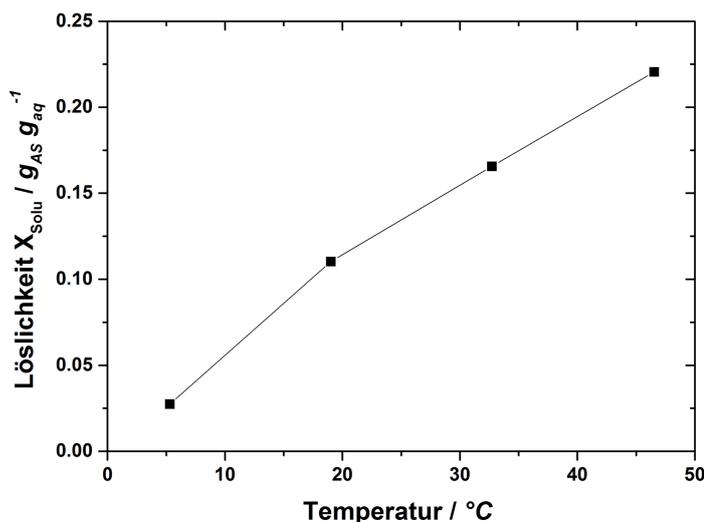


Abbildung 2.11.: Temperaturabhängigkeit der Wasserlöslichkeit von L-Alanin [57]

Die Kristallisation von L-Alanin wurde in der Literatur bereits ausgiebig untersucht. Dabei lag der Fokus auf den Wachstumseigenschaften von Einzelkristallen und dem Aufbau der Kristallstruktur. Außerdem existieren Untersuchungen zum Einfluss von Additiven auf das Wachstum von L-Alanin-Kristallen [58]. Die molekulare Kristallstruktur von L-Alanin kann Abbildung 2.12 entnommen werden. Wie bei den meisten Aminosäuren bildet L-Alanin ein Kristallgitter aus Head-To-Tail-Wasserstoffbrücken aus [59–61]. Durch diese Wechselwirkungen entsteht ein orthorhombisches Kristallsystem [57].

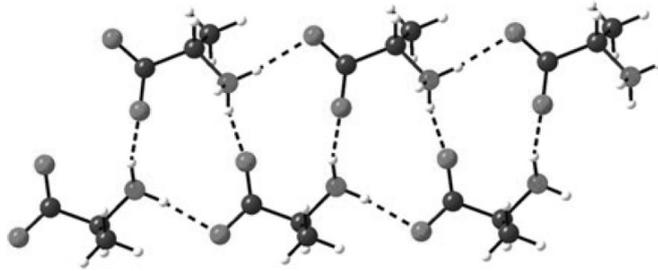


Abbildung 2.12.: Gitterstruktur von L-Alanin-Kristallen [57]

L-Glutaminsäure

L-Glutaminsäure zählt zu den sauren, negativ geladenen Aminosäuren. Aufgrund des hydrophilen Restes kommt es im Kristallgitter zusätzlich zu der Head-to-Tail-Wechselwirkung auch zu einer ionischen Beteiligung der Seitenkette an der Bildung des Kristallgitters. L-Glutaminsäure kristallisiert dabei in zwei unterschiedlichen polymorphen Formen, der α - und β -Konformation. Erstere ist dabei thermodynamisch instabil und es kommt über längere Zeiten, bzw. beschleunigt bei höheren Temperaturen zu einer Transformation in die stabile β -Konformation [46, 62]. Der Kristallhabitus unterscheidet sich bei den beiden Formen deutlich voneinander. Die α -Struktur bildet plättchenförmige Strukturen, während die β -Form als Nadeln auftritt [34]. Ein Blick in die Struktur des Kristallgitters verdeutlicht die Unterschiede zwischen den beiden Konformation. Abbildung 2.13 zeigt die Strukturen der α - (a) und der β -Form (b) der L-Glutaminsäure-Kristalle. Die einzelnen Moleküle der α -Form sind dichter gepackt, während die Moleküle der β -Form ausgedehnter positioniert sind. Dadurch kann der Zusammenhang zwischen der molekularen Kristallstruktur und dem Kristallhabitus hergestellt werden.

Die Transformation zwischen den beiden Strukturen erfolgt in wässriger Lösung, d.h. es findet eine Solvent-mediated-Transformation statt [34]. Die Menge an α -Polymorphen nimmt mit Temperatur ab. Gleichzeitig nimmt der Anteil β -Polymorphen mit zunehmender Übersättigung zu [48]. Die Abkühlrate ist ebenfalls entscheidend für das resultierende Polymorph. Eine geringe Abkühlrate führt vermehrt zur Bildung der α -Form, eine schnellere Abkühlrate führt hingegen zur β -Form [46]. Dies gilt ebenfalls für die Transformationsrate [56, 63]. Bei Temperaturen $> 40^\circ\text{C}$ steigt die Transformationsrate zwischen den beiden Polymorphen deutlich an [64]. Die Kristallform kann, wie bereits beschrieben, auch durch die Zugabe von Additiven beeinflusst werden. Einen Überblick über die verschiedenen Kristallformen gibt Abbildung 2.14. Es erfolgte die Kristallisation von L-Glutaminsäure unter Zugabe jeweils einer weiteren Aminosäure als Verunreinigung. Die entstehenden Strukturen machen den Einfluss des Polymorphismus von Aminosäuren deutlich.

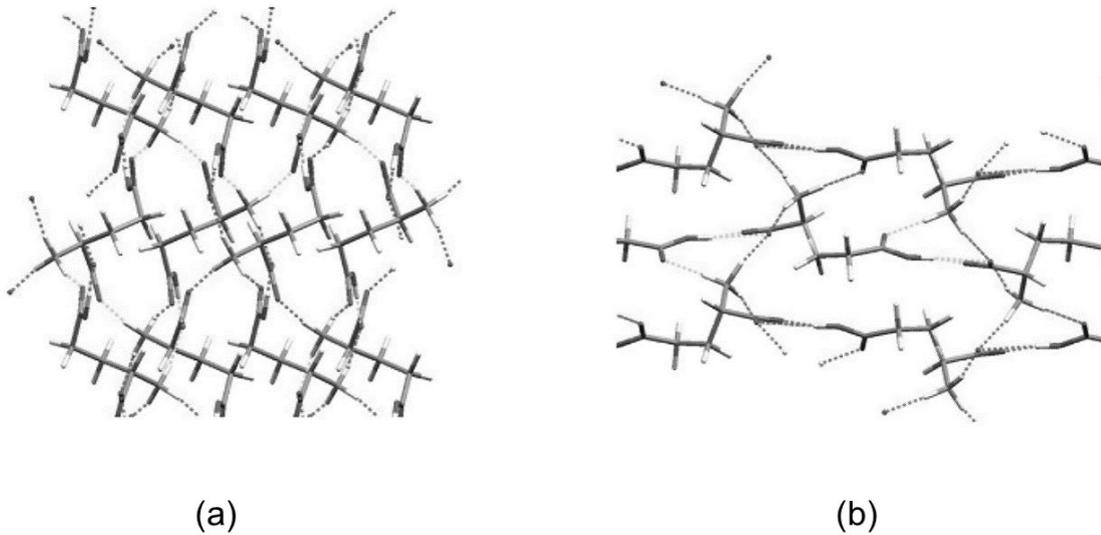


Abbildung 2.13.: Gitterstrukturen von (a) α -L-Glutaminsäure und (b) β -L-Glutaminsäure [57]

Ein Beispiel ist hier die Zugabe von L-Phenylalanin (L-Phe) oder L-Asparaginsäure (L-Asp), die die Entstehung der α -Form stabilisieren [54, 55, 64]. Dieser Umstand wird durch die Adsorption von Molekülen der Fremd-Aminosäure an die Kristalloberfläche begründet, die zu einem verminderten Anbau weiterer art eigener Moleküle führt. Dadurch ist die Kristallfläche für art eigene Moleküle nicht mehr verfügbar und das Kristallwachstum erfolgt in eine andere Raumrichtung. Hierbei sind vor allem die sterischen Eigenschaften relevant. Aminosäuren mit der gleichen sterischen Ausrichtung wie L-Glutaminsäure, wie dies bei Phenylalanin und Asparaginsäure der Fall ist, stabilisieren die α -Form [54, 64, 65].

2.3. Fest-Flüssig-Trennung

Die *mechanische Verfahrenstechnik* ist eine verfahrenstechnische Grundoperation, die in nahezu jedem industriellen Prozess eine Rolle spielt. Sie wird vor allem im Bereich des Downstream-Processing zur Aufarbeitung und Formulierung des Zielproduktes eingesetzt. Sie steht dabei im direkten Vergleich zur thermischen Verfahrenstechnik, die in der Regel den Phasenübergang zwischen zwei Aggregatzuständen vermittelt und dadurch einen hohen Energiebedarf hat. Zudem führt die thermische Behandlung in einigen Fällen zu Änderungen der Produkteigenschaften.

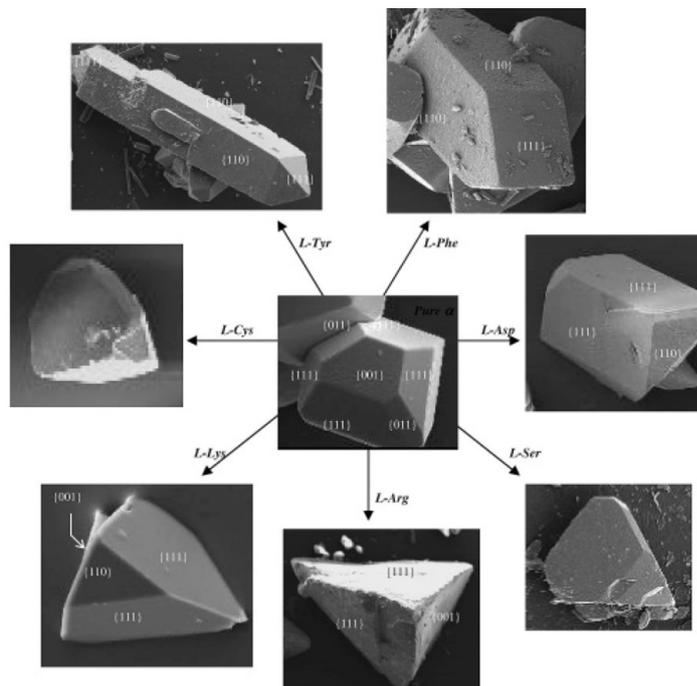


Abbildung 2.14.: Formen des Kristallhabitus von L-Glutaminsäure [55]

Ein Beispiel stellt der Prozess zur Gewinnung biologischer Produkte, wie Proteine, Mikroorganismen oder Antikörpern dar. Durch zu hohe thermische Belastungen kann es zu irreversiblen Schädigungen kommen. Gleichzeitig kann aufgrund der mechanischen Entfeuchtungsgrenze mittels mechanischer Verfahrenstechnik keine vollständige Entfernung von Flüssigkeiten aus einem Produkt erfolgen [66]. Daher liegt im Produktionsprozess in der Regel eine Kombination aus thermischen und mechanischen Verfahrensoperationen vor.

Ein Aufgabenbereich der mechanischen Verfahrenstechnik ist die Abtrennung einer festen Phase aus einer flüssigen Umgebung, die Fest-Flüssig-Trennung. Die Bandbreite an Trennaufgaben reicht von unlöslichen Produkten aus dem Kohleabbau bis hin zur Aufreinigung und Abtrennung von kristallinen Antikörpern aus der Fermentationsbrühe. Aufgrund der großen Variabilität an Produkten und Aufgabenstellungen befasst sich ein gesamtes Forschungsfeld mit diesem Thema. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über bestehende Verfahren und im Anschluss eine Beschreibung der für diese Arbeit relevanten Details gegeben.

Die Abtrennung einer festen Phase aus der flüssigen Umgebung kann auf verschiedenen Methoden basieren. Ein Überblick ist Abbildung 2.15 zu entnehmen. Grundsätzlich ergibt sich die Einteilung in die Verfahren der Filtration und der Sedimentation, die sich in ihrem Trennprinzip voneinander unterscheiden. Ersteres beinhaltet die Abtrennung der festen Partikel durch ein Filtergewebe,

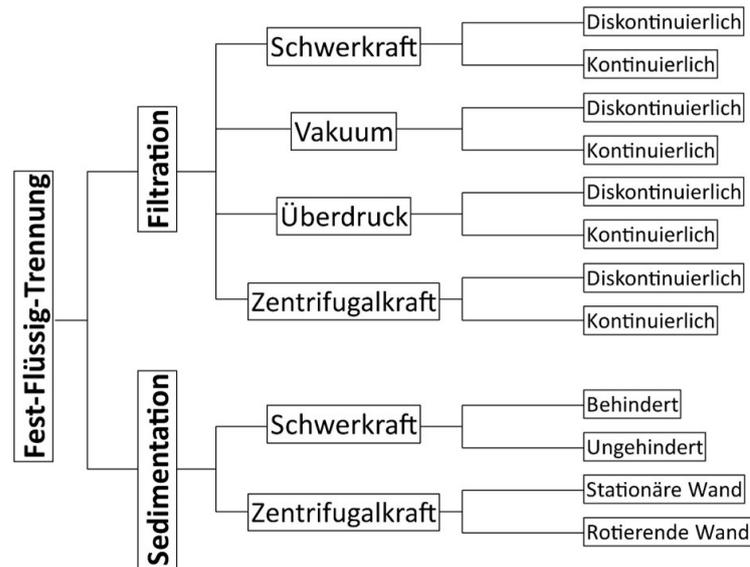


Abbildung 2.15.: Einteilung der Fest-Flüssig-Trennung anhand des Trennprinzipes nach [67]

welches das Lösungsmittel passieren lässt und die Feststoffe zurückhält. Bei der Sedimentation erfolgt die Separation durch die Dichtedifferenz zwischen Feststoff und Flüssigkeit, sodass im Idealfall eine Klarphase und eine konzentrierte Partikelphase entstehen. In beiden Fällen ist eine treibende Kraft notwendig, um die Trennung zu bewirken. Im einfachsten Fall dient hierzu die Erdschwerkraft. Deren Verstärkung um die Zentrifugalbeschleunigung erfolgt durch die Überführung des Systems ins Zentrifugalfeld. Bei der Filtration kann zudem ein Druckgefälle zwischen Ober- und Unterseite des Filtermediums eine Effizienzsteigerung erzeugen. Des Weiteren existieren spezielle Verfahren zur Fest-Flüssig-Trennung, die nicht in die genannten Kategorien zuordenbar sind. Da diese bei sehr spezifischen Trennaufgaben Anwendung finden, wird im Folgenden nicht weitere hierauf eingegangen. Als Beispiel sei an dieser Stelle auf die Magnetseparation verwiesen. Die Abtrennaufgabe besteht hierbei in der Separation von metallischen Partikeln aus einer fluiden Phase, wie es beispielsweise bei Motoren in Form von Abrieb der Fall ist. Die Abtrennung erfolgt an einem Metallabscheider mithilfe eines Magnetfeldes und arbeitet somit mit einem weiteren physikalischen Trennprinzip.

Die Wahl des geeigneten Verfahrens für eine Trennaufgabe wird durch verschiedenste Parameter bedingt. Die physikochemischen und mechanischen Eigenschaften der Feststoffphase ist hierbei ein entscheidender Faktor. Zunächst sind Partikelgröße, sowie Dichtedifferenz zwischen fester und flüssiger Phase zu nennen. Ein großes Partikel mit einer großen Dichtedifferenz zur kontinuierlichen Phase lässt sich mit einfachen Verfahren wie der Schwerkraftsedimentation effizient abtrennen. Im Vergleich lassen sich Nanopartikel mit ähnlicher Dichte wie die kontinuierliche

Phase in der Regel nur mit hohem Aufwand, z.B. Zentrifugen mit hoher Zentrifugalbeschleunigung abtrennen. Diesen Umstand verdeutlicht die für sedimentierende Partikel grundlegend geltende Stokessche Sinkgeschwindigkeit [68]:

$$v_{Stokes,Schwerefeld} = \frac{\Delta\rho \cdot g \cdot x^2}{18 \cdot \eta}, \quad (2.2)$$

$$v_{Stokes,Zentrifugalfeld} = \frac{\Delta\rho \cdot RZB \cdot x^2}{18 \cdot \eta}. \quad (2.3)$$

Beeinflussende Faktoren der Sinkgeschwindigkeit sind folglich Dichtedifferenz $\Delta\rho$, Beschleunigung g im Erdschwerefeld oder RZB im Zentrifugalfeld, Partikeldurchmesser x und Viskosität η des umgebenden Mediums. Die Gleichungen zeigen die grundsätzlichen Zusammenhänge für ein Einzelpartikel, welches in einem Fluid sedimentiert. Sie sind nur unter der Voraussetzung der Einzelkornsedimentation gültig. Hierbei sedimentieren die Partikel unbeeinflusst voneinander nur in Abhängigkeit ihrer Größe. Dies ist in sehr gering konzentrierten Suspensionen der Fall. Bei höheren Partikelkonzentrationen behindern sich die Partikel gegenseitig. Dabei sind vor allem die Zonen- und Schwarm sedimentation zu erwähnen. Liegt dieser Fall vor, wird nicht die Stokessche Sinkgeschwindigkeit zur Berechnung angewandt, sondern deren Erweiterung in Form der Richardson-Zaki-Gleichung.

$$v_{Zaki} = v_{Stokes,Schwerefeld} \cdot (1 - c_V)^m. \quad (2.4)$$

Bestimmende Faktoren sind die Feststoffkonzentration c_V und der strömungsabhängige Parameter m .

Die Wahl des am besten geeigneten Verfahrens für eine Trennaufgabe wird durch eine Vielzahl an Faktoren beeinflusst. In Abbildung 2.16 ist ein Teil davon zusammengefasst. Dabei sind nicht nur die Eigenschaften des Stoffsystems, sondern auch die Prozessparameter entscheidend für das geeignete Verfahren. Ein Unterschied kann hierbei schon die Betriebsart darstellen. Apparate für die kontinuierliche oder batchweise Prozessführung unterscheiden sich grundsätzlich. Auch der erforderliche Massendurchsatz hat einen Einfluss auf die Machbarkeit des Verfahrens. Einer der wichtigsten Faktoren für die Fest-Flüssig-Trennung ist in der betriebswirtschaftlichen Betrachtung gelagert. Hierbei wird zusätzlich zur Machbarkeitsgrenze das Lastenheft eines Prozesses, d.h. die Qualitätskriterien des finalen Produktes und Prozesses, definiert. Dies ist verbunden mit dem Kostenbudget, welches für die Separationsaufgabe zur Verfügung steht. Die Auswahl des geeigneten Verfahrens gestaltet sich in vielen Bereichen als nicht eindeutig. Hintergründe zu dieser Problemstellung sind in der Literatur zu finden [69].

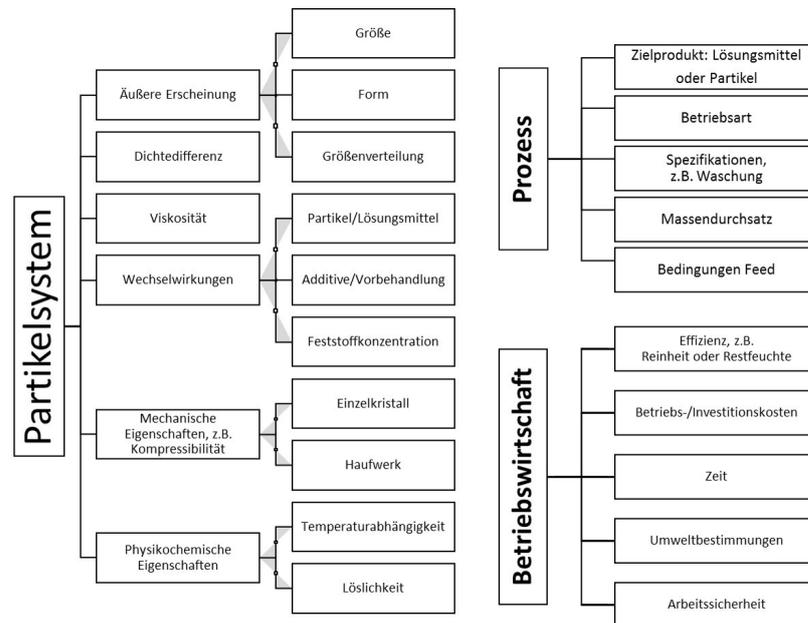


Abbildung 2.16.: Entscheidungsparameter für die Auswahl des geeigneten Fest-Flüssig-Trennverfahrens

Die dargestellten Grundlagen der Fest-Flüssig-Trennung sind ein Ausschnitt aus dem weiten Forschungs- und Anwendungsfeld. Für detaillierte Informationen sei an dieser Stelle auf die Literatur verwiesen. [8, 67]

2.3.1. Filtrationsverfahren

Die Filtration ist ein grundlegendes Verfahren der Fest-Flüssig-Trennung und wird weitverbreitet eingesetzt. Das Trennprinzip beruht auf einem Filtermedium, durch das Feststoff und Flüssigkeit voneinander getrennt werden. Anhand des Wirkmechanismus erfolgt die Unterteilung der Filtration in die Tiefen- und Oberflächenfiltration (s. Abbildung 2.17). Die *Tiefenfiltration* (siehe Abbildung 2.17 (a)) nutzt die Abscheidung der Partikel innerhalb des Filtermediums durch physikochemische Wechselwirkungen zwischen Filtermedium und Partikel. Die wirkenden Kräfte variieren in Abhängigkeit des Materials und der Verarbeitung des Tiefenfilters von Hydrophobizität über Elektrostatik bis hin zu einfachem Größenausschluss. Im Vergleich hierzu erfolgt die Partikelabscheidung bei der *Oberflächenfiltration* (siehe Abbildung 2.17 (b)) durch deren Ablagerung an der Oberfläche der wirkenden Filtrationsschicht. Die Partikel verbleiben somit auf der oberen Seite des Filtermediums, während die fluide Phase durch dieses hindurchtritt. Eine weitere Unterteilung der Oberflächenfiltration erfolgt anhand der Strömungsrichtung in Bezug zum Filtermedium. Bei der Kuchenfiltration ist die Strömungsrichtung orthogonal zum

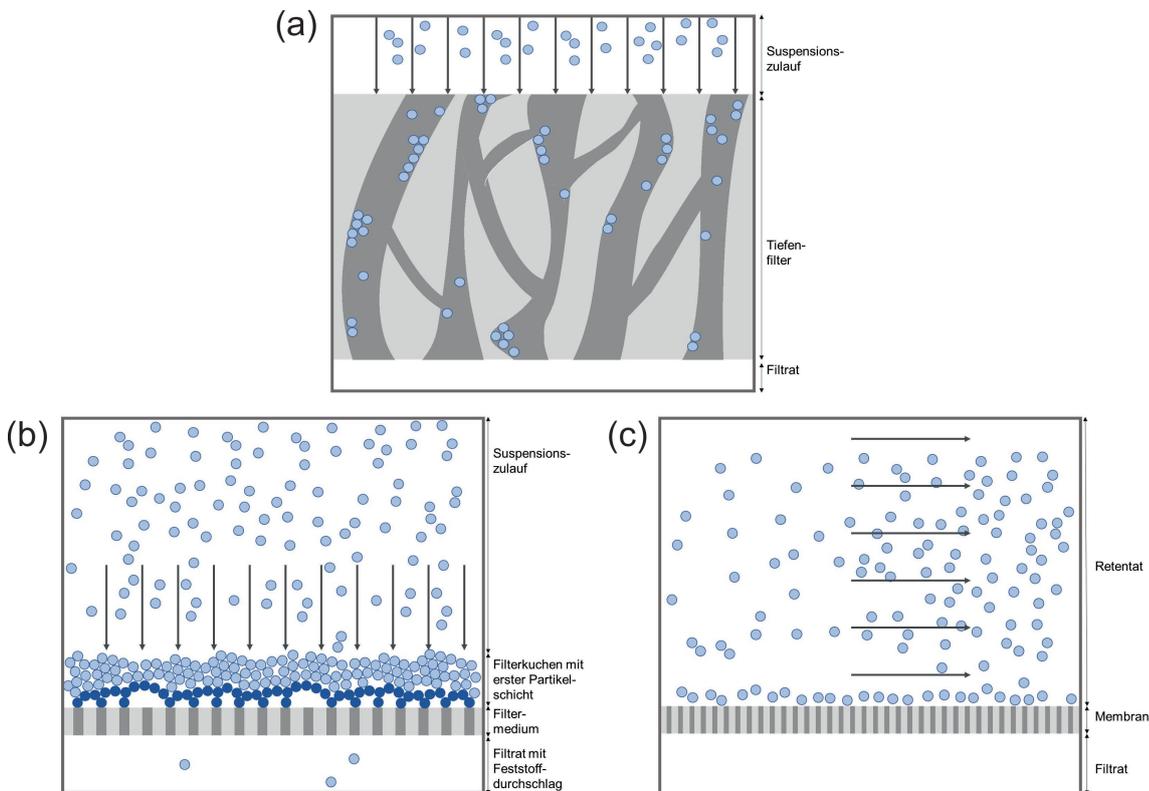


Abbildung 2.17.: Darstellung der verschiedenen Filtrationsmodi, wie Tiefenfiltration (a), Kuchenfiltration (b) und Querstromfiltration (c) nach [70]

Filtermedium und es ergibt sich der Aufbau eines porösen Filterkuchens über dem Filtermedium. Typisch für die Kuchenfiltration ist dabei das Verhältnis zwischen Partikelgröße zu Maschenweite des Filtermediums. Die Partikel weisen meist einen kleineren Durchmesser als die Porenweite auf. Dadurch kommt es während des Anfahrprozesses zu einem sogenannten Trübstoß, dem Durchtreten von Partikeln durch das Filtermedium. Im Laufe des Anfahrens bilden die Partikel Feststoffbrücken über den Maschen des Filtertuchs und übernehmen die eigentliche filtrierende Wirkung. Bei der Querstromfiltration (siehe Abbildung 2.17 (c)) ist die Strömungsrichtung parallel zum Filtermedium. Der Aufbau eines Filterkuchens ist dabei unerwünscht und durch die parallele Strömung verhindert. Im Vergleich zur Oberflächenfiltration erfolgt bei der Querstromfiltration nur eine Aufkonzentrierung der Partikel in der umgebenden Phase. Einsatz findet die Querstromfiltration beispielsweise bei der Wasseraufbereitung, bei welcher das durchtretende Filtrat das Wertprodukt des Prozesses darstellt. Im Bereich der Aufbereitung von kristallinen Systemen findet sich häufig die Kuchenfiltration als Teil des Downstream-Processing.

2.3.2. Kuchenfiltration

Das Verfahren der Kuchenfiltration unterteilt sich in drei aufeinander folgende Prozessschritte: Die *Kuchenbildung*, die optionale *Kuchenwaschung* und die *Kuchenentfeuchtung*. Zunächst erfolgt die Bildung eines Filterkuchens aus der partikelbeladenen Suspension. Der Feststoff lagert sich an der Oberfläche des Mediums unter Brückenbildung ab und es entsteht ein zusammenhängendes Netzwerk. Die Struktur des Haufwerkes ist dabei maßgeblich von den Partikel- und Suspensions-eigenschaften abhängig und ist entscheidend für die Effizienz der Abtrennung. Damit sich der Filterkuchen überhaupt bilden kann, ist ein treibendes Potenzial, eine Druckdifferenz zwischen Mediumober- und unterseite notwendig. In Abhängigkeit des Filtrationsapparates wird dieses durch einen aufgeprägten Gasdruck an der Oberseite, Vakuum an der Unterseite, hydraulischen Druck durch eine Suspensionspumpe, mechanischen Druck durch eine Presse oder hydrostatischen Druck im Erdschwere- oder Zentrifugalfeld erzeugt. Daraus resultiert eine Druckdifferenz Δp zwischen Oberseite p_0 und Unterseite p_1 des Filterkuchens. Bei der Durchströmung des Systems ergibt sich zudem durch Reibung ein Druckverlust. Dieser setzt sich zusammen aus dem Verlust durch die Partikel-Fluid-Wechselwirkung im Filterkuchen Δp_{FK} und der Wechselwirkung Fluid-Filtermedium Δp_{FM} . Δp_{FK} ist abhängig von der Viskosität der kontinuierlichen Phase η_L , der Feststoffkonzentration c_V der Suspension, der Porosität des Haufwerkes ε , dem Filtratvolumen V_F , der höhenspezifischen Permeabilität des Filterkuchens p_c , der aktiven Filterfläche A , der Kuchenhöhe h_{FK} und dem Volumenstrom $\frac{dV_F}{dt}$. Die Permeabilität ist dabei eine charakteristische Größe zur Beschreibung des Reibungswiderstandes. Analog dazu ist der Druckverlust im Filtermedium abhängig von der Viskosität, dem Durchströmungswiderstand des Filtermediums R_M , der Fläche und des Filtratstroms. Auf Basis der Darcy-Gleichung

$$\frac{\Delta p}{h_{FK}} = \frac{\eta_L \cdot \frac{dV_F}{dt}}{p_c \cdot A} \quad (2.5)$$

mit

$$h_{FK} = \kappa \cdot \frac{V_F}{A} \quad (2.6)$$

und

$$\kappa = \frac{c_V}{1 - \varepsilon - c_V}. \quad (2.7)$$

ergibt sich der Zusammenhang

$$\Delta p = p_0 - p_1 = \Delta p_{FK} + \Delta p_{FM} = \frac{\eta_L \cdot \kappa \cdot V_F}{A^2 \cdot p_c} \cdot \frac{dV_F}{dt} + \frac{\eta_L \cdot R_M}{A} \cdot \frac{dV_F}{dt}. \quad (2.8)$$

Nach Integration der Differentialgleichung mit der Randbedingung einer konstanten Druckdifferenz ergibt sich bei vorgegebener Filtrationszeit t die Kuchenhöhe

$$h_{FK} = \sqrt{(R_M \cdot p_c)^2 + \frac{2 \cdot \kappa \cdot \Delta p \cdot t \cdot p_c}{\eta_L}} - R_M \cdot p_c, \quad (2.9)$$

bzw. bei vorgegebener Kuchenhöhe h_{FK} die Filtrationszeit

$$t = \frac{h_{FK}^2 \cdot \eta_L}{2 \cdot \kappa \cdot \Delta p \cdot p_c} + \frac{h_{FK} \cdot R_M \cdot \eta_L}{\kappa \cdot \Delta p}. \quad (2.10)$$

Die Herleitung der hier genannten Formeln kann der grundlegenden Literatur zur Fest-Flüssig-Trennung entnommen werden [8, 67, 68]. Eine Besonderheit ergibt sich bezüglich des Filtermediumswiderstandes R_M . Dieser resultiert nicht nur aus dem Widerstand, den das Filtermedium selbst aufweist, sondern vielmehr aus der ersten anfiltrierten Partikelschicht auf dem Filtermedium. Diese hat die eigentliche filtrierende Wirkung und ist daher entscheidend für den Filtermediumswiderstand. Daher ist bei dessen Bestimmung zu beachten, dass eine Durchströmung des Filtermediums mit Wasser nicht den korrekten Wert hierfür ergibt. Die korrekte Bestimmung von R_M erfordert die Auswertung des Anfahrprozesses der Filtration, folglich der Auswertung der ersten Partikelschicht, die sich durch Partikelbrücken über dem Filtermedium ergibt. Außerdem wird bei Betrachtung der Gleichungen 2.9 und 2.10 klar, dass der Filtermediumswiderstand mit zunehmender Filtrationszeit, bzw. Kuchenhöhe vernachlässigbar ist. Die Kuchenentfeuchtung erfolgt in der Regel entweder nach dem Waschschrift oder direkt im Anschluss an die Kuchenbildung. Die Kuchenbildung selbst bezeichnet die Bildung eines zusammenhängenden Partikelnetzwerkes aus einer partikelbeladenen Suspension. Es entsteht ein Filterkuchen mit einem definierten Hohlraumanteil, der mit Flüssigkeit gefüllt ist. Das Volumen des Filterkuchens V_{ges} setzt sich folglich aus dem Feststoffvolumen der Partikel V_S und dem Hohlraumvolumen V_H zusammen. Anhand dessen kann die Porosität als

$$\varepsilon = \frac{V_H}{V_{ges}} = \frac{V_H}{V_S + V_H} = \frac{V_{ges} - V_S}{V_S + V_H} = \frac{V_{ges} - V_S}{A \cdot h_{FK}} = 1 - \frac{m_S}{A \cdot h_{FK} \cdot \rho_S} \quad (2.11)$$

formuliert werden. Das Volumen des Filterkuchens berechnet sich anhand der geometrischen Abmessungen, der Filterkuchenhöhe h_{FK} und der Filterfläche A , sowie deren Umrechnung über Partikelmasse m_S und Partikeldichte ρ_S . Ziel der Entfeuchtung ist entweder die Entfernung der kontinuierlichen Phase aus dem Hohlraum des Haufwerkes oder die Verringerung des Hohlraumanteils, das analog zu einer Reduktion des Flüssigkeitsanteils im Kuchen führt. Diese beiden Prozesse können auch parallel zueinander stattfinden. Aus apparativer Sicht ergeben sich daher die beiden Möglichkeiten der Gasdifferenzentfeuchtung und der Pressung. Im ersten Fall erfolgt

die Verdrängung der Flüssigkeit aus dem Porensystem über einen aufgeprägten Gasdifferenzdruck. Dieser kann wie bei der Kuchenbildung durch einen Überdruck an der Filterkuchenoberseite oder einen Unterdruck an der Filtermediumsunterseite aufgebracht werden. Im Ausgangszustand verbleibt die Flüssigkeit im Porensystem aufgrund der Kapillarkraft an der Grenzfläche zwischen Partikel und Flüssigkeit. Ist der Differenzdruck zwischen Ober- und Unterseite des Filtersystems größer als der Kapillardruck in den Poren wird die Flüssigkeit aus dem Haufwerk gedrängt. Es ist allerdings keine vollständige Entfeuchtung des Filterkuchens möglich, da bei fast jedem Prozess der Fest-Flüssig-Trennung die mechanische Entfeuchtungsgrenze erreicht wird. Es verbleibt Flüssigkeit in sehr kleinen Poren, an der Grenzfläche zu den Partikeln, als Zwickelflüssigkeit an den Partikelkontaktstellen oder als interne Flüssigkeiten in nicht zugänglichen Poren der Partikel. Je kleiner die Poren sind, desto größer ist die Kapillarkraft und damit auch die notwendige Druckdifferenz. Dies erklärt auch die Grenze der Filtration. Je feiner ein Partikelkollektiv ist, desto kleinere Poren bilden sich. Daher kann über Filtrationsverfahren aus physikalischen und wirtschaftlichen Gründen bei sehr feinen Partikeln keine effiziente Entfeuchtung erfolgen. Hierbei spielt auch die Zusammensetzung des Partikelkollektives eine entscheidende Rolle. Je breiter die Partikelgrößenverteilung ist, desto weniger porös ist das Haufwerk und dementsprechend schwerer durchströmbar. Feine Partikel füllen dabei die entstehenden Hohlräume zwischen den größeren Partikeln und reduzieren damit den Hohlraumanteil. Die Entfeuchtung des Filterkuchens kann alternativ auch über ein Auspressen des Filterkuchens erfolgen. Hierzu kommen beispielsweise Presskolben oder auch der hydraulischer Druck durch eine Suspensionspumpe zur Anwendung. Durch das Auspressen des Haufwerkes reduziert sich der Hohlraumanteil und Flüssigkeit wird aus dem System ausgetragen. Dabei ist zu beachten, dass der Kuchen auch nach Beendigung der Pressung vollständig mit Flüssigkeit gesättigt ist. Für die Bewertung der Entfeuchtungseffizienz wird in der Regel die Restfeuchte RF als Parameter betrachtet. Diese charakterisiert den verbleibenden Anteil an Flüssigkeit m_l im Vergleich zum Feststoffanteil m_s :

$$RF = \frac{m_l}{m_s + m_l}. \quad (2.12)$$

An dieser Stelle sei auf eine Besonderheit bei der Abtrennung von kristallinen Materialien hingewiesen. Während im Bereich der Fest-Flüssig-Trennung die Effizienz vor allem im Bezug auf die nachfolgende Trocknung bewertet wird, wird bei der Kristallisation die Abtrennung der Mutterlauge m_{ML} bewertet. So unterscheidet sich die Restfeuchte dadurch, dass der Anteil an gebundenem Kristallwasser bei der Entfeuchtung nicht berücksichtigt wird. Gleichung 2.12 wird somit durch den Anteil an Kristallwasser $m_{crys,l}$ erweitert

$$RF_{crys} = \frac{m_l - m_{crys,l}}{(m_{crys,s} + m_{crys,l}) + (m_l - m_{crys,l})} = \frac{m_{ML}}{m_{crys} + m_{ML}} \quad (2.13)$$

mit der Kristallmasse

$$m_{crys} = m_{crys,s} + m_{crys,l} \quad (2.14)$$

und

$$m_{ML} = m_l - m_{crys,l} \quad (2.15)$$

Diese Unterscheidung ist vor allem hinsichtlich der experimentellen Bestimmung der Restfeuchte über gravimetrische Trocknungsversuche zu berücksichtigen.

2.3.3. Partikel- und Haufwerkseigenschaften

Die Effizienz der Kuchenentfeuchtung ist primär von den Partikeleigenschaften, sowie der Kuchenstruktur abhängig. Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung, Partikelform und Feststoffkonzentration in der Suspension bestimmen den Kuchenaufbau entscheidend. Am Beispiel eines kugelförmigen, monomodalen Partikelsystems ergibt sich bei der Kuchenbildung eine ideale Kugelpackung mit dem für das System minimalen Hohlraumanteil (s. Abbildung 2.18 (a)). Bei der Betrachtung der gleichen mittleren Ausgangspartikelgröße bei einer breiten Größenverteilung, also der Anwesenheit kleinerer kugelförmiger Partikel, liegt ein noch geringerer Hohlraumanteil vor. Die kleineren Partikel füllen die Hohlräume, die in der idealen Packung zwischen den großen Partikeln entstehen und reduzieren damit weiter die Porosität. Hinsichtlich der Filtrationseffizienz ist für die Entfeuchtung von Haufwerk (siehe Abbildung 2.18 (b)) eine höhere Druckdifferenz notwendig, da der Kapillardruck höher ist. Die Permeabilität des Haufwerkes ist nach dem Carman-Kozeny-Modell abhängig von der Porosität ε und der spezifischen Oberfläche S_V und ergibt sich zu

$$p_c = \frac{\varepsilon^3}{5 \cdot (1 - \varepsilon)^2} \cdot \frac{1}{S_V^2} \quad (2.16)$$

Zusätzlich zum erhöhten kapillaren Eintrittsdruck, ist bei einem Partikelsystem mit breiter Verteilung auch die spezifische Oberfläche größer und somit die Permeabilität p_c kleiner [71]. Bisher wurden ideale kugelförmige Partikel bei der Kuchenbildung betrachtet. Dies ist in der Realität selten der Fall. In der Regel liegen unregelmäßig geformte Partikel vor, die sich aufgrund von Oberflächenrauigkeiten zu irregulär geformten Netzwerken verbinden. In der Kristallographie sind zusätzlich Formen wie Nadeln oder Plättchen verbreitet. Aufgrund ihrer spezifischen Geometrie bilden diese entweder hochporöse (Abbildung 2.18 (c)) Haufwerke oder auch Haufwerke mit sehr geringer Porosität (Abbildung 2.18 (d)). Zusätzliche Effekte wie Bruchereignisse bei

nadelförmigen Kristallen aufgrund des ungünstigen Längen- zu Breitenverhältnis führen häufig zu schwer vorhersehbaren Netzwerken aus Partikeln. Die Abhängigkeit der Filtrationseffizienz in Form der Durchströmbarkeit ist bei nicht-kugelförmigen Partikeln ebenfalls mit dem Carman-Kozeny-Modell zu erklären. Nach Gleichung 2.16 hängt die Permeabilität eines Haufwerkes mit der spezifischen Oberfläche der Partikel zusammen. Hierbei spielt auch die Partikelform eine entscheidende Rolle. Als Beispiel sei hier der Unterschied in der spezifischen Oberfläche zwischen Nadeln und Plättchen zu nennen. Erstere weisen eine deutlich geringere Oberfläche im Vergleich zu plättchenförmigen Strukturen auf. Dadurch lässt sich auch die schlechtere Durchströmbarkeit erklären.

Liegen in einem Partikelsystem mit großer Verteilungsbreite zusätzlich Haftkräfte vor, beispielsweise elektrostatische Wechselwirkungen oder bei ausreichend kleiner Partikelgröße Van-der-Waals-Haftkräfte, dann kann durch den Feinanteil im System eine Erhöhung der Porosität erzielt werden. Kleinere Partikel haften aneinander, sowie an größeren Partikeln und bilden dadurch zusätzlich Hohlräume aus. Dadurch erhöht sich die Filtrationseffizienz bei gleichen Filtrationsparametern. Einen weiteren entscheidenden Einfluss auf die Haufwerksstruktur hat die Feststoffkonzentration. Bei einer geringen Feststoffkonzentration liegt eine Einzelkornsedimentation bei der Kuchenbildung vor. Die Partikel sedimentieren nur auf Basis ihrer Partikelgröße unabhängig von den umgebenden Nachbarpartikeln. Daher bilden große Partikel aufgrund ihrer höheren Sinkgeschwindigkeit (siehe Gleichung 2.2) die Basis des Kuchens, auf dessen Oberfläche sich eine Schicht aus Feinanteil bildet (siehe Abbildung 2.18 (f)). Entscheidend für die Filtrationseffizienz ist in diesem Fall die Schicht aus feinen Partikeln, da der Kapillardruck der größten Poren in dieser Feinstschicht überwunden werden muss. Dieser Effekt der Segregation kann nach Möglichkeit durch eine Anpassung der Feststoffkonzentration vermieden werden. Als mögliche Maßnahme ist in diesem Fall ein Voreindicker denkbar.

Eine für den Prozess bedeutende Partikel- und Haufwerkseigenschaft ist die Kompressibilität. Die Kompression des Haufwerkes ist eine Erhöhung der Packungsdichte durch mechanische Beanspruchung. Dabei unterscheidet sich die Kompressibilität des Einzelpartikels und des gesamten Haufwerkes. Bisher wurden nur Partikelsysteme betrachtet, die keine kompressiblen Eigenschaften aufweisen. Dies tritt in der Realität allerdings nur in seltenen Fällen auf. Bei einer einfachen Schüttung ergibt sich in der Regel selbst im einfachsten Fall, wie beispielweise bei Glaskugeln, keine ideale Kugelpackung. Durch eine mechanische Nachverdichtung, etwa durch Druck- oder Schwingungsbelastung, kommt es in der Regel zu einer weiteren Verdichtung des Haufwerkes. Dies führt zu dem Schluss, dass ein kompressibles Haufwerk nicht zwangsläufig aus kompressiblen Einzelpartikel bestehen muss. Auch starre Einzelpartikel ergeben somit ein kompressibles Haufwerk, dessen Packungsdichte mit Belastung zunimmt. Ein weiteres Beispiel hierfür kann sein, dass Agglomerate, die durch geringe Wechselwirkungen der Partikel, wie in

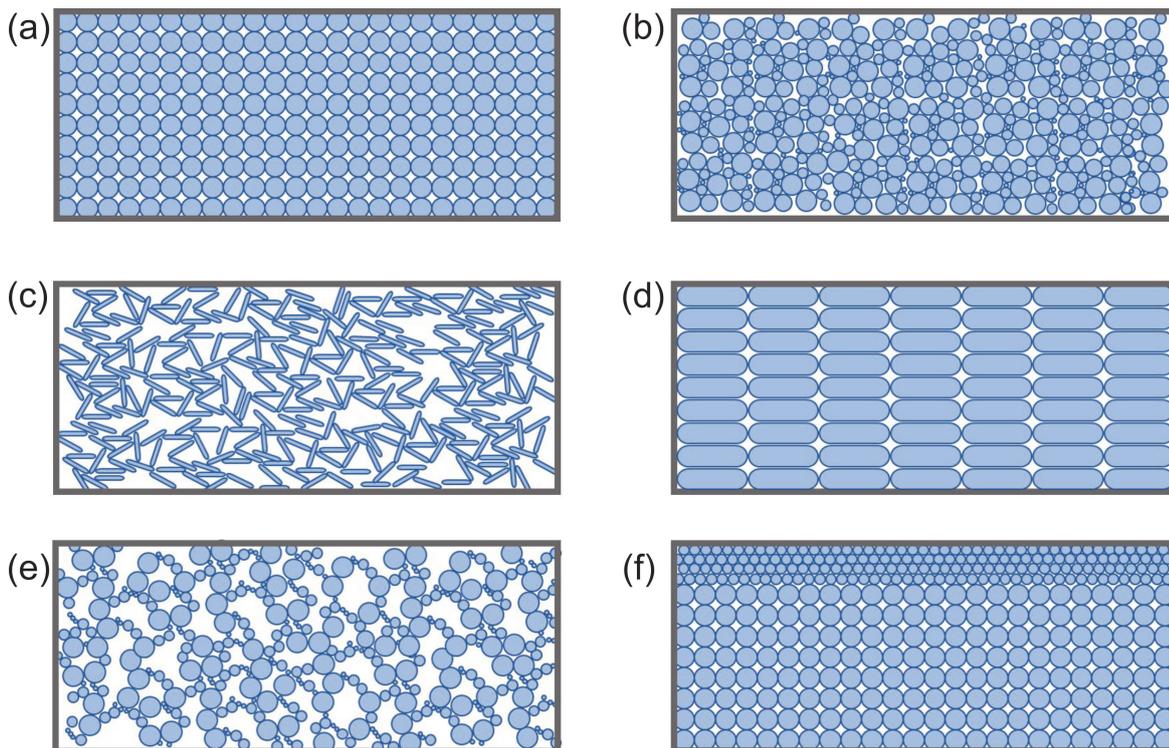


Abbildung 2.18.: Haufwerksstrukturen basierend auf unterschiedlichen Partikeleigenschaften:
(a) Kugelförmig und monomodal; (b) Kugelförmig und polydispers; (c) Nadel-
förmig; (d) Plättchenförmig; (e) Kugelförmig, polydispers und Haftkräfte; (f)
Kugelförmig und bimodal

Abbildung 2.18 (e) dargestellt, durch die Belastung desagglomerieren, was zu einer Reduzierung des Hohlraumanteils führt.

Gleichzeitig können auch die Einzelpartikel kompressibel sein. Dies kann auf plastische oder elastische Anteile des Materials zurückzuführen sein. Durch die Verformung reduziert sich auch in diesem Fall das Volumen des Haufwerkes durch mechanische Belastung. In den meisten Fällen überlagern sich bei kompressiblen Einzelpartikeln die Effekte durch Partikel- und Haufwerkseigenschaften.

2.3.4. Experimentelle Bestimmung der Filtrationsparameter

Zur Auslegung des Filtrationsprozesses sind grundlegende Kenntnisse über die Haufwerkseigenschaften unter Berücksichtigung der Maschinenparameter nötig. Die hierfür entscheidende Größe ist der Filterkuchenwiderstand. Dieser charakterisiert den Widerstand, welches das Haufwerk einer Durchströmung entgegensetzt. Je niedriger der Widerstand, desto besser wird das Haufwerk durchströmt und kann somit auch deutlich effizienter entfeuchtet werden. Die experimentelle Bestimmung ist in der VDI-Norm 2762 festgelegt [72, 73]. Als Versuchsapparatur dient eine Labor-Drucknutsche (s. Abbildung 2.19).

Diese besteht aus einem zylindrischen Nutschenkörper, welcher mit der Suspension gefüllt ist. Unterhalb befindet sich das Filtermedium mit einem Stützgewebe, um eine Verformung des Filtermediums zu vermeiden. Die Ableitung des Filtrats erfolgt über einen Trichter gezielt auf eine mit der Messwerterfassung korrelierten Waage. Der mit Suspension gefüllte Teil der Drucknutsche wird mit einem Deckel verschlossen und über die Druckluftzuleitung mit einem definierten Druck beaufschlagt. Dadurch entsteht die für die Kuchenbildung und -entfeuchtung nötige treibende Kraft. Konstante Druckverhältnisse liegen durch die Kontrolle mittels Manometer in der Zuleitung vor.

Die Auswertung der experimentellen Daten basiert auf Gleichung 2.8, die bei konstanter Druckdifferenz und dem Zusammenhang zwischen Permeabilität und Widerstand von

$$\alpha_h = \frac{1}{p_c} \quad (2.17)$$

zur Geradengleichung

$$\frac{t}{V_F} = \frac{\kappa \cdot \eta \cdot \alpha_h}{2 \cdot A^2 \Delta p} \cdot V_F + \frac{R_m \cdot \eta}{A \cdot \Delta p} = b \cdot V_F + a \quad (2.18)$$

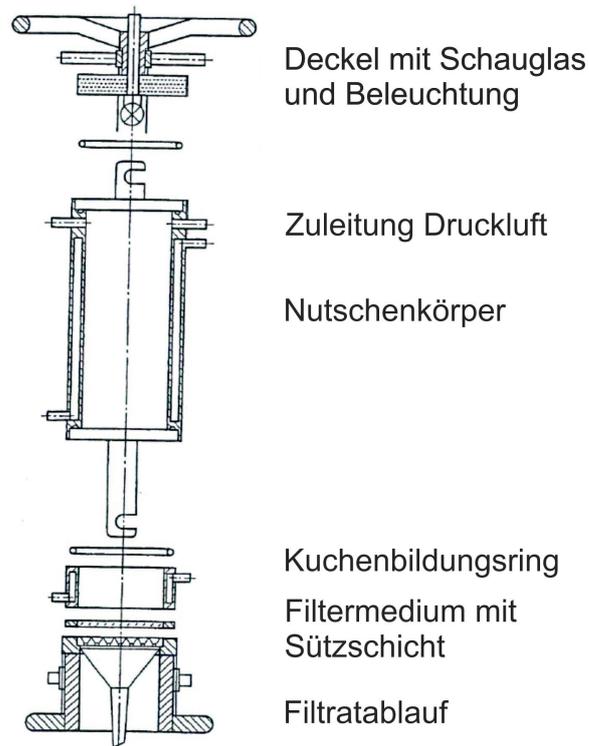


Abbildung 2.19.: Schematische Darstellung einer Standard-Labordrucknutsche [72]

integriert wird. Dabei bezeichnet V_F das anfallende Filtratvolumen und $\frac{t}{V_F}$ den Filtratstrom. α_h stellt den höhenspezifischen Filterkuchenwiderstand dar. Das Filtrat wird bei einem Drucknutschenversuch zeitabhängig gravimetrisch erfasst. Bei inkompressiblen oder nur gering kompressiblen Materialien ist der Verlauf linear und kann als Geradengleichung $\frac{t}{V_F} = f(V_F)$ in Abhängigkeit der Steigung b und des Achsenabschnitts a formuliert werden (siehe Gleichung 2.18). Aus der Steigung ergibt sich damit der Filterkuchenwiderstand und anhand des Achsenabschnitts der Filtermediumwiderstand. Bei Letzterem handelt es sich, wie bereits in Kapitel 2.3.2 beschrieben, nicht um den Widerstand des Mediums selbst, sondern um den Widerstand der ersten anfiltrierten Partikelschicht. Der gesamte Versuchsablauf ist in Abbildung 2.20 dargestellt.

Allgemein ist der Feststoffmassenstrom \dot{m}_s bei einer vorgegebenen Druckdifferenz und Filtrationszeit t_f und unter Vernachlässigung des Filtermediumwiderstandes mit der Definition von h_{FK} aus Gleichung 2.9

$$\dot{m}_s = A \cdot \rho_S \cdot (1 - \varepsilon) \cdot h_{FK} \cdot \frac{1}{t_f} \quad (2.19)$$

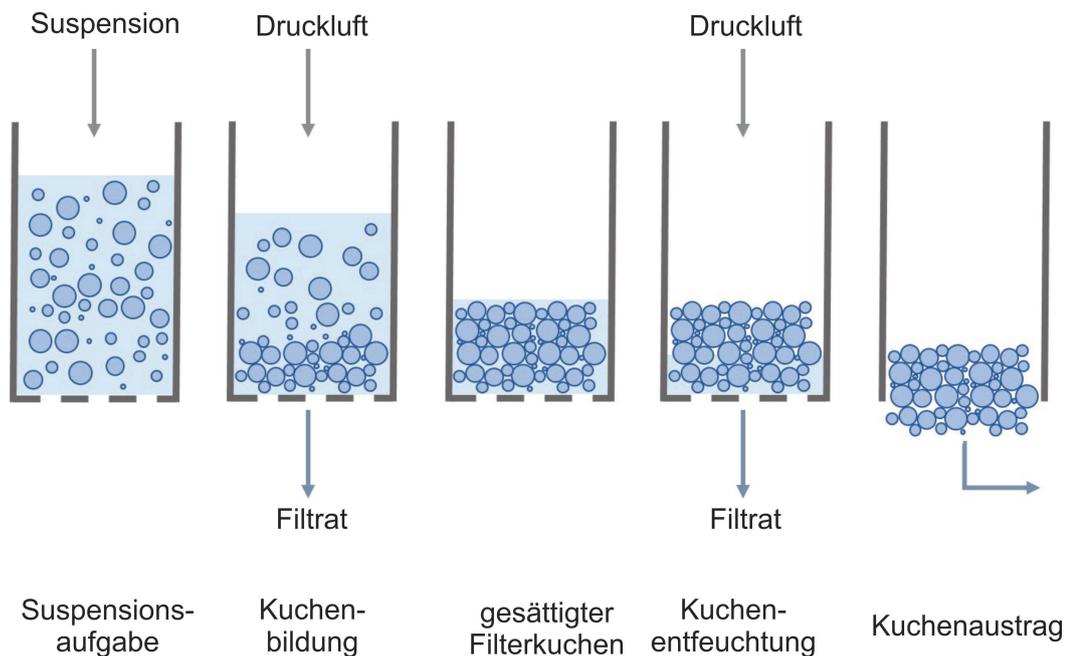


Abbildung 2.20.: Versuchsdurchführung eines Filtrationsexperimentes

beschreibbar [74]. Damit ergibt sich eine allgemeine Berechnungsgrundlage für den festen Feststoffmassendurchsatz \dot{m}_{solid} eines Filtrationsapparates unabhängig von den spezifischen Maschinenparametern, sodass auf dieser Basis die Auslegung von Filtrationsapparaten, sowie deren Bewertung möglich ist [74–76].

2.3.5. Kontinuierliche Filtrationsapparate

In Bereich der Filtration steht eine große Auswahl an diskontinuierlichen und kontinuierlichen Apparaten zur Verfügung. Einer der am meisten eingesetzten Apparate zur diskontinuierlichen Filtration ist die Kammerfilterpresse. Sie findet aufgrund ihrer robusten Bauart und der Langlebigkeit bis heute eine starke Nachfrage in der produzierenden Industrie. Allerdings erfolgt gleichzeitig eine Umstrukturierung von Herstellungsprozessen zu kontinuierlichen Prozessen. Dies ist bedingt durch die Kosten- und Energiereduktion, die ein stationär verlaufender kontinuierlicher Prozess mit sich bringt.

Während kontinuierliche Apparate im Bereich der Zentrifugation vergleichsweise selten Anwendung finden, existiert eine große Bandbreite an kontinuierlichen Filtrationsapparaten. Die vier am meisten verbreiteten Bauweisen sind der Trommelfilter, der Bandfilter, der Scheibenfilter und der Planfilter. In der Regel erfolgt die Erzeugung der Druckdifferenz über ein saugseitiges

Vakuum, sodass deren Einsatzgebiet auf die Abtrennung größerer Partikel mit einem niedrigen kapillaren Eintrittsdruck beschränkt ist. Dabei existieren auch hier Ausnahmen, wie beispielweise der Druckdrehfilter. Dieser entspricht einem Trommelfilter, wird allerdings an der Oberseite mit Überdruck beaufschlagt. Diese Arbeit beschäftigt sich hauptsächlich mit der Umsetzung in einem Vakuumbandfilter, sodass sich die weiteren Erläuterungen auf diesen Apparat beschränken. Zusätzlich wird ein kurzer Überblick über die Funktionsweise und Auslegung eines Trommelfilters gegeben, da dieser zu Vergleichszwecken dient.

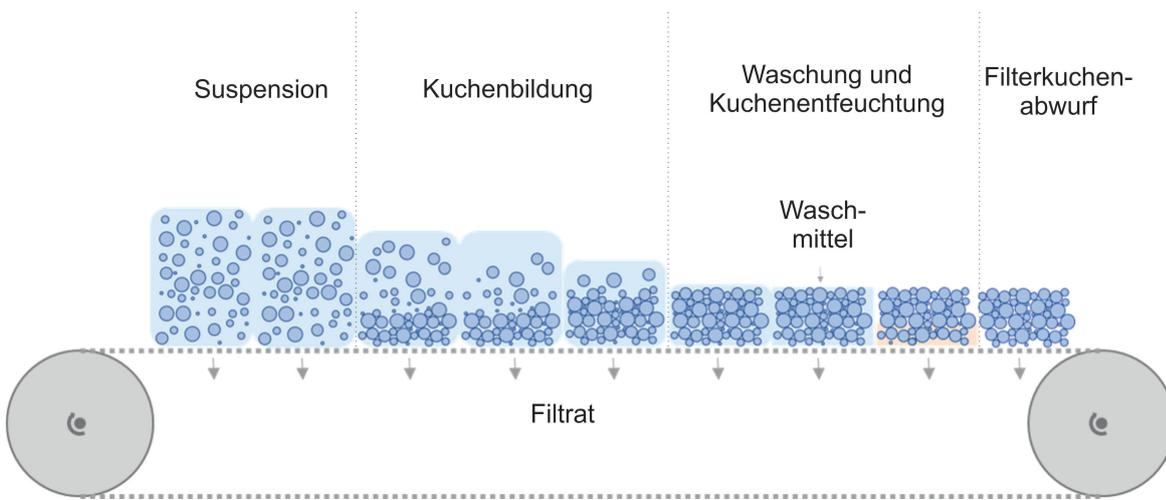


Abbildung 2.21.: Schematische Darstellung eines Vakuumbandfilters

In Abbildung 2.21 ist die schematische Darstellung eines Bandfilters dargestellt. Die Basis bildet ein umlaufendes Endlosband, welches gleichzeitig das Filtermedium ist. Unterhalb des Bandes befinden sich Schalen, welche mit Vakuum beaufschlagt sind und dadurch ein treibendes Druckgefälle verursachen. In der ersten Zone des Bandfilters wird die Suspension auf das Band aufgegeben. Durch den anliegenden Unterdruck tritt das Filtrat durch das Filtermedium in die Vakuumschale und wird zentral in einem Filtratabscheider gesammelt. Die Bewegung des Bandes vermittelt gleichzeitig den Suspensions-, bzw. Filterkuchentransport entlang des Prozessweges. Dieser umfasst nach der Suspensionsaufgabe die Kuchenbildung. Nachdem sich ein gesättigter Filterkuchen gebildet hat, erfolgt optional die Aufgabe von Waschflüssigkeit. Dabei ist eine Besonderheit des Bandfilters die örtliche Trennung zwischen der Filtratableitung und der Waschflüssigkeitsableitung. Die Vakuumschalen unterhalb des Filtermediums sind durch Stege in verschiedene Zonen eingeteilt, womit eine getrennte Ableitung von Waschflüssigkeit und Filtrat gegeben ist. Dies ermöglicht eine Rückführung des Filtrats, beispielweise bei der Kristallisation die Rückführung von Mutterlauge in den Kristallisationsprozess, ohne Lösungsmittelbelastung. Nach ausreichender

Waschung wird der Kuchen durch den anliegenden Gasdifferenzdruck untersättigt und entfeuchtet. Der Filterkuchen verlässt das Band am Punkt der Bandumlenkung über beispielsweise eine Schabeinrichtung. Die Vorteile des Bandfilters liegen an der guten Zugänglichkeit des Bandes, sowie die großen Massenströme mit hoher Partikelbeladung. Ein weiterer Vorteil gegenüber den meisten anderen kontinuierlichen Filtrationsapparaten ist zudem die Waschmöglichkeit und die Abtrennung der einzelnen Segmente voneinander.

Die Auslegung eines Bandfilters anhand von Laborexperimenten, wie in Kapitel 2.3.4 beschrieben, ergibt sich aus der Bandvorschubgeschwindigkeit u , sowie den geometrischen Abmessung wie Zonenlänge L und Filtrationsfläche A zu

$$\dot{m}_S = \frac{A}{L} \cdot u \cdot h_{FK} \cdot \rho_s, \quad (2.20)$$

mit der Definition für die Kuchenhöhe aus Gleichung 2.9 [75]. Für die Berechnung des trockenen Massendurchsatz wird Gleichung 2.20 durch die Porosität des Filterkuchens, die experimentell zu bestimmen ist, zu

$$\dot{m}_S = \frac{A}{L} \cdot u \cdot h_{FK} \cdot (1 - \varepsilon) \cdot \rho_s = \dot{m}_{s,Belt,calc} \quad (2.21)$$

erweitert.

Der Trommelfilter basiert analog zum Bandfilter auf einer Vakuumfiltration. Die Filterfläche ist hier allerdings nicht horizontal wie beim Vakuumbandfilter ausgeführt, sondern auf dem Umfang der Trommel lokalisiert. An der Oberfläche der Trommel befindet sich das Filtermedium und im Inneren der Trommel liegt Vakuum vor. Dadurch tritt das Filtrat von außen nach innen. Bei der Suspensionsvorlage handelt es sich um einen Trog, in dem die Trommel zu einem Teil eingetaucht ist. Durch die Rotation der Trommel wird der Suspensionstrog durchlaufen und währenddessen erfolgt die Kuchenbildung durch das anliegende Vakuum. Der Filterkuchen taucht im Anschluss durch die Bewegung aus dem Suspensionstrog aus und wird entfeuchtet. Auch hier ist ein optionaler Waschschrift vor der Entfeuchtung möglich, allerdings ist die Trennung zwischen Filtrat und Waschmittel konstruktiv schwierig. Die Kuchenabnahme erfolgt entweder über eine Schabeinrichtung oder Walzenabnahme.

Trommelfilter sind aufgrund ihres geringen Platzbedarfes und einer hohen Flexibilität weitverbreitet. Allerdings sind sie in der Regel nur für bestimmte Produkte einsetzbar. Hierbei ist vor allem die ausreichende Dispergierung im Suspensionstrog ein entscheidender Faktor. Bei zu großen Partikeln können diese durch das Mischwerkzeug nicht mehr ausreichend verteilt werden und es bildet sich ein Sediment am Trogboden. Außerdem ist der Trommelfilter in seinem Durchsatz

limitiert. Bildet sich ein zu hoher Filterkuchen auf der Trommel durch eine geringe Rotationsgeschwindigkeit, kommt es zu einem Kuchenabbruch und einer Rückvermischung im Trog. Der Massendurchsatz auf Basis der Labordaten kann für einen Trommelfilter mit Hilfe der Gleichung

$$\dot{m}_S = A \cdot n \cdot h_k \cdot \rho_S \cdot (1 - \varepsilon) \quad (2.22)$$

und

$$\dot{m}_S = A \cdot (1 - \varepsilon) \cdot \rho_S \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot p_c}{\eta_L}} \cdot \sqrt{\kappa \cdot \Delta p \cdot n} \cdot \sqrt{\frac{\alpha_1}{360^\circ}} = \dot{m}_{s, \text{Rotary, calc}} \quad (2.23)$$

bestimmt werden. Dabei sind die beeinflussenden Maschinenparameter vor allem die Drehzahl n und den Eintauchwinkel α_1 .

2.4. Partikelcharakterisierung

Die Auslegung und Effizienz von Separationsprozessen ist maßgeblich von den Partikeleigenschaften abhängig. Ein Überblick über die Zusammenhänge wurde bereits in Kapitel 2.3 gegeben. Eine große Bedeutung hat die Charakterisierung und Bewertung der Partikeleigenschaften auch in der Formulierung und Qualitätssicherung des finalen Wertproduktes. Die Produkteigenschaften sind durch die physikalischen Eigenschaften bedingt und deren Zusammenhang wird als Eigenschaftsfunktion bezeichnet. Die Produkteigenschaften werden hinsichtlich unterschiedlicher Aspekte bewertet. Diese unterteilen sich in *Anwendungseigenschaften*, wie Bioverfügbarkeit oder Katalysatoraktivität, *Verarbeitungstechnische Eigenschaften*, wie Fließfähigkeit oder Filtrierbarkeit, und *Dispersitätseigenschaften*, wie Partikelgröße oder Kristallinität. In der Regel sind nicht alle Produkteigenschaften optimal einstellbar, sondern lediglich ein Kompromiss, der den geforderten Qualitätsansprüchen entspricht. Eine Unterteilung der Eigenschaften wird zusätzlich in primäre und sekundäre Eigenschaften vorgenommen. Erstere sind eine direkte Eigenschaft des Partikels, wie geometrische oder physikochemische Eigenschaften. Sekundäre Merkmale resultieren aus den primären Eigenschaften, wie die von der Partikelgröße abhängige Lichtstreuung, oder aus Wechselwirkungen mit der Umgebung, wie beispielweise das Zeta-Potential. Wie bereits im Rahmen der Fest-Flüssig-Trennung erwähnt, ist nicht nur die Eigenschaft des Einzelpartikels relevant für die resultierenden Merkmale, sondern das Zusammenspiel von vielen Einzelpartikeln innerhalb eines Kollektivs bestimmt letztendlich die relevanten Eigenschaften. Dazu zählen das Fließverhalten von Schüttgütern, das aus den Wechselwirkungen zwischen den Einzelpartikeln resultiert, oder auch das Verdichtungsverhalten eines Haufwerkes. An dieser Stelle sei auf die Kompressibilität von Filterkuchen verwiesen. Im Rahmen dieser Arbeit sind Partikeleigenschaften

wie *Partikelgröße*, *Partikelgrößenverteilung*, *Partikelform* und *Agglomerationsgrad* relevant. Diese dienen zur Bewertung und Charakterisierung des Trennprozesses, sowie gleichzeitig als anwendungsrelevantes Qualitätsmerkmal. Daher ist vor allem die Definition und Charakterisierung dieser Produkteigenschaften von Bedeutung [8, 77].

Die Analyse der Partikelgröße und der Partikelgrößenverteilung erfordert Messverfahren, die eine charakteristische Größe zur Beschreibung des Partikelmaßes wiedergeben. Dieser Parameter ist stark vom verwendeten Messverfahren abhängig. Als Ergebnis kann eine direkte geometrische Größe oder ein Parameter, der einem direkten Größeneinfluss unterliegt (Sinkgeschwindigkeit), resultieren. Gängige Verfahren zur Bestimmung der Partikelgröße sind daher optische Verfahren, mechanische Größenausschlussverfahren, Bestimmung der Sinkgeschwindigkeitsverteilung oder Verfahren, welche die Lichtstreuung oder Laserbeugung der Partikel als Messgröße ausgeben. Diese Messgröße bestimmt auch gleichzeitig das Merkmal, anhand dessen die Partikelgrößenverteilung erstellt wird. Eine Partikelgrößenverteilung ist eine Häufigkeitsverteilung und gibt den Anteil eines Partikelkollektivs kleiner als eine bestimmte Partikelgröße an. Die am häufigsten verwendete Verteilung ist dabei die Summenverteilung. Diese ist definiert als

$$Q_r(x_i) = \frac{\text{Summe der Merkmale der Partikel mit der Größe } \leq x_i}{\text{Summe der gesamten Merkmale}}. \quad (2.24)$$

Eine weitere Darstellung leitet sich in Form der Dichteverteilung ab. Hierbei bezieht sich die Menge an Partikel innerhalb eines Intervalls auf die Intervallbreite und ist definiert als Ableitung der Summenverteilung zu

$$q_r(x_i) = \frac{\text{Mengenanteil } Q_r(x_1) - \text{Mengenanteil } Q_r(x_2)}{\text{Intervallbreite } (x_2 - x_1)}. \quad (2.25)$$

Für den qualitativen Vergleich zweier Partikelsysteme oder einer Änderung der Partikeleigenschaften ist die Summenverteilung zu verwenden. Hieran sind Unterschiede zwischen den Mengenanteilen schnell erkennbar. Bei der Dichteverteilung ergeben sich die Mengenanteile für die einzelnen Intervalle am Flächeninhalt der Dichteverteilung. Dies ist allerdings schwieriger abzuschätzen und führt daher zu einer erhöhten Fehleranfälligkeit. Diese Verteilungen stellen das Ergebnis der Anwendung eines Messverfahrens auf ein Partikelkollektiv dar. Das Merkmal, das bei der Analyse betrachtet wird, definiert auch die Art des Verteilungstyps. Verteilungen mit der Indizierung $r = 0$ werden als Anzahlverteilung bezeichnet. Hierbei erfolgt die Bestimmung der Summen, bzw. Dichteverteilung durch eine einzelne Zuordnung der Partikel in Größenklassen. Dies kann beispielsweise anhand einer optischen Messung und der händischen Zuordnung der

Partikel erfolgen. Ein automatisiertes Messgerät zur Bestimmung der Q_0 -Verteilung ist der Coulter-Counter. Da die meisten bildgebenden Verfahren eine zweidimensionale Struktur des Kollektivs als Ergebnis haben, wird bei der Q_2 -Verteilung die Projektionsfläche als Merkmal eingesetzt. Im dreidimensionalen Fall ergibt sich folglich die Q_3 -Verteilung, die auf dem Merkmal Volumen basiert. Messverfahren zur Bestimmung dieses Verteilungstyps sind Laserbeugung, Laserstreuung oder auch Sinkgeschwindigkeitsverfahren [8]. Bei der Auslegung und Bewertung von Separationsverfahren ist es nicht immer möglich (oder sinnvoll) eine komplette Partikelgrößenverteilung zu erstellen. In diesen Fällen werden für die integrale Betrachtung des Kollektivs charakteristische Partikelgrößen bevorzugt betrachtet. Die wichtigsten Größen sind dabei

$$Q_r(10\%) = x_{10}, \quad (2.26)$$

$$Q_r(50\%) = x_{50}, \quad (2.27)$$

$$Q_r(90\%) = x_{90}. \quad (2.28)$$

Diese geben Auskunft darüber, welcher Anteil an Partikel kleiner als die vorgegebene Partikelgröße ist. Im Falle von x_{50} sind 50 % der Partikel kleiner als diese Partikelgröße. Als weitere relevante Kennzahl ist die Verteilungsbreite zu nennen, der Span eines Partikelkollektivs. Dieser ist definiert als

$$span = \frac{x_{90} - x_{10}}{x_{50}}. \quad (2.29)$$

Diese grundsätzliche Beschreibung des Partikelkollektivs ermöglicht eine Einordnung und Abschätzung seiner Eigenschaften.

Die Messtechniken des *bildgebenden Verfahrens*, der *Sedimentationsanalyse* und der *Laser-Scanning-Mikroskopie* sind für diese Arbeit von besonderem Interesse. Daher folgt eine detaillierte Beschreibung dieser Verfahren. Wie bereits beschrieben resultiert die Partikelgröße bei *bildgebenden Verfahren* häufig aus der Auswertung von Aufnahmen, die über die Lichtmikroskopie entstanden sind. Dabei ist das charakteristische Merkmal die Projektionsfläche. Hierbei ist zu beachten, welche geometrischen Abmessungen zur Beschreibung der Partikelgröße verwendet werden. Anhand zweier Beispiele lässt sich die Problematik erläutern. Bei der Betrachtung von kugelförmigen oder, im zweidimensionalen Fall runden Partikeln, ist die Abmessung des Partikeldurchmessers trivial. Die Partikelgröße entspricht dem Kreisdurchmesser. Bei irregulär geformten Partikeln ist diese Aussage schwieriger. Den Extremfall stellen hierbei nadelförmigen Kristalle dar. Der Abstand zwischen der Partikelgrenze an der kurzen Seite ist im Vergleich zur langen Seite deutlich geringer. Dabei stellt sich die Frage, welcher Abstand entspricht in diesem Fall der realen Partikelgröße. Da diese Fragestellung stark vom betrachteten Problem abhängig ist, wird in dieser Arbeit der

betrachtete Durchmesser folgendermaßen festgelegt. Der Partikeldurchmesser entspricht dem längsten, direktem Abstand zwischen der Begrenzung des Partikels. Daher wird ein Partikel nicht nur aus einer Richtung betrachtet, sondern aus jeder Richtung eines 360° -Winkels. Somit wird der maximale Abstand als Durchmesser eines Partikels definiert. [8, 77, 78] Bei der Filtration ist vor allem die Orientierung der Partikel im Haufwerk relevant. Diese hängt zusätzlich zur Kompression auch von der Orientierung während der Kuchenbildung ab. Da sich im Filterkuchen in der Regel eine Struktur ausbildet, in welcher die Partikel mit der größten Fläche in Strömungsrichtung ausgerichtet sind, ist daher die maximale Länge eines Partikels die am besten geeignete geometrische Abmessung für die Betrachtung der Filtration.

Die *Sedimentationsanalyse* basiert auf der Sinkgeschwindigkeit des Partikels als Merkmal. Da eine dreidimensionale Strömung als Grundlage der Untersuchung dient, erfolgt eine Auswertung anhand des Volumens der Partikel. Die Sedimentation kann dabei entweder im Erdschwerefeld oder im Zentrifugalfeld stattfinden. Hierbei sind analog zur Sinkgeschwindigkeit nach Gleichung 2.2 die Partikelgröße und der Dichteunterschied der beiden Phasen relevant. Die Partikel werden in suspendierter Form vermessen. Das Messprinzip in einem kommerziell erhältlichen Analysegerät ist in Abbildung 2.22 dargestellt.

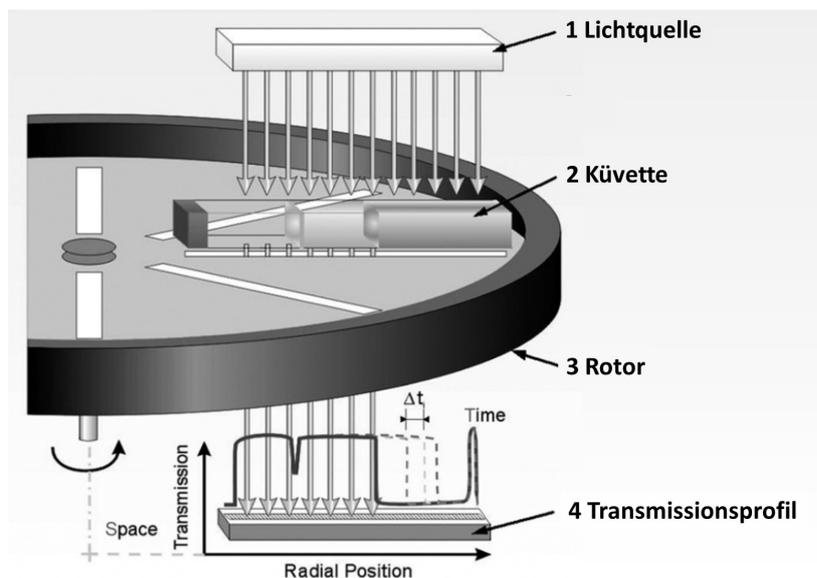


Abbildung 2.22.: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips einer optischen Photozentrifuge der Firma LUM GmbH [79]

Die Sedimentation der Partikel in der kontinuierlichen Phase findet in einer Küvette statt, die horizontal auf einem Rotor gelagert ist. Durch die Zentrifugalbeschleunigung wandern die Partikel in Abhängigkeit ihrer Partikeleigenschaften in Richtung Küvettenboden und bilden dort ein

Sediment. Die Küvette wird über die gesamte Sedimentationsstrecke mit Nahinfrarot durchstrahlt. Das passierende Licht wird auf der gegenüberliegenden Seite von einem Detektor erfasst. Die Lichtquelle sendet dabei Strahlung aus, sodass die Wegstrecke der Partikel lokal auflösbar ist. Somit resultiert eine zeitliche Abfolge von Transmissionprofilen entlang der Küvettenachse. Durch die Zeit- und Ortsauflösung kann anhand der Profile ein Verlauf der Sinkgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Partikelgröße erstellt werden. Anhand der Stokesschen Sinkgeschwindigkeit aus Gleichung 2.2 resultiert daraus Partikeldurchmesser und die Partikelgrößenverteilung. Dabei ist zu beachten, dass der ausgegebene Durchmesser nicht dem maximalen Durchmesser, wie mit der optischen Methode, entspricht, sondern dem kugeläquivalenten Durchmesser. Aus diesen Gründen ist ein direkter Vergleich zwischen den beiden Messmethoden nicht möglich. Die Ergebnisse der Messungen sind lediglich untereinander bei Anwendung des gleichen Messverfahrens sinnvoll, sodass ein direkter Vergleich zwischen den Verfahren nicht zielführend ist.

Das Verfahren der *Laser-Scanning-Mikroskopie* ist genau genommen kein Verfahren zur Bestimmung der Partikelgröße. Es dient der Analyse der Filterkuchenstruktur und der Charakterisierung der Oberflächenbeschaffenheit. Die Oberseite der Probe wird dabei durch einen Laserstrahl abgetastet und die Tiefenstruktur durch das Abrastern verschiedener Ebenen dargestellt. Daraus resultiert ein dreidimensionales Bild der Oberfläche, aus dem Informationen zum Kuchenaufbau und -struktur extrahiert werden.

Die Partikelform bietet eine wichtige Information über das Verhalten eines Partikelkollektivs während der Filtration. Als Beispiel hierzu dienen erneut nadelförmige Partikel. Aufgrund des ungünstigen Längen- zu Breitenverhältnis weisen sie eine erhöhte Tendenz zum Bruch auf. Daraus resultiert eine Reduzierung der Partikelgröße und gleichzeitig eine verringerte Filtrationseffizienz. Die Beschreibung der Partikelform erfolgt dabei meist durch optische Verfahren. Mittels bildgebenden Verfahren wie die Lichtmikroskopie ist eine schnelle Analyse der Partikelform möglich. Daraus ergibt sich auch die meist reine Betrachtung der Partikel im Zweidimensionalen. Die Information über die Tiefenebene wird in der Regel vernachlässigt. Zur Charakterisierung der

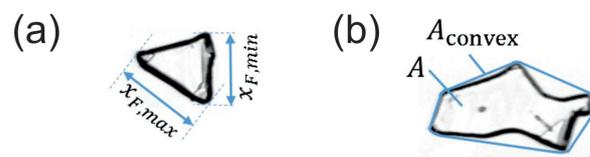


Abbildung 2.23.: Charakteristische Parameter zur Beschreibung der Partikelform: (a) Elongation und (b) Solidity

Partikelform existieren eine Vielzahl an Parametern, die häufig Ausdehnung oder Längen- zu

Breitenverhältnisse eines Partikels beschreiben. Als Beispiele sind an dieser Stelle die Elongation 2.23 (a)

$$Elong = \frac{x_{F,max}}{x_{F,min}} \quad (2.30)$$

und die Solidity 2.23 (b)

$$Sol = \frac{A}{A_{convex}} \quad (2.31)$$

zu nennen [15].

3. Neue Strategien zur Prozessentwicklungsbeschleunigung¹

3.1. Stand der Technik

Themen wie Digitalisierung, Industrie 4.0 und Modularisierung sind aktuell Schwerpunkt der Prozessindustrie. Zu Grunde liegt dabei die Fragestellung nach zukünftigen Entwicklungen und Ausrichtung der produzierenden Industrie. Konferenzen, Symposien und Tagungen hierzu existieren in einer großen Bandbreite und befassen sich mit unterschiedlichen Teile der verfahrenstechnischen Wertschöpfungskette, von Rohstoffbereitstellung über Apparatedesign bis hin zur Logistik. Im Jahr 2018 wurden im Rahmen des 57. Tützing-Symposiums zwölf Thesen postuliert, die in Zusammenarbeit von Vertretern großer deutscher Chemiekonzerne und Forschungseinrichtungen entstanden sind. Ein Punkt dabei stellt der Übergang von konventionellen Produktionsanlagen und Verfahrensabläufen zu intelligentem Equipment und modulbasiertem Anlagendesign dar [82, 83].

Die neue Ausrichtung der Prozessindustrie ist der zunehmend veränderten Situation an den Absatzmärkten geschuldet. Die Globalisierung erhöht den Wettbewerbsdruck, sowohl hinsichtlich Produktquantität als auch –spektrum. In der Vergangenheit war die Produktentwicklung geprägt vom Stand der Forschung und bei Neuentwicklungen erfolgte die Platzierung des neuen Produktes auf dem Markt. Der sogenannte Ansatz des „Product Push“ ist getrieben vom Produkt und dessen Entwicklung selbst. Der Wandel führt aktuell zum „Market Pull“, der Entwicklung neuer Produkte anhand der Marktbedürfnisse. Dies resultiert in sehr spezifischen Produkten, die individuell auf die Kunden angepasst sind [11]. Gleichzeitig verkürzen sich Produktlebenszyklen und die Nachfrage nach kleinen Chargengrößen steigt [84]. Aufgrund dieser Individualisierung der Märkte weisen sie zunehmend Unsicherheiten auf und zeigen vermehrt Volatilitäten [11, 85]. Die Schnellebigkeit der Märkte hat außerdem zur Folge, dass neue Produkte bei gleichzeitig minimalem Verkaufspreis schnell verfügbar sein müssen. Dies stellt besondere Herausforderungen an den Produktionsprozess selbst. Während bei der Auslegung von Anlagen zur Herstellung von

¹Inhalte dieses Kapitels sind veröffentlicht [80, 81] und für die vorliegende Arbeit angepasst

Bulk-Chemikalien ein langer Entwicklungsprozess notwendig ist, um eine Produktion am Optimum zu garantieren, ist dies für Spezialprodukte meist zu langwierig und damit nicht wirtschaftlich. Die Herausforderung für die Prozessindustrie besteht zusammenfassend in der Reduktion des Time-To-Market neuer Produkte. In der Literatur wird hierzu bereits eine Vielzahl an Ansätzen wie Prozessintensivierung, Standardisierung, Apparateentwicklung oder Mikroreaktionstechnik diskutiert [13, 85–87]. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Modularisierung als Lösungsansatz und zukunftsorientierter Möglichkeit für die Prozessindustrie.

Die Forderung nach kundenspezifischen und schnell verfügbaren Produkten in geringer Menge macht eine Änderung von Produktions- und Entwicklungsstrukturen nötig. Anlagen sollen in Zukunft flexibel sein, um bei geringen Umrüstkosten und –zeit auf einen Produktwechsel reagieren zu können. Solche Anforderungen werden grundsätzlich von *Mehrproduktanlagen* erfüllt. Diese bestehen in der Regel aus verschiedenen, speziell auf eine Produktklasse ausgelegten Elementen und sind individuell zusammenstellbar. Teilelemente können beispielsweise Rührkessel und Zentrifugen sein. Durch die Unabhängigkeit der Elemente zueinander ist eine Umrüstung schnell und kostengünstig möglich. Allerdings wird dieser Anlagentyp meist in diskontinuierlicher Batch-Betriebsweise ausgeführt. Daraus resultiert eine Vielzahl an Nachteilen bezüglich Energieeffizienz, Produktqualität und Betriebskosten. Die Anlagen haben lange Totzeiten, die durch Umrüstung, Befüllung, Entleerung, Aufheiz- und Abkühlphasen entstehen. Durch die zyklische Fahrweise wird der Werkstoff der Anlagenteile zudem stark belastet, was wiederum zu einer Reduzierung der Lebensdauer führt. Hauptsächlich finden sie Anwendung bei der Produktion von Spezialchemikalien und Pharmazeutika mit einem hohen Absatzpreis. Dem gegenüber steht die konventionelle *Monoanlage*. Diese ist optimal auf die Produktion eines bestimmten Wertproduktes ausgelegt und besteht teilweise aus Unikaten und Spezialanfertigungen. Durch die kontinuierliche Betriebsweise sind geringe Totzeiten, Aufheiz- und Abkühlzeiten, sowie eine gleichmäßige Produktqualität möglich. Allerdings ist die Umrüstung nur eingeschränkt bis gar nicht wirtschaftlich realisierbar. Einsatz finden sie in der Regel bei der Produktion von Bulk-Chemikalien.

Eine vielversprechende Weiterentwicklung der Mono- und Mehrproduktanlage ist die Kombination beider Vorteile in einem Anlagekonzept, das gleichzeitig effizient betreib- und flexibel umrüstbar ist. Wünschenswert ist daher eine kompakte Bauweise, um einen Einsatz an verschiedenen Orten, von Technikum bis Produktionsstätte zu ermöglichen und dabei für die Produktion von Kleinstmengen ausgelegt ist. Dies verbindet sich mit der Forderung nach einer guten Mobilität, wie beispielweise als Ausführung im Containermodell. Eine Erweiterung dieser Modellvorstellung ergibt eine Anlage, die Technikums-, bzw. Miniplantmaße hat, aber unter Bedingungen operiert, die einer World-Scale-Produktionsanlage entsprechen. Daraus resultieren zwei Haupteinsatzmöglichkeiten für eine solche Anlage. Durch die Analogie zur Großmengenproduktion ist es möglich

eine genaue Abbildung der Produktionsanlage bei der Auslegung im Technikumsmaßstab zu nutzen. Der Scale-Up verkürzt sich somit und verläuft gleichzeitig zuverlässiger.

Die zweite Einsatzmöglichkeit für kontinuierliche Technikumsanlagen ist die Produktion des verkaufsfähigen Zielproduktes selbst. Dies kann in Form von Bemusterungen erfolgen, um einen ersten Eindruck vom finalen Produkt anhand der jeweiligen Betriebsparameter zu erhalten. Hierbei sind Beurteilungen hinsichtlich Funktionalität oder auch Formulierungseigenschaften denkbar. Gleichzeitig ist damit die Produktion von kleinen Mengen einer Spezialität als Wertprodukt möglich. Die Umsetzung eines solchen Konzeptes erfordert eine Anpassung der Anlagen selbst, sowie der Prozessentwicklung. Die Modularisierung ist hierfür ein vielversprechender Ansatz. In der Automobilindustrie und im Maschinenbau ist die modulare Bauweise von Kraftfahrzeugen und neuen Apparaten bereits Standard [84]. Diese Vorgehensweise soll auch Einzug in die Verfahrenstechnik in Form der modulbasierten Anlage mit modulbasierter Anlagenplanung erhalten.

Eine modulbasierte oder modulare Anlage besteht aus einzelnen Modulen, die über standardisierte Schnittstellen in beliebiger Reihenfolge miteinander verbunden werden können und zusammen eine funktionsfähige Gesamtanlage bilden. In der Literatur existieren aufgrund der raschen Entwicklung dieses Forschungsbereiches eine Reihe von Moduldefinitionen [10, 14, 88]. Diese unterscheiden sich nur geringfügig, allerdings ist eine einheitliche Definition notwendig, um eine erfolgreiche Zusammenarbeit in diesem Bereich zwischen Unternehmen und Forschungseinrichtungen zu ermöglichen. Ein Konsens ergab sich nach [89] zu:

- *Modularisierung* bedeutet, dass ein komplexer Aufbau aus Modulen besteht
- Ein *Modul* ist ein unveränderliches Element
- Ein *Modul* besitzt eine bestimmte Funktion für den Prozess
- Ein *Modul* ist wiederverwertbar
- *Modulbasierte Anlagenentwicklung* ist die Auswahl und Zusammenstellung von mehreren Modulen zu einer Prozessanlage, die Rohstoffe in Wertprodukte umsetzt
- Idealerweise gibt es eine genaue mathematische Beschreibung des Moduls, sodass über eine Eigenschafts-Prozessfunktion anhand der Anforderungen die Prozessbedingungen resultieren.

Ein Modul besitzt somit eine bestimmte verfahrenstechnische Funktion, wie beispielsweise Kristallisation, Extraktion, Trocknung, usw. In einem Blockfließbild stellt im übertragenen Sinne eine Operation ein Modul dar, das über Infrastruktur mit anderen Modulen verbunden ist. Ein Modul ist dabei auch selbstständig im Stand-Alone-Betrieb betreibbar. Der Aufbau einer modularen

Anlage macht auch die Vorteile für die Prozessentwicklung deutlich. Module sind genau definiert und die Maschinenparameter müssen nicht für jeden neuen Prozess bestimmt werden. Im Engineering kann daher auf bereits vorhandene Information zugegriffen werden und langwierige Auslegungsprozesse sind überflüssig. Der Fokus der Entwicklung verschiebt sich von der einzelnen Unit-Operation zum Gesamtprozess und dessen Kopplung. Einen Vorteil bringt dies nicht nur bezüglich der Anlagenfunktionalität, sondern auch hinsichtlich der Sicherheitsbetrachtung, die sich dadurch ebenfalls verkürzt. Hierbei sei definiert, dass zur grundlegenden Information eines Moduls auch eine Sicherheitsbetrachtung nach dem HAZOP-Verfahren zählt [90].

Die modulbasierte Anlage vereint die Vorteile einer optimal operierenden Monoanlage und einer flexiblen Mehrproduktanlage. Zur effizienten Ressourcennutzung, Minimierung von Abfallströme, sowie Rückführung von Energie- und Produktströmen, ist eine übergeordnete Steuerung der Anlage unverzichtbar. Kontinuierliche Monoanlagen zur Produktion von Bulk-Chemikalien sind in der Regel über ein übergeordnetes Leitsystem hoch automatisiert. Diese Anforderung stellt sich auch an die modulare Anlage. Daher ist die Integration von Sensorik und die Kopplung der Messwerterfassung mit der Steuerung ein wichtiger Bestandteil der Modularisierung. Anhand der Anforderung und Definition der modulbasierten Anlage wird klar, dass Themen wie Modularisierung, Standardisierung und Digitalisierung nicht separiert, sondern symbiotisch betrachtet werden müssen.

Es existieren bereits einige Demonstrationsanlagen und Forschungsberichte zur Modularisierung. Dazu zählt das von der EU geförderte F^3 -Factory Projekt aus dem Jahre 2013, das als Zielsetzung Machbarkeitsstudien zur Modularisierung hatte und aus einem Zusammenschluss von 25 Vertretern aus Industrie und Forschung bestand [85, 90]. Eine analoge Entwicklung, die in der Demonstration einer modularen Containeranlage resultierte, liegt bei Evonik Industrie AG in Form des EcoTrainers vor [91]. Auch in der universitären Forschung sind Beispiele für Module und modulare Anlagen zu finden. Diese beschäftigen sich vor allem mit der Definition einzelner Module, der Neuentwicklung und Anpassung, sowie der Demonstration [81, 92–94].

Bisher lag der Schwerpunkt vor allem auf Extraktions- oder Destillationsprozessen, die keine Feststoff-Phase beinhalten [95]. Wärmeübertragung und Fluidströmung sind in der Theorie detaillierter beschrieben als bei partikulären Prozessen, bei denen Lücken in der grundlegenden Kenntnis der physikalischen Zusammenhänge bestehen. Zudem sind zweiphasige Systeme mit einer Feststoff-Phase aufgrund des individuellen Verhaltens von Feststoffen schwieriger vorherzusagen [96]. Dies erfordert vermehrt Untersuchungen zu partikulären Prozessen und damit eine Erweiterung der bestehenden Betrachtungen. Ziel ist es die Machbarkeit des Konzeptes zu demonstrieren, um einen weitreichenden Effekt auf Industrie und verfahrenstechnische Praxis zu erreichen.

Zielsetzung

Diese Arbeit befasst sich mit der Modularisierung aus verschiedenen Blickwinkeln. Ein Ziel der Modularisierung ist die Abtrennung verschiedener Produkte auf dem gleichen Apparat. Daher erfolgt zunächst die Charakterisierung verschiedener Ausführungen des Modellsystems Aminosäure im Labormaßstab. Diese Untersuchungen verdeutlichen die Herausforderungen, die mit dem Konzept einhergehen. Daran schließt sich die Entwicklung eines Moduls zur Fest-Flüssig-Trennung an, das zunächst im Stand-Alone-Modus bei gleichzeitiger Maßstabsübertragung zwischen Labor- und Miniplant-Maßstab betrieben wird. Abschließend erfolgt die Demonstration im Gesamtbetrieb der Anlage. Damit werden die Themen Konzeptionierung, Bau und Betrieb eines Moduls, Skalenübertragung und Machbarkeit im Gesamtprozess adressiert.

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Kristallisation

Um die Machbarkeit der Modularisierung eines verfahrenstechnischen Apparates bewerten zu können, ist es essentiell dessen Effizienz anhand unterschiedlicher Kristallsysteme zu charakterisieren. Wenn es möglich ist verschiedene Systeme mit dem gleichen Apparat ohne bauliche Änderungen, sondern lediglich durch Variation der Maschinenparameter abzutrennen, kann die Modularisierung als erfolgreich betrachtet werden. In dieser Arbeit steht die Fest-Flüssig-Trennung von kristallinen Aminosäuren, sowie deren unterschiedlichen Ausprägungen zwischen verschiedenen und innerhalb des gleichen Stoffsystems im Vordergrund. Zunächst wurden sowohl im Labormaßstab, als auch im Pilotmaßstab Aminosäurekristallsuspensionen auf unterschiedliche Weise hergestellt. Hinsichtlich einer Variation in der Kristallgröße sind die Aminosäuren L-Alanin und L-Glutaminsäure Gegenstand der Betrachtungen. L-Glutaminsäure stellt gleichzeitig ein Kristallsystem mit zwei polymorphen Formen dar, deren unterschiedliche Separationseigenschaften ebenfalls Teil der Untersuchungen sind. Des Weiteren wurden zwei industrielle Aminosäuren betrachtet,

Tabelle 3.1.: Kristallisationsbedingungen im Labormaßstab

Aminosäure	Präparation	Kurzzeichen	Löslichkeit $X_{\text{Soln}} / g \cdot g_{\text{aq}}^{-1}$	Abkühlrate $r_c / K \cdot \text{min}^{-1}$	Massenanteil $c_m / g \cdot g_{\text{susp}}^{-1}$	Sättigungstemperatur $T^* / ^\circ\text{C}$	Starttemperatur $T_{\text{Start}} / ^\circ\text{C}$	Endtemperatur $T_{\text{End}} / ^\circ\text{C}$
L-Alanin	Dispergierung	Ala I	1.56×10^{-1}	-	0.10	20	20	20
	Kühlungs-kristallisation	Ala II	1.56×10^{-1}	1.61	-	50	55	20
β -L-Glutaminsäure	Dispergierung	β -Glu I	8.40×10^{-3}	-	0.10	20	20	20
	Kühlungs-kristallisation	β -Glu II	8.40×10^{-3}	0.13	-	50	55	20
α -L-Glutaminsäure	Kühlungs-kristallisation	α -Glu	8.40×10^{-3}	1.61	-	50	55	20
Aromatische Aminosäure	Dispergierung	A-AS I	1.00×10^{-2}	-	0.06	20	20	20

die sich in der Form und den Suspensionseigenschaften voneinander und den anderen beiden Aminosäuren unterscheiden. Zusammenfassend wurden im *Labormaßstab* die Aminosäuren

- L-Alanin
- L-Glutaminsäure
- Aromatische Aminosäure
- Zyklische Aminosäure

untersucht. Eine Auflistung von Materialien, Geräten und verwendeter Software für die gesamte Arbeit ist in den Tabellen A.1, A.2 und A.3 zu finden.

Die Herstellung der Kristallsuspension erfolgte grundsätzlich anhand zweier Methoden. Die *Dispergierung* kommerziell erhältlicher Kristalle in gesättigter Lösung stellt eine davon dar. Die Herstellungsweise setzt sich aus der Erzeugung der gesättigten Lösung mit anschließender Dispergierung der festen Kristalle zusammen. Die gesättigte Lösung resultiert aus dem Lösungsvorgang einer Aminosäuremasse in Wasser, wobei die Beladung einer Sättigungstemperatur von $T^* = 20^\circ\text{C}$ entspricht. Die Aminosäuremasse wurde dabei überschätzt, um Schwankungen der Raumtemperatur auszugleichen. Die Gleichgewichtseinstellung zwischen gelöster Komponente und Feststoff fand über Nacht statt. Zur Abtrennung des verbleibenden Feststoffes aus der gesättigten Lösung fand ein Vakuumfiltrationseinheit Anwendung. Eine Besonderheit stellt die Herstellung der Kristallsuspension aus der aromatischen Aminosäure (AAS) dar. Ein Salz zur Stabilisierung der Kristalle in der Suspension ergänzt die zugegebenen Komponenten. Simultan zur Dispergierung von Kristallen, wird die Kühlungskristallisation als Herstellungsmethode der Kristallsuspension eingesetzt. In diesem Fall kristallisiert der Feststoff aus der partikelfreien Lösung durch die

Einstellung definierter Kühlrampen. Für die Herstellung der übersättigten Lösung wurde Reinstwasser auf eine Temperatur von $T_{Start} = 55\text{ °C}$ erhitzt, wobei die Sättigung einer Temperatur von $T^* = 50\text{ °C}$ entspricht. Durch die erhöhte Temperatur gegenüber der Sättigungstemperatur wird eine feststofffreie Lösung garantiert. Die Abkühlung erfolgt entweder im Eisbad oder durch die klimatisierte Umgebungstemperatur, sodass sich Abkühlraten von $r_c = 0.13\text{ K min}^{-1}$ und $r_c = 1.61\text{ K min}^{-1}$ ergeben. Die Kristallisationsparameter sind Tabelle 3.1 zu entnehmen.

Dabei sei die Wahl dieser unterschiedlichen Herstellungsmethoden damit begründet, dass eine maximale Variation in Kristallgröße, Kristallgrößenverteilung und Morphologie erzielt wird, um die Machbarkeit einer modularen Anlage möglichst umfangreich zu demonstrieren. Die Variation innerhalb der Molekülklasse der Aminosäuren hinsichtlich der Kristalleigenschaften ist weitreichend und somit auch die Abtrenneigenschaften. Die bisher dargestellte Methodik bezieht sich auf die Untersuchungen im Labormaßstab. Die folgende Darstellung 3.1 stellt im Vergleich dazu die Herstellung der Kristallsuspensionen für die experimentellen Untersuchungen an der Pilotanlage dar.

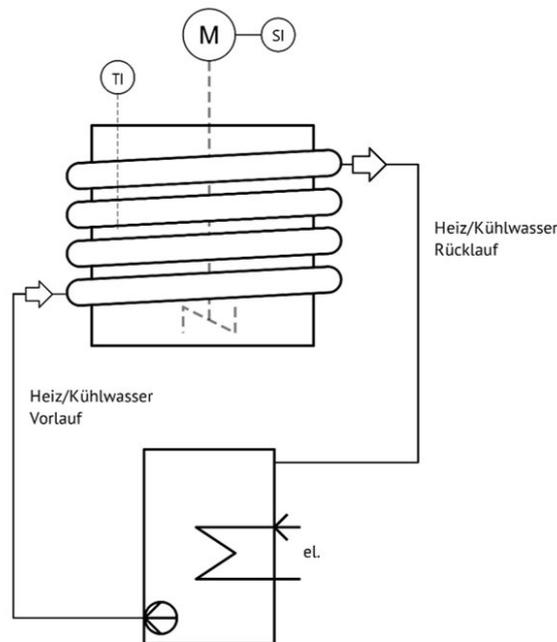


Abbildung 3.1.: Schematische Darstellung des Kristallisators im Miniplantmaßstab

Die Größenordnungen der im Miniplantanlage hergestellten Suspensionsmenge übertrifft die Suspensionsmenge im Labormaßstab etwa um den Faktor 60. Daher kann in diesem Fall nicht auf Standardlaborequipment zurückgegriffen werden. Die Herstellung erfolgte in einer Eigenkonstruktion des Instituts für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (siehe Abbildung

Tabelle 3.2.: Kristallisationsbedingungen im Miniplantmaßstab

Aminosäure	Präparation	Kurzzeichen	Morphologie	Sättigungstemperatur $T^*/^{\circ}C$	Starttemperatur $T_{Start}/^{\circ}C$	Endtemperatur $T_{End}/^{\circ}C$	Massenanteil $c_m / g \cdot g_{Susp}^{-1}$
Aromatische Aminosäure	Dispergierung	A-AS II	Plättchen	20	20	20	0.06
L-Alanin	Kühlungskristallisation	Ala III	Isometrisch	50	53	20	0.05 ± 0.003
Zyklische Aminosäure	Kühlungskristallisation	Z-AS	Nadeln	40	43	20	0.35 ± 0.019

3.1). Sie besteht aus einem Rührkessel mit einem Fassungsvermögen von 50 L, der mit einem Nitril-Kautschuk-Schlauch spiralförmig umwickelt ist. Dieser wird von unten nach oben mit Kühl-, bzw. Heizflüssigkeit durchströmt. Die Temperierung erfolgt mittels Kühlthermostat. Der Vorlauf gelangt durch die Thermostat-Pumpe in den Kreislauf und der Rücklauf wird nach dem Durchlauf des Schlauchsystems dem Thermostaten wieder zugeführt. Eine Isolierung aus Schaumstoff um den gesamten Kessel und die Verschlauchung ermöglichen eine stabile Temperierung. Die Homogenisierung der Suspension oder Lösung im Rührkessel garantiert ein Rührwerk mit fester Umdrehungsgeschwindigkeit. Die Temperaturüberwachung erfolgt über einen externen Temperatursensor, der in die Suspension oder Lösung eintaucht und manuell überwacht wird.

Die Untersuchung im Miniplantmaßstab umfasst die drei Aminosäuren L-Alanin (L-Ala) zum Vergleich mit den Laborexperimenten, die industriell relevanten aromatische (A-AS) und zyklische Aminosäure (Z-AS) zum Vergleich mit der praktischen Anwendung. Analog zu den Laborexperimenten erfolgte die Herstellung der Kristallsuspensionen mittels Dispergierung und Kühlungskristallisation. Die entsprechenden Parameter sind Tabelle 3.2 zu entnehmen. Die zyklische Aminosäure weist im Unterschied zur aromatischen Aminosäure eine deutlich höhere Löslichkeit auf. Dies wird auch anhand des Massenanteils deutlich, der sich nach der Kristallisation ergibt. Damit ist auch die Wahl der geringeren Starttemperatur für die Kristallisation der Z-AS erklärt. Aufgrund der hohen Löslichkeit löst sich bei einer Starttemperatur äquivalent zu A-AS eine größere Menge an Aminosäuremasse in der gleichen Menge Reinstwasser. Dies hätte gleichzeitig eine weitere Erhöhung der Viskosität zur Folge, sodass die Lösung mit der vorhandenen Apparatur aufgrund von Wärmedurchgangsproblemen und unzureichender Homogenisierung der Lösung durch das Rührwerk nicht mehr prozessierbar ist.

Tabelle 3.3.: Flüssigkeitsdichte der gesättigten Aminosäurelösung und Feststoffdichte der kristallinen Aminosäuren

	L-Ala	L-Glu	A-AS	Z-AS
$\rho_{\text{gesättigt}}$ / $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$	1.043	1.001	1.052	1.192
ρ_{crystal} / $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$	1.370	1.570	1.330	1.320

3.2.2. Suspensionsparameter

Der Anteil der zugefügten Kristallmasse bei der durch Dispergierung hergestellten Suspension bestimmt gleichzeitig auch den Feststoffmassenanteil c_m . Bei der Durchführung der Kühlungskristallisation wird dieser experimentell durch gravimetrische Analyse mit dem Zusammenhang

$$c_m = \frac{m_{p,tr} - (m_{p,fe} - m_{p,tr}) \cdot X_{AS}}{m_{p,fe}} \quad (3.1)$$

analysiert. Die Einflussfaktoren sind dabei die getrocknete Probenmasse $m_{S,tr}$ im Vergleich zur feuchten Probenmasse $m_{S,fe}$ und dem Anteil des gelösten Materials in der verbleibenden Mutterlauge X_{AS} . Für die Auswertung der experimentellen Filtrationsversuche ist die Kenntnis über die Flüssigkeitsdichte der gesättigten Lösung und der Feststoffdichte notwendig. Erstere wurden mittels Biegeschwinger-Methode, Letztere mittels Gaspyknometer bestimmt. Die Werte sind in Tabelle 3.3 zusammen gefasst. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei der hier dargestellten Flüssigkeitsdichte um die Dichte der gesättigten Lösung handelt. Im Falle der aromatischen Aminosäure beinhaltet die Messung auch den Anteil an Salz, der zur Stabilisierung der Suspension dient. Die Flüssigkeitsdichten wurden bei jeweils 20°C gemessen, um prozessnahe Bedingungen zu erhalten.

3.2.3. Partikelgrößenanalyse

Die Partikelgrößenanalyse erfolgte optisch mit einem Lichtmikroskop. Hierzu wurde eine Probe der Suspension entnommen und soweit mit gesättigter Lösung verdünnt, dass die Kristalle einzeln vorliegen. In Abhängigkeit der Kristallgröße bietet das Lichtmikroskop Vergrößerungsfaktoren zwischen 25 und 100. Über die Software Motic Plus[®] erfolgt die Bilderfassung der Kristallsuspension. Die Anzahl an Einzelkristallen entsprach dabei Werten bis zu 8000. Die Probenanalyse wurde dreifach ausgeführt.

Die Bildauswertung nach einer Binärisierung mit der Open-Source-Software ImageJ liefert den maximalen Durchmesser der einzelnen Kristalle. Wie in Kapitel 2.4 beschrieben, wird aus diesen Daten die Partikelgrößenverteilung rechnerisch ermittelt. Dabei handelt es sich um eine Verteilung, die auf dem Merkmal Projektionsfläche beruht. Die Summe der Fläche eines Partikels mit einem bestimmten maximalen Durchmesser wird dabei auf die Gesamtfläche aller betrachteten Partikel bezogen.

3.2.4. Filtrationsversuche

Die Filtrationsversuche zur Bestimmung von Restfeuchte und Filtrationswiderstand wurden mit einer Standardlabordrucknutsche der Firma BHS Sonthofen durchgeführt. Eine Beschreibung der Methode und des Versuchsablaufs sind Kapitel 2.3.2 zu entnehmen. Wie in VDI-Norm 2762 definiert, wird eine Filterfläche von 19.56 cm² durchströmt. Die Probemenge variiert hierbei in Abhängigkeit der Suspension zwischen 200–300 g. Als Filtermedium wurde ein PET-Gewebe mit einer Maschenweite von 15 µm verwendet.

Die Kristallsuspension wird dabei durch eine definierte Druckdifferenz in der Drucknutsche filtriert und das anfallende Filtrat gravimetrisch erfasst. Nach Gleichung 2.18 berechnet sich der Filterkuchenwiderstand anhand der Geradensteigung. Aufgrund der spezifischen Suspensionsseigenschaften während der Filtration wird der Filtrationswiderstand nicht nach VDI 2762 bestimmt, sondern über einen Durchströmungsversuch. Dies liegt in der schnellen Sedimentation und Kuchenbildung der Kristalle begründet, sodass der anfallende Filtratstrom nicht verlässlich auswertbar ist. Die Bestimmung des Filtrationswiderstandes anhand der Geradengleichung bei der Kuchenbildung gibt somit nicht den Zustand des Filterkuchens wieder. Zunächst erfolgt die Kuchenbildung. Im Anschluss wird der Kuchen mit gesättigter Lösung bedeckt und durchströmt. Die anfallende Filtratmasse wird gravimetrisch erfasst. Der Gesamtwiderstand berechnet sich nach der Darcy-Gleichung 2.5 zu

$$R_{ges} = \frac{1}{\left(\frac{\Delta V_F}{\Delta p \cdot A \cdot t}\right)_{gemittelt} \cdot \eta_F}. \quad (3.2)$$

Analog zur Kuchenbildung (Gleichung 2.8) summiert der Gesamtwiderstand R_{ges} die Widerstände von Filterkuchen R_{FK} und -medium R_{FM} . Die Bestimmung des Filtermediumswiderstand kommt dabei aus Durchströmversuchen des Gewebes mit Wasser. Dies ist in diesem Fall zulässig, da die Kristalle größer als die Maschenweite des Filtergewebes sind und daher das Filtermedium selbst

Tabelle 3.4.: Technische Daten des Vakuumtaktbandfilters der Firma BHS Sonthofen GmbH

<i>Hersteller</i>	BHS Sonthofen GmbH	<i>Länge</i>	1000 mm
<i>Baujahr</i>	1984	<i>Zonenanzahl</i>	10
<i>Ausführung</i>	Taktbandfilter	<i>Zonenbreite</i>	100 mm
<i>Antrieb</i>	Pneumatisch	<i>Hub</i>	35 mm
<i>Steuerung</i>	Speicherprogrammierbare Steuerung (SPS) Mitsubishi Electric GmbH	<i>Bandvorschub</i>	50 mm
<i>Vordruck</i>	6 bar	<i>Material</i>	Polypropylen
<i>Pneumatik</i>		<i>Maximale</i>	
<i>Druckluftverb</i>	0.5 Nm ³ h ⁻¹	<i>Bandgeschwindigkeit</i>	0.75 m h ⁻¹
<i>rauch</i>			
<i>Filterfläche</i>	0.1 m ²		

die filtrierende Aufgabe vermittelt. Der höhenspezifische Filterkuchenwiderstand errechnet sich damit zu

$$\alpha_h = \frac{R_{FK}}{h_{FK}}. \quad (3.3)$$

Zusätzlich zu den Widerständen sind die Parameter Restfeuchte und Porosität relevant, um das Haufwerk und die Filtrationseffizienz zu bewerten. Die Restfeuchte resultiert mit Gleichung 2.13, unter Berücksichtigung des in der Mutterlauge gelösten Materials nach

$$m_{crys,l} = m_l \cdot X_{AS}. \quad (3.4)$$

Die Porosität resultiert aus den Trocknungsversuchen und Kuchenhöhe auf Basis von Gleichung 2.11 mit

$$m_s = m_{crys}. \quad (3.5)$$

Die Bestimmung der Kuchenhöhe erfolgt mit einem Laserhöhenmesser. Dabei wird eine Zwölf-Punkt-Messung auf der Kuchenoberfläche durchgeführt und der resultierende Mittelwert für die weiteren Berechnungen verwendet.

3.2.5. Bandfilter

Für die Versuche im Pilotmaßstab, sowohl im Stand-Alone- als auch im Betrieb der Gesamtanlage findet ein Bandfilter der Firma BHS Sonthofen GmbH Anwendung. Die technischen Daten sind Tabelle 3.4 und die schematische Darstellung des Apparateaufbaus 3.2 zu entnehmen.

Die grundlegende Funktionsweise des Vakuumbandfilters ist in 2.3.5 zu finden. Die Suspensionszuführung erfolgt über eine Schlauchpumpe aus dem Kristallisor (siehe Abbildung 3.1). Die Suspensionsaufgabe ist synchron auf den Bandvorschub getaktet. Dabei unterscheidet sich die Suspensionsaufgabe im Stand-Alone-Betrieb und der Gesamtanlage. Aufgrund eines fehlenden Pufferbehälters zwischen Kristallisation und Fest-Flüssig-Trennung ist eine taktweise Aufgabe bei der Gesamtanlage nicht möglich, sodass in diesem Fall die Suspensionsaufgabe kontinuierlich erfolgt, während sich das Band taktweise fortbewegt.

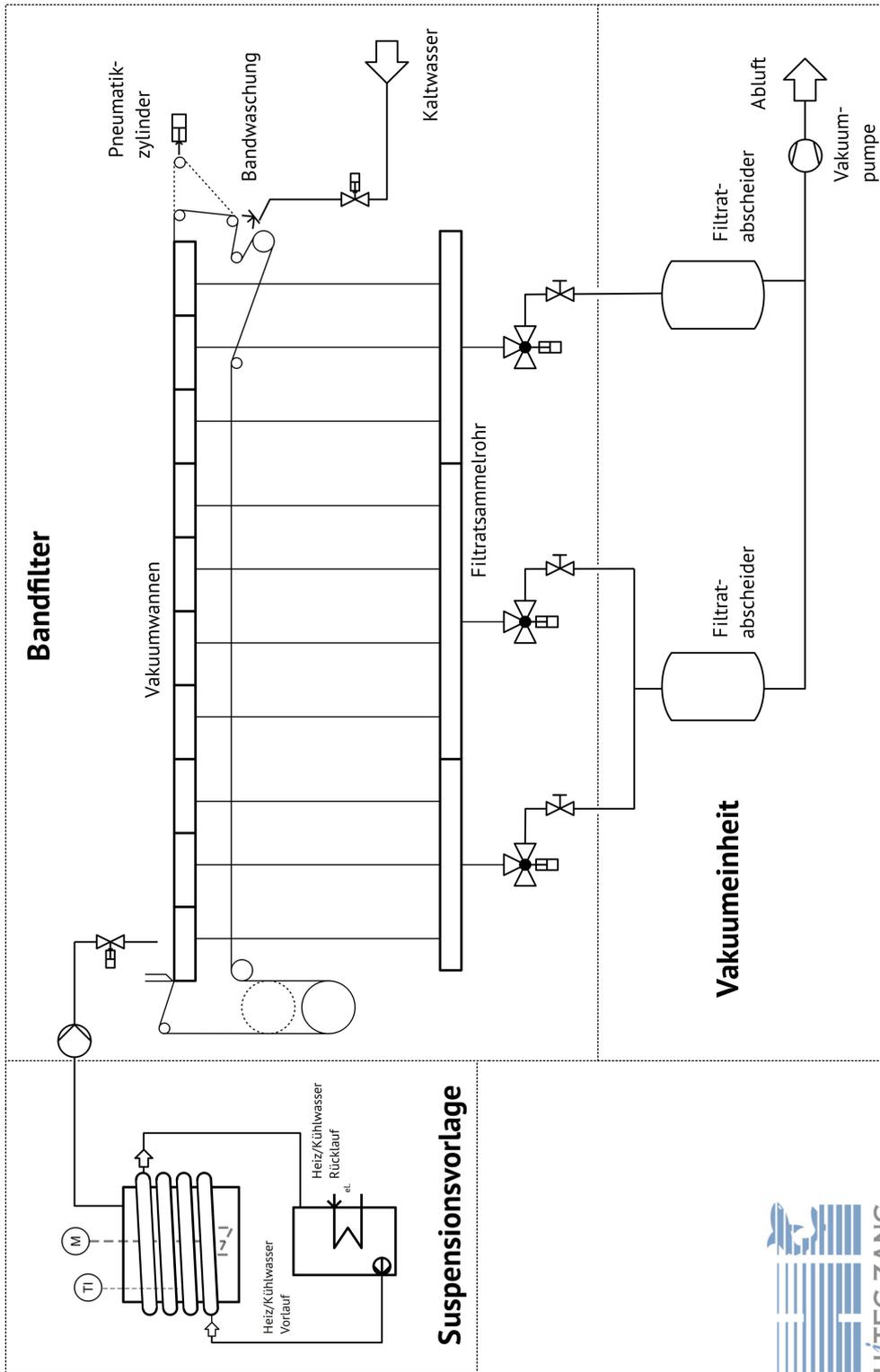
Auf die erste Zone wird die Suspension aufgegeben. Vakuum liegt in jeder Zone des Filters vor. Die abführenden Leitungen der Vakuumschalen enden in einem Filtratsammelrohr, das sich in drei separierte Zonen aufteilt. Somit ist eine Trennung zwischen Mutterlaugenfiltrat und Waschablage möglich. Die ersten beiden Bereiche des Filtratsammelrohrs werden separat von der letzten Zone gemeinsam abgeführt. Nach dem Abwurf des entfeuchteten Produktes ist das Filtertuch durch dieses verunreinigt. Während des Bandvorschubs wird daher im unteren Teil des Filters Leitungswasser mit einem Vordruck von 1,5 bar über ein Düsensystem gegen das Band gesprüht. Die Verunreinigungen werden dadurch abgetragen. Der Bandvorschub ergibt sich aus der Hubbewegung des pneumatischen Zylinders am Ende des Bands. Über ein Rollensystem sind die Bandfixierung und ein Verhindern des Bandrücklaufes garantiert. Dabei handelt es sich um die Standardausführung eines Vakuumbandfilters, sodass hier nicht weiter im Detail auf die Funktionsweise des Vortriebs eingegangen wird.

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Herstellung der Kristallsuspension

Die Kristallisation im *Labormaßstab* ergab sechs unterschiedliche Kristallsuspensionen aus vier verschiedenen Aminosäuren. Zusammengefasst sind die charakteristischen Parameter in Tabelle 3.5 zu finden.

Sie unterscheiden sich in Kristallgröße, Kristallgrößenverteilung, Morphologie und Feststoffmasseanteil. Letzterer resultiert aus der Wahl der Kristallisationsbedingungen. Ein Unterschied zeigt



Ausbildungsversion

Abbildung 3.2.: Schematische Darstellung des Vakuumtaktbandfilters der Firma BHS Sonthofen GmbH, sowie der Suspensionsvorlage und der Vakuumeinheit

Tabelle 3.5.: Suspensions- und Kristalleigenschaften der im Labor hergestellten Kristallsuspensionen

Aminosäure	Präparation	Kurzzeichen	x_{50} / μm	Morphologie	Span / -	Massenanteil $c_m / g \cdot g_{\text{Susp}}^{-1}$
L-Alanin	Dispergierung	Ala I	792 \pm 99	Isometrisch	1.13 \pm 0.19	-
	Kühlungs- kristallisation	Ala II	292 \pm 13	Isometrische Primärkristalle	1.68 \pm 0.11	0.05
β -L-Glutaminsäure	Dispergierung	β -Glu I	124 \pm 1	Längliche Plättchen	1.78 \pm 0.03	-
	Kühlungs- kristallisation	β -Glu II	157 \pm 8	Nadeln	2.25 \pm 0.16	0.04
α -L-Glutaminsäure	Kühlungs- kristallisation	α -Glu	167 \pm 12	Isometrisch	1.42 \pm 0.09	0.04
Aromatische Aminosäure	Dispergierung	A-AS I	82 \pm 14	Plättchen	1.81 \pm 0.11	-

sich hier zwischen den dispergierten Proben, deren Feststoffanteil gut einstellbar ist, während der Feststoffanteil der kristallisierten Proben von den apparativen Voraussetzungen abhängig ist. Die Unterschiede fallen für die weiteren Untersuchungen nicht weiter ins Gewicht, da bei der Auswertung der Filtrationsversuche auf die Kuchenhöhe normiert wird.

Die Partikelgrößen zwischen den verschiedenen Aminosäurekristallen unterscheiden sich erwartungsgemäß. Dabei ist zunächst ein Unterschied in den Partikelgrößen zwischen dispergierter (*Ala I* und *β -Glu I*) und kristallisierter Kristallsuspension (*Ala II* und *β -Glu II*) zu erwähnen. Dies liegt in den verschiedenen Kristallisationsbedingungen bei der industriellen Herstellung, sowie der Kristallisation mit dem vorhandenen Laborequipment begründet. Die Modularisierung hat die Abtrennung verschiedener Produkte auf einem Apparat zum Ziel. Damit werden nicht nur Unterschiede durch variierende Produkte oder Produktausführungen bedacht, sondern auch Schwankungen durch Unregelmäßigkeiten im Produktionsprozess. Dies zeigt den Einfluss von Änderungen der Kristalleigenschaften auf die Filtrationseigenschaften und verdeutlicht die Herausforderungen der Modularisierungsidee.

Die unterschiedlichen Erscheinungsformen der Kristalle sind in Abbildung 3.3 dargestellt. Abbildung 3.3 (a) und 3.3 (b) zeigen zwei Ausprägungen der β -L-Glutaminsäure. Sie unterscheiden sich nicht nur, wie Tabelle 3.5 zu entnehmen ist, in ihrer Partikelgröße, sondern auch in ihrem Partikelhabitus. Dies ist im Unterschied zwischen dem industriellen Produktionsprozess und der experimentellen Kristallisation im Labormaßstab begründet. In Abbildung 3.3 (c) ist die α -Form der L-Glutaminsäure dargestellt. Hierbei ist der isometrische Charakter anhand der Längen- zu Breitenverhältnisse gut erkennbar. Analog zu der Unterscheidung zwischen den β -Formen der

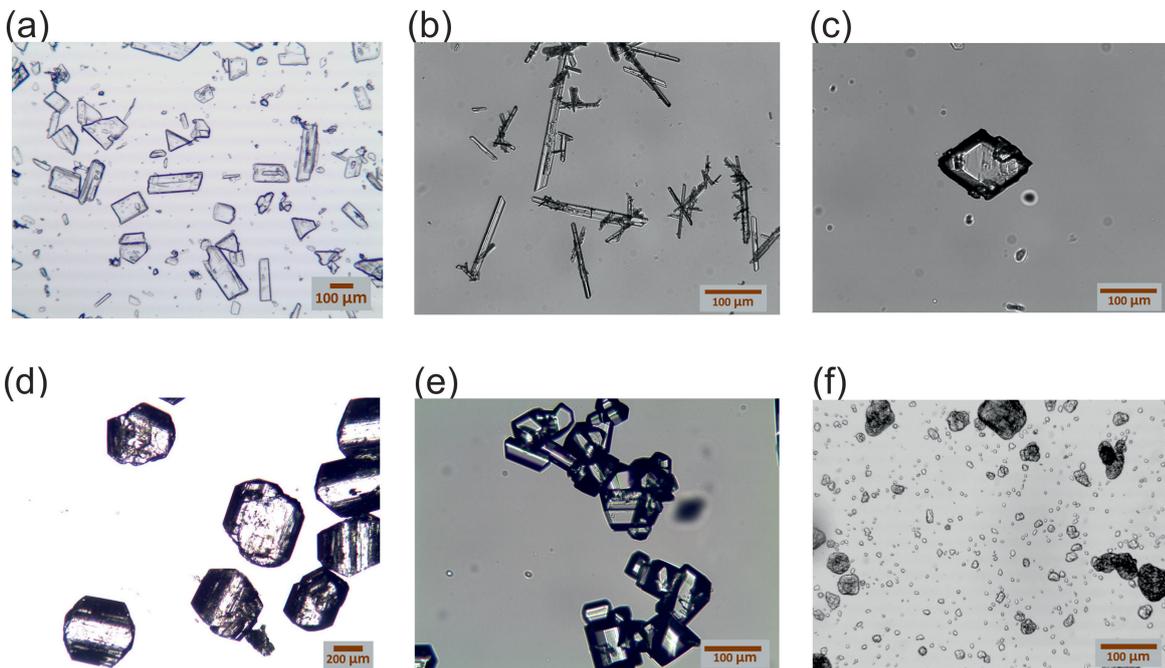


Abbildung 3.3.: Lichtmikroskopische Aufnahmen der Kristallsuspension aus (a) β -Glu I, (b) β -Glu II, (c) α -Glu, (d) Ala I, (e) Ala II und (f) A-AS

L-Glutaminsäure, besteht auch ein Unterschied zwischen den beiden Formen des L-Alanins. Nicht nur die Größe unterscheidet sich, sondern auch der Agglomerationsgrad. Während die dispergierten Kristalle (Ala I, Abbildung 3.3 (d)) große Einzelkristalle sind, handelt es sich bei den kristallisierten L-Alanin-Kristallen (Ala II, Abbildung 3.3 (e)) um kleine Primärkristalle, die sich zu größeren Agglomeraten zusammenlagern. Abschließend zeigt Abbildung 3.3 (f) die aromatische Aminosäure, deren Habitus sich in Form von Plättchen darstellt.

Zusätzlich zum grundsätzlichen Polymorphismus von L-Glutaminsäure wurde auch der Übergang zwischen den beiden polymorphen Formen untersucht. Wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, handelt es sich bei der α -Form um die thermodynamisch instabile Kristallform. Auf Dauer kommt es daher zu einer Transformation von der α - in die β -Form. Höhere Temperaturen beschleunigen diesen Vorgang [46]. In dieser Arbeit wurde der Einfluss des Übergangs zwischen den Polymorphen auf die Filtrationseigenschaften untersucht. Dies stellt ein mögliches Szenario im Produktionsprozess nach, in dem es aufgrund von prozesstechnischer Schwankungen zu einer Transformation kommt. In Abbildung 3.4 ist ein gerade transformierender α -Kristall der L-Glutaminsäure dargestellt. In der Literatur ist der Übergang so beschrieben, dass aus dem isometrischen Grundkörper der α -Form die nadelförmige β -Form wächst. Dieser Vorgang ist zeitabhängig, sodass mit fortschreitender Zeit immer mehr der α -Kristalle in mehrere β -Kristalle umgewandelt werden.

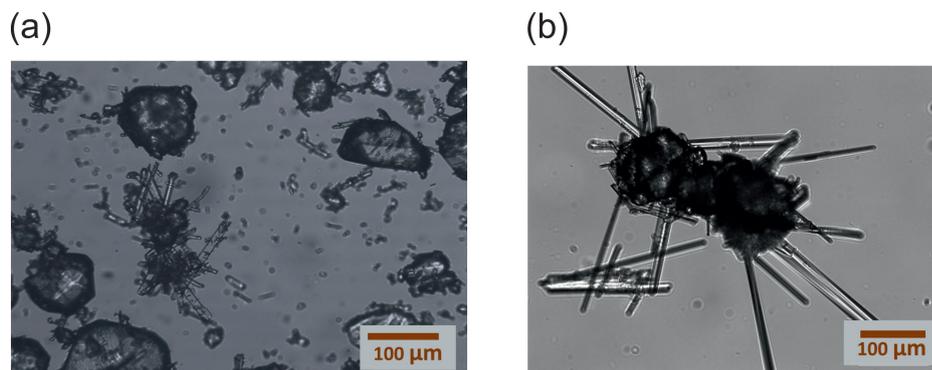


Abbildung 3.4.: Lichtmikroskopische Aufnahmen des Transformationsprozesses der α -L-Glutaminsäure zur β -L-Glutaminsäure in (a) Suspension und am (b) Einzelkristall

Abschließend erfolgt die Untersuchung des Einflusses von Additiven auf die Kristallform. Während der Kristallisation von L-Glutaminsäure erfolgt die Zugabe von L-Arginin als Verunreinigung. Diese Vorgehensweise ist praxisrelevant, da viele Aminosäuren fermentativ hergestellt werden. Die Mikroorganismen benötigen und verbrauchen Aminosäuren für deren Zellwachstum und als Bausteine für nicht-essentielle Aminosäuren. Daher sind zusätzlich zur Zielaminosäure noch weitere Aminosäuren als Verunreinigungen in der Lösung vorhanden, welche die Kristallisation beeinflussen. Die Zugabe von L-Arginin während des Kristallisationsprozesses von L-Glutaminsäure soll diesen Umstand abbilden. In Abbildung 3.5 ist optisch das Kristallisat als rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen gezeigt. Es ist zu erkennen, dass die Verunreinigung einen erheblichen Einfluss auf das Wachstum in die unterschiedlichen Raumrichtungen hat. Während die regulären Formen der L-Glutaminsäure von Nadeln und isometrischen Kristallen geprägt sind, ergibt sich hier eine pyramidale Form, die andere Filtrationseigenschaften erwarten lässt.

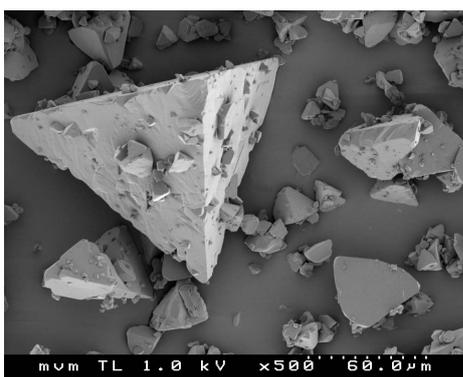


Abbildung 3.5.: REM-Aufnahme der L-Glutaminsäure nach Zugabe von L-Arginin als Additiv während der Kristallisation

Für die Filtrationsversuche an der *Miniplantanlage* im Stand-Alone-Betrieb erfolgte die Kristallisation von drei unterschiedlichen Aminosäuren L-Alanin, die aromatische Aminosäure *A-AS*, sowie die zyklische Aminosäure *Z-AS*. L-Alanin und *Z-AS* wurden ebenfalls in der Gesamtanlage mit vorgeschalteter kontinuierlicher Kristallisation prozessiert.

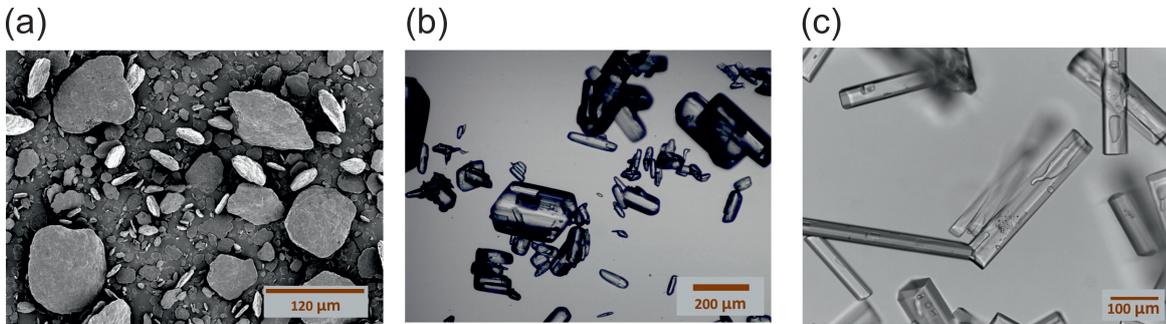


Abbildung 3.6.: Raster- und Lichtmikroskopische Aufnahmen der Kristallsuspensionen für Versuche in der *Miniplantanlage* von (a) *A-AS*, (b) *Ala III* und (c) *Z-AS*

Die Kristallmorphologien sind Abbildung 3.6 zu entnehmen. Abbildung 3.6 (a) zeigt die plättchenförmigen Kristalle der *A-AS*, Abbildung 3.6 (b) die Kristallsuspension aus L-Alanin und Abbildung 3.6 (c) die Nadeln der *Z-AS*. Die Kristalle der *A-AS* unterscheiden sich dabei nicht vom Labormaßstab, da sowohl die Kristallsuspension im Labormaßstab als auch die Kristallsuspension für die Pilotierungsversuche mit Hilfe der Dispergiermethode entstanden sind.

Im Vergleich dazu ergeben sich Unterschiede bei der Kristalliation von L-Alanin im Labormaßstab (*Ala II*) und im Pilotmaßstab (*Ala III*). Während sich *Ala II* in Form von Agglomeraten aus kleinen Primärkristallen zeigt, ergeben sich im großen Maßstab für *Ala III* isometrische Einzelkristalle. Diese sind von der Morphologie und der Größenordnung mit den dispergierten Kristallen *Ala I* vergleichbar, sodass in den folgenden Auswertungen bei einem Vergleich diese beiden Varianten betrachtet werden. Diese unterschiedlichen Ergebnisse zwischen *Ala II* und *Ala III* sind auf die Größenordnungen des Kristallisators zurückzuführen. Im Labormaßstab wird anderes Equipment für die Kristallisation verwendet als im Pilotmaßstab. Daraus ergeben sich Unterschiede in der Wärme- und Konzentrationsverteilung im Kristallisator. Die zyklische Aminosäure *Z-AS* stellt abschließend noch eine weitere Variante in Kristallgröße und -morphologie dar. Hierbei bilden sich nadelförmige Kristalle aus, die eine starke Tendenz zur Bindung von Kristallwasser aufweisen.

3.3.2. Einfluss des Kristallhabitus auf die Filtrationsparameter

Zur Bestimmung der Filtrationswiderstände der Kristallsuspensionen wird die in Kapitel 3.2 beschriebene Methode eingesetzt. Zunächst erfolgt der Vergleich zwischen den jeweiligen Widerständen. Diese sind in Form des höhenpezifischen Filterkuchenwiderstands in Abhängigkeit des aufgetragenen Druckes zwischen *Ala I* und *Ala II* in Abbildung 3.7 dargestellt.

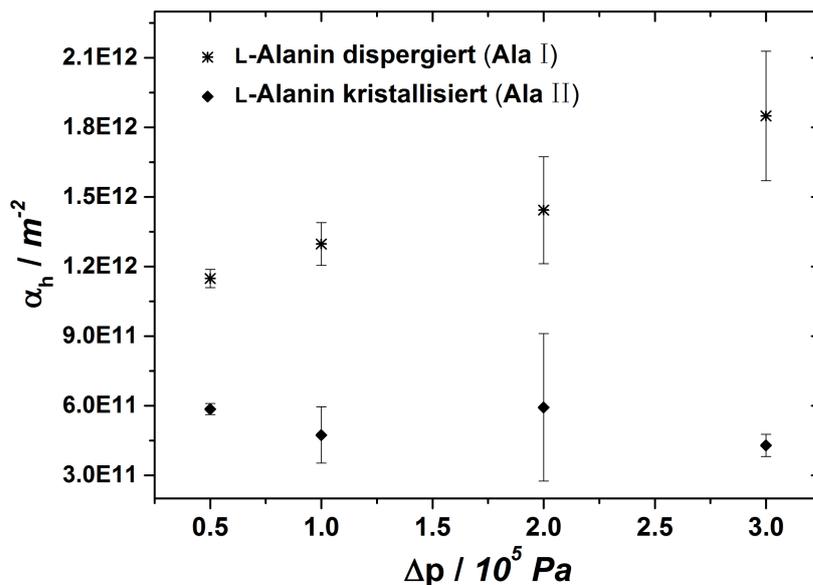


Abbildung 3.7.: Höhenpezifischer Filtrationswiderstand der Haufwerke aus *Ala I*- und *Ala II*-Kristallen

Ziel dieser Betrachtung ist ein Vergleich der Reaktion des Haufwerkes auf Druckbelastung, wie sie bei verschiedenen Filtrationsverfahren auftritt. Der geringste Druck ist dabei mit Vakuumfiltrationsversuchen vergleichbar. Die Untersuchung der Druckabhängigkeit der Kristalle bildet die Belastung innerhalb einer Filterpresse ab.

Es wird ersichtlich, dass es deutliche Unterschiede zwischen den beiden kristallinen Morphologien der gleichen Aminosäure gibt. Die großen Einzelkristalle von *Ala I* zeigen einen höheren Widerstand und eine stärkere Druckabhängigkeit im Vergleich zu den großen Agglomeraten aus kleineren Primärkristallen von *Ala II*. Dieses experimentelle Ergebnis lässt sich damit erklären, dass die großen *Ala I*-Kristalle eine annähernd kugelförmige Struktur haben. Dadurch ordnen sie sich im Haufwerk zur dichten Kugelpackung an. Diese Anordnung hat eine geringe Porosität mit gleichzeitig kleinen Poren zur Folge. Dadurch ist die Durchströmung des Haufwerkes schwerer im Vergleich zu den *Ala II*-Kristallen.

Dieses Haufwerk weist eine höhere Porosität mit größeren Hohlräumen auf, da die agglomerierten Strukturen ein vernetztes Haufwerk ergeben. Bei einem Vergleich mit den theoretischen

Betrachtungen der Haufwerke ähnelt der Aufbau aus *Ala I*-Kristallen Abbildung 2.18 (a) und das Haufwerk aus *Ala II*-Kristallen Abbildung 2.18 (e). Die Druckabhängigkeit des Kuchens aus großen Einzelkristallen lässt sich dabei durch eine Umordnung des Haufwerkes hin zur idealen Kugelpackung erklären. Ein Kristallbruch wird in diesem Fall ausgeschlossen, da bei *Ala II*, folglich dem gleichen Kristallsystem mit den gleichen mechanischen Eigenschaften keine Druckabhängigkeit zu erkennen ist. Die sich ausbildenden Strukturen mit den Kontaktpunkten der Primärkristalle in der Agglomeratstruktur ist stabil und reagiert nicht auf eine weitere Druckerhöhung. Daher ist eine erhöhte Bruchsensibilität für das Kristallsystem L-Alanin nicht zu erwarten.

Analog folgt der Vergleich unterschiedlicher morphologischer Ausprägungen der L-Glutaminsäure

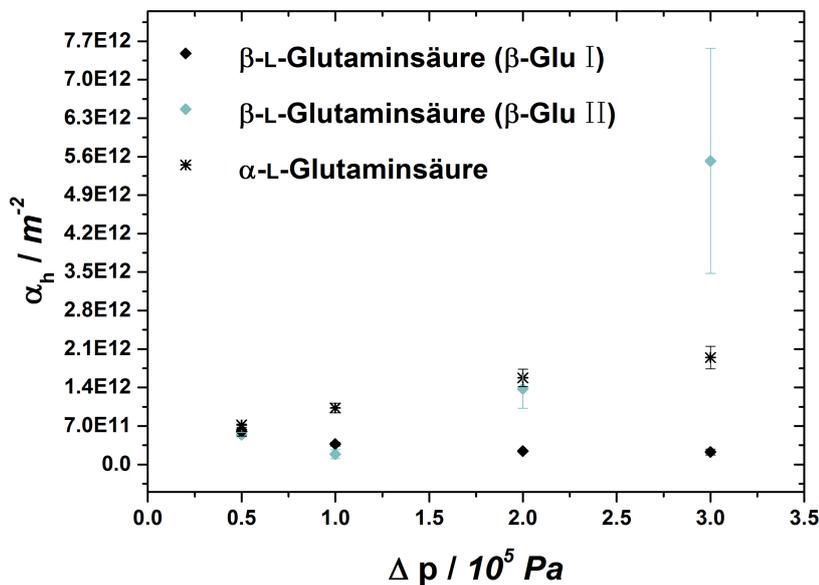


Abbildung 3.8.: Höhenspezifischer Filtrationswiderstand der Haufwerke aus β -Glu I-, β -Glu II- und α -Kristallen

hinsichtlich der Filtrationseigenschaften. Gegenstand der Untersuchungen sind Kristalle mit dem gleichen Kristallhabitus, aber unterschiedlicher Kristallgröße, sowie der Vergleich zwischen zwei polymorphen Formen.

In Abbildung 3.8 ist der höhenspezifische Filtrationswiderstand von β -Glu I, β -Glu II und α -Glu dargestellt. Hierbei ergeben sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den Filtrationseigenschaften. Die elongierten Plättchen der β -Glu I weisen den geringsten Widerstand und keine Druckabhängigkeit auf. Dies ist mit der Struktur der Kristalle zu erklären. Diese besitzen im Vergleich zu den beiden anderen Varianten der L-Glutaminsäure den größten Durchmesser und haben daher den geringsten Widerstand. Sie ordnen sich im Haufwerk zu einer Schindelstruktur an, sodass eine Erhöhung der mechanischen Belastung zu keinen Bruch- oder Umordnungserscheinungen führt.

Dazu unterscheidet sich die β -Glu II, die aus nadelförmigen Kristallen aufgebaut ist. Bei niedrigen Drücken ergeben sich ähnliche Werte wie bei β -Glu I. Dies ist auf die Ähnlichkeit der Struktur zurückzuführen. Bei höherer Druckbelastung steigt der Widerstand allerdings deutlich an, was als Kristallbruch gedeutet werden kann. Das ungünstigste Oberflächen- zu Volumenverhältnis von nadelförmigen Kristallen im Vergleich zu β -Glu I führt zu einem Bruch im Haufwerk und damit zu Umordnungsvorgängen. Die α -Form der L-Glutaminsäure nimmt in dieser Darstellung eine Zwischenrolle ein. Analog zu β -Glu I und β -Glu II ergibt sich bei einem niedrigen Druck ein Widerstand ähnlicher Größenordnung. Dabei ist eine leichte Tendenz zu einem geringfügig höheren Widerstand erkennbar. Bei zunehmender Druckbelastung ordnet sich das Kristallsystem und strebt analog zu Ala I eine ideale Kugelpackung an.

Während bisher die Kristallsysteme der gleichen Aminosäure miteinander verglichen wurden,

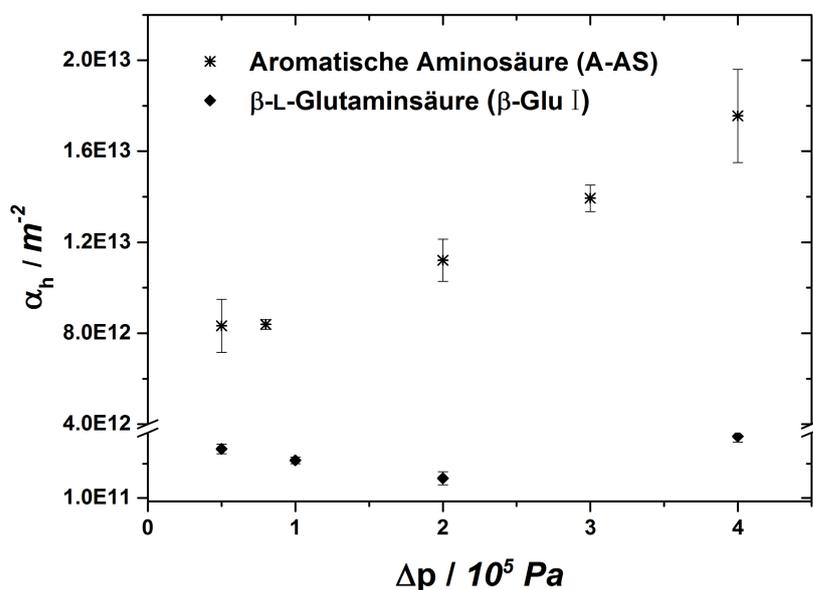


Abbildung 3.9.: Höhenspezifischer Filtrationswiderstand der Haufwerke aus β -Glu I-Kristalle und Kristallen der aromatischen Aminosäuren

ist der Vergleich zwischen den Kristallsystemen unterschiedlicher Stoffsysteme interessant, da ähnliche morphologische Strukturen von zwei verschiedenen Stoffsystemen betrachtet werden. Hierzu ist in Abbildung 3.9 der druckabhängige, höhenspezifische Filterkuchenwiderstand der länglichen Plättchen der β -Glu I im Vergleich zur aromatischen Aminosäure A-AS dargestellt. Zunächst stellt sich der Unterschied in der Höhe der Widerstände dar. Dies ist auf die unterschiedliche Größe der Einzelkristalle zurückzuführen. Die aromatische Aminosäure besitzt eine deutlich geringere Partikelgröße im Vergleich zur L-Glutaminsäure. Daher bildet das Haufwerk kleinere Poren aus, die schwerer zu durchströmen sind. Desweiteren stellt sich eine unterschiedliche

Reaktion auf eine Erhöhung der Druckbelastung ein.

Während der Widerstand bei β -Glu I keinen Anstieg des Widerstandes aufweist, steigt dieser bei A-AS mit zunehmendem Druck. Dies ist mit den mechanischen Eigenschaften der aromatischen Aminosäure zu erklären. Diese besitzt elastische Anteile im Kristallgitter. Bei einer Erhöhung des Druckes werden die Einzelkristalle verdichtet, wodurch sich der Filtrationswiderstand des gesamten Haufwerkes erhöht. Die Kristalle der L-Glutaminsäure sind im Vergleich starr und weisen keine Druckabhängigkeit auf.

In Abbildung 3.10 sind die Haufwerke von *Ala II* (Abbildung 3.10 (a)), *Glu II* (Abbildung 3.10 (b)) und der *A-AS* (Abbildung 3.10 (c)) exemplarisch dargestellt. Es wird deutlich, dass die Kristallsysteme in Abhängigkeit ihrer Struktur spezifische Haufwerke ausbilden, was zu den experimentell ermittelten Daten der Filtration passt. Bei den bisherigen Betrachtungen lag der Fokus

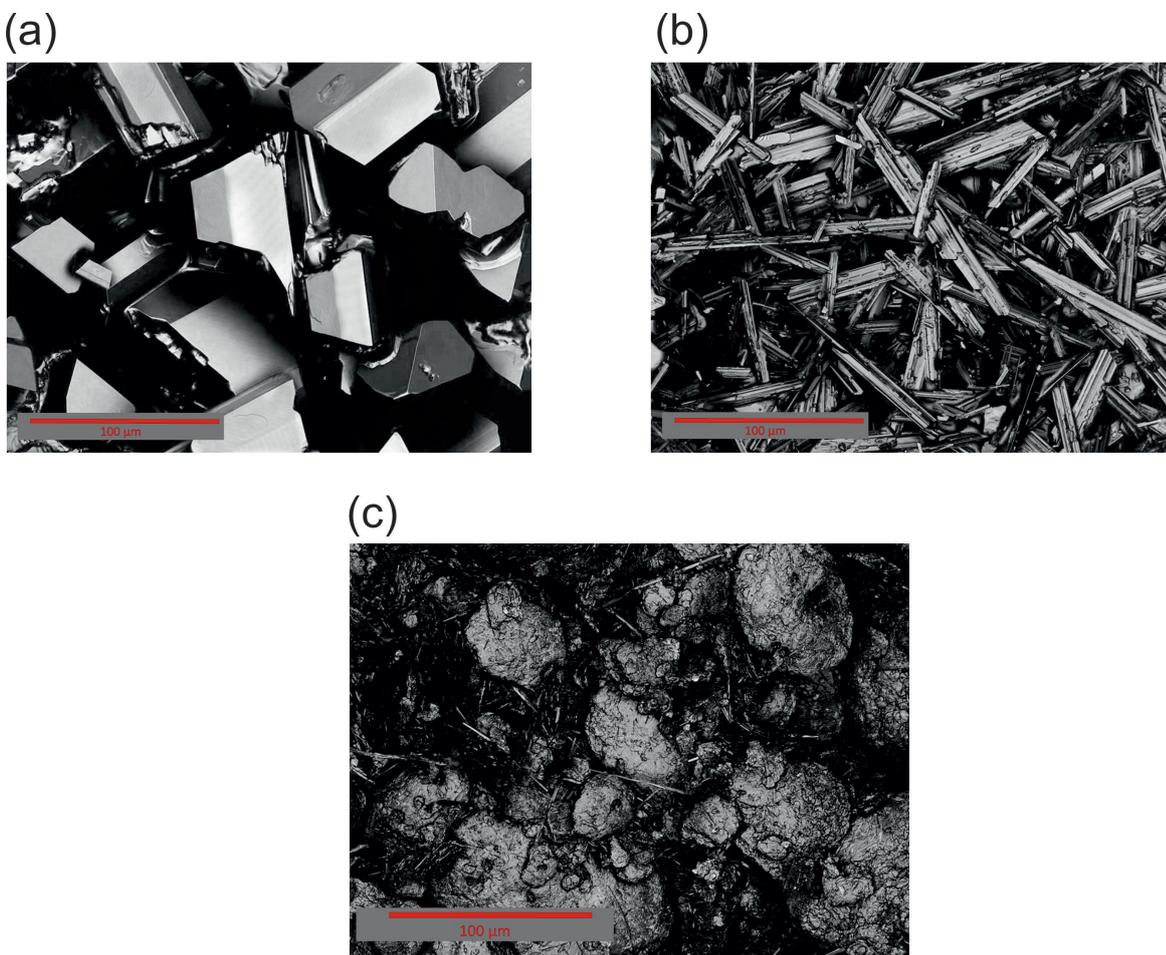


Abbildung 3.10.: Aufnahme der Haufwerke aus (a) *Ala II*-, (b) β -*Glu II*- und (c) *A-AS*-Kristallen mit einem Laser-Scanning-Mikroskop

auf Kristallsystemen, deren kristalline Morphologien nach der Kristallisation keinen weiteren Änderungen unterliegen. Dies ist allerdings nicht immer der Fall, sodass eine Charakterisierung des Einflusses von Polymorphismus auf die Filtrationseigenschaften von Interesse ist. Als Beispiel hierfür dient die Transformation der α -L-Glutaminsäure zur β -L-Glutaminsäure. Um den Einfluss der Kinetik während der Transformation zu bewerten, wird eine Mischung aus beiden polymorphen Formen hinsichtlich der Filtrationsparameter betrachtet. Die Ergebnisse sind in Form des höhenspezifischen Filterkuchenwiderstands in Abhängigkeit der Suspensionsalterung in Abbildung 3.11 dargestellt. Als Filtrationsparameter wurde ein Druck von 0.5×10^5 Pa konstant gehalten.

Es zeigt sich, dass sich der Widerstand mit zunehmender Standzeit der Suspension reduziert. Am Startpunkt liegt ein homogenes Haufwerk aus α -Kristallen vor, die sich aufgrund des isometrischen Charakters zu einer Kugelpackung anordnen und daher einen vergleichsweise hohen Widerstand haben. Nach einer Standzeit von 150 h hat sich ein Gemisch aus α - und β -Kristallen, sowie der Übergangsform gebildet. Dieses Gemisch ist inhomogen und es ergibt sich bei der Filterkuchenbildung eine geschichtete Struktur. Im unteren Bereich des Haufwerkes befinden sich große α -Kristalle, die zwar noch nicht transformiert sind, aber bereits Änderungen in ihrer Struktur aufweisen. Auf der Oberseite des Filterkuchens ist eine Schicht aus der Mischform zu finden. Aufgrund der geänderten Kristallstrukturen reduziert sich der Widerstand des gesamten Haufwerkes. Nach einer ausreichend großen Standzeit hat sich die β -Form vollständig gebildet, deren Haufwerk einen geringeren Widerstand aufweist. Dabei handelt es sich um die nadelförmige Struktur, die bei geringen Drücken zu einem verzweigten Netzwerk angeordnet ist.

Eine visuelle Unterstützung dieser Erläuterung kann Abbildung 3.12 entnommen werden. Es sind Aufnahmen mittels Laser-Scanning-Mikroskop der Ober- (a) und Unterseite (b) des Filterkuchens aus einer Kristallsuspension mit einer Standzeit von 150 h dargestellt. Auf der Oberseite des Kuchens sind die nadelförmigen, für transformierende Kristalle typischen Auswüchse aus den isometrischen Kristallen erkennbar. An der Unterseite sind große isometrische α -Kristalle zu sehen, die bereits einer ersten Formänderung unterliegen. Das Kristallhaufwerk aus reinen α -Kristallen mit einer breiten Partikelgrößenverteilung weist einen höheren Widerstand auf, da das Porensystem klein ist. Das Haufwerk aus den Mischkristallen hingegen weist mehr und größere Hohlräume aufgrund der spezifischen Struktur auf. Im unteren Bereich des Filterkuchens ordnen sich gleichzeitig die größeren isometrischen Kristalle aufgrund ihrer erhöhten Sedimentationsgeschwindigkeit während der Kuchenbildung an, sodass auch hier der Widerstand im Vergleich zu den reinen isometrischen Kristallen geringer ist.

In den bisherigen Betrachtungen wurde der Fokus auf den Filtrationswiderstand als Parameter gelegt, um den Einfluss der Kristallmorphologie und Größe auf die Auslegung des Filtrationsapparates zu charakterisieren. Im Folgenden wird die Kinetik der Entfeuchtung von drei

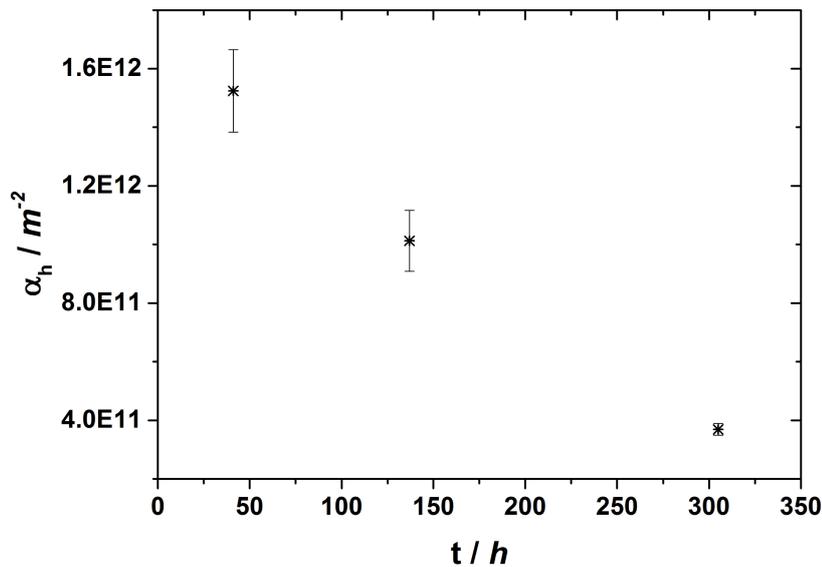


Abbildung 3.11.: Höhenspezifischer Filtrationswiderstand der transformierender α -L-Glutaminsäure-Kristalle nach unterschiedlichen Suspensionsstandzeiten

unterschiedlichen Ausführungen der L-Glutaminsäure miteinander verglichen, um den Einfluss des Kristallsystems auf den Filtrationsparameter Restfeuchte, sowie den Verlauf der Restfeuchte während der Entfeuchtung zu untersuchen.

Hierzu erfolgt der Vergleich zwischen den beiden polymorphen Formen der L-Glutaminsäure (α -Glu und β -Glu II), sowie eines Kristallhabitus der L-Glutaminsäure, die durch die Zugabe von L-Arginin beeinflusst wurde (siehe Abbildung 3.5). Als Druckdifferenz wurde 0.5×10^5 Pa gewählt, um mit der Vakuumfiltration vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. In Abbildung 3.13 sind die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen als Restfeuchte in Abhängigkeit der Filtrationszeit zusammengefasst.

Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied der β -Kristalle zu den beiden anderen Formen der L-Glutaminsäure. Während das Haufwerk aus nadelförmigen Kristallen nach einer Entfeuchtungszeit von 100 s auf einen Wert von 0.4 g g^{-1} Restfeuchte entfeuchtet wird, stagniert der Wert ab diesem Zeitpunkt. Es zeigt sich, dass eine weitere Entfeuchtung dieser Kristallform der Aminosäure keine weitere Erhöhung der Filtrationseffizienz mit sich bringt.

Ein grundsätzlich ähnliches Bild ergibt sich auch bei den beiden anderen Kristallformen. Ebenfalls nach einer Entfeuchtungszeit von 100 s fällt die Restfeuchte auf ca. 0.5 %, woraufhin sich keine weitere Änderung in der Restfeuchte erkennbar ist. Die minimal erreichbare Restfeuchte zeigen die Unterschiede der Kristallsysteme. Das Porensystem der isometrischen und pyramidalen Formen der L-Glutaminsäure ist wenig verzweigt im Vergleich zur nadelförmigen L-Glutaminsäure.

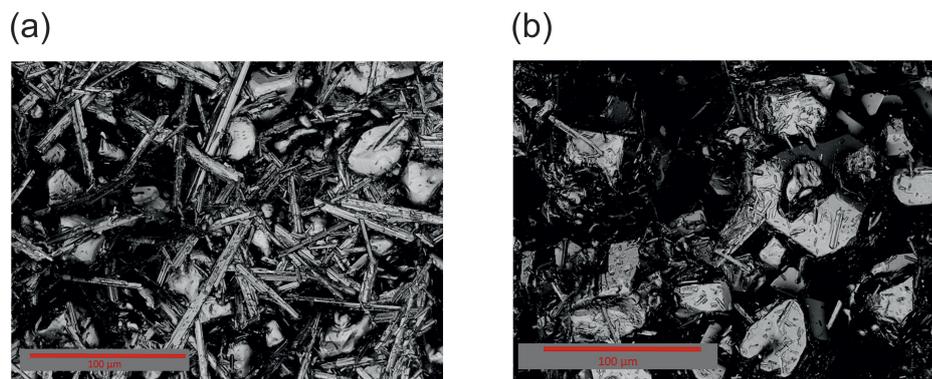


Abbildung 3.12.: Aufnahmen der (a) Ober- und (b) Unterseite des Filterkuchens eines Haufwerkes aus α -L-Glutaminsäure- und in der Transformation befindlichen Kristallen mit einem Laser-Scanning-Mikroskop

Dadurch existieren deutlich mehr für die mechanische Entfeuchtung nicht zugängliche Stellen. Das Haufwerk aus nadelförmigen Kristallen weist deutlich mehr Verzweigungen und auch Kontaktstellen zwischen den Kristallen auf. Dadurch liegen mehr für die Gasdifferenzdruck-Entfeuchtung nicht erreichbare flüssigkeitsgefüllte Bereiche vor, wie beispielsweise Zwickelflüssigkeit an den Kontaktstellen zwischen den Kristallen.

Die isometrische und pyramidale Kristallform der L-Glutaminsäure zeigt im Vergleich miteinander keine signifikanten Unterschiede auf. Dies erklärt sich durch die ähnliche Struktur der Kristalle. Die Ergebnisse zeigen, dass die alleinstehende Betrachtung der Filtrationswiderstände oder der Restfeuchte keine allgemein gültige Aussage zur Filtrationseffizienz liefert. Um ein umfassendes Bild zur Bewertung zu erhalten, ist die Betrachtung beider Parameter im Vergleich wesentlich. Im Folgenden wird ein Vergleich zwischen zwei unterschiedlichen Aminosäuren und Kristallsystemen gezogen. Hierzu dient der Vergleich zwischen L-Alanin (*Ala II*) und der aromatischen Aminosäure A-AS. In Abbildung 3.14 sind die Ergebnisse als Restfeuchte in Abhängigkeit der Entfeuchtungszeit dargestellt.

Anhand dieser Ergebnisse wird ebenfalls deutlich, dass die finale Restfeuchte schon nach kurzer Zeit erreicht und eine weitere Entfeuchtung nicht notwendig ist. Gleichzeitig lässt sich der Einfluss der Haufwerksstruktur auf die mechanische Entfeuchtungsgrenze charakterisieren. Das Kristallhaufwerk der aromatischen Aminosäure besteht aus einer Schindelstruktur mit einem hohen elastischen Anteil. Die Poren sind daher klein und können bei den anliegenden Drücken nicht in dem gleichen Maße entfeuchtet werden, wie das Kristallsystem des L-Alanins, das aus verzweigten und agglomerierten Strukturen besteht.

Die Restfeuchtebetrachtung liefert die Erkenntnis, dass trotz der Unterschiede in der Haufwerkstruktur, den Filtrationswiderständen und dem Druckverhalten, die untersuchten Aminosäuren nach kurzer Zeit die maximal erreichbare Restfeuchte aufweisen. Eine weitere Entfeuchtung der

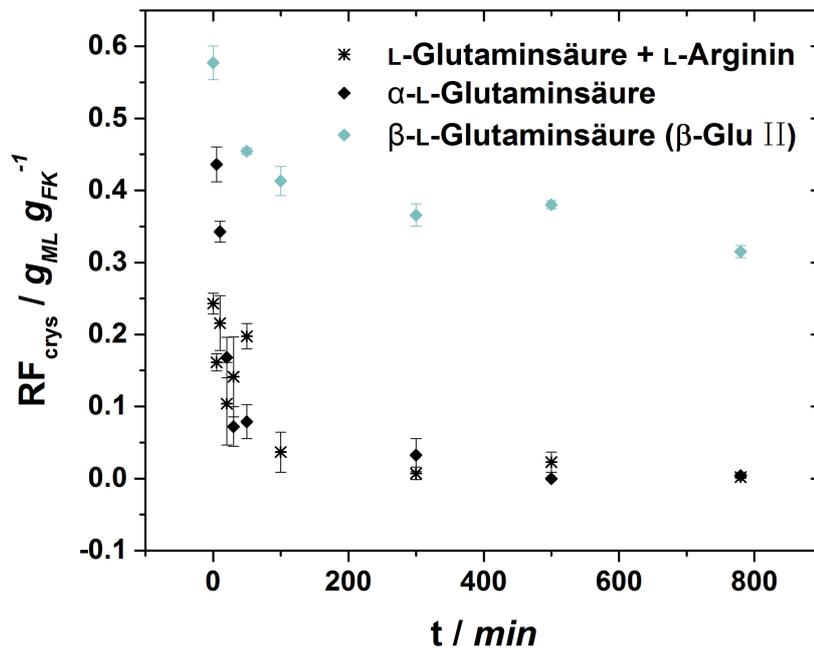


Abbildung 3.13.: Restfeuchte des Filterkuchens aus Kristallsystemen der β -Glu I, α -Glu und der pyramidalen Form in Abhängigkeit der Entfeuchtungszeit

Haufwerke kann nur durch Erhöhung der Druckdifferenz oder der Wahl eines anderen Abtrennverfahrens erzielt werden. Hierbei ist allerdings immer zu berücksichtigen, welche maximale Restfeuchte wünschenswert, bzw. für den Prozess ausreichend ist.

Übersteigen die Kosten eines alternativen Abtrennverfahrens die Kosten für die thermische Aufarbeitung nach dem Vakuumfiltrationsverfahren, ist eine genaue Abwägung notwendig. Grundsätzlich kann aber mit dem Vakuumfiltrationsverfahren bei allen betrachteten Kristallsystemen ein zufriedenstellendes Entfeuchtungsergebnis erzielt werden.

In einem weiteren Schritt erfolgt die Übertragung der experimentellen Untersuchungen im Labormaßstab mit Hilfe einer Hochrechnung nach Gleichung 2.21 und 2.23 aus Kapitel 2.3.5 auf den theoretischen spezifischen Massendurchsatz $\dot{m}_{s,Belt,cal}$ eines Vakuumbandfilters und eines Vakuumtrommelfilters $\dot{m}_{s,Rotary,cal}$. Da bei den Versuchen die gleiche Suspensionsmenge bei versuchsbedingt unterschiedlichen Feststoffmassenanteilen eingesetzt werden, ergeben sich auch deutliche Unterschiede in den Durchsätzen. Tabelle 3.6 fasst diese zusammen.

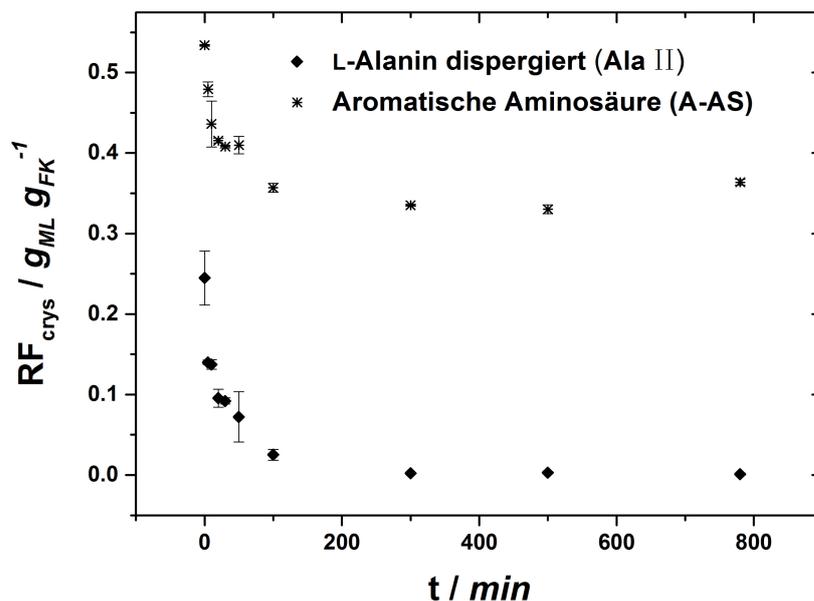


Abbildung 3.14.: Restfeuchte des Filterkuchens aus Kristallsystemen der *Ala II* und der aromatischen Aminosäure A-AS in Abhängigkeit der Entfeuchtungszeit

Der Vergleich zwischen Vakuumentrommelfilter und Vakuumbandfilter zeigt einen deutlichen Unterschied bei fast allen Kristallsystemen. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass bei einem Vakuumentrommelfilter Kuchenhöhe und Umdrehungszahl direkt miteinander gekoppelt sind. Eine geringe Drehzahl bedeutet somit auch einen höheren Kuchen.

Dies ist bei einem Vakuumbandfilter nicht der Fall. Die Suspensionsaufgabe auf das Band und die Filtrationszeit sind voneinander entkoppelt, sodass selbst bei einer erhöhten Bandgeschwindigkeit die Masse an aufgegebenen Suspension gleich bleibt. Hierbei ist der Filterkuchenaufbau nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt während der Filtration.

Bei der aromatischen Aminosäure ist der Unterschied zwischen Vakuumbandfilter und Vakuumentrommelfilter deutlich geringer im Vergleich zu den gut filtrierbaren Kristallsuspensionen. Die Kuchenbildung dauert hier aufgrund der feinen Kristalle länger, sodass selbst eine längere Eintauchzeit in den Suspensionstrog nur eine geringe Kuchenhöhe ergibt. Es kann in der Weise aufgefasst werden, dass die gleiche Menge an Kristallen sich in der minimalen Umdrehungszeit des Trommelfilters zum Kuchen anordnet. Bei den in Tabelle 3.6 dargestellten Berechnungen wurde auf den geringsten möglichen Massenstrom abgezielt, um die Eignung des Apparates auch für Kleinstmengenproduktionen zu untersuchen.

Tabelle 3.6.: Kalkulierte Massendurchsätze auf Basis der experimentell ermittelten Filtrationsparameter der unterschiedlichen Kristallsysteme für einen Vakuumtrommel- und Vakuumbandfilter

Aminosäure	Präparation	Kurzzeichen	$\dot{m}_{s,Belt.cal}$ / $kg \cdot h^{-1}$	$\dot{m}_{s,Rotary.cal}$ / $kg \cdot h^{-1}$
L-Alanin	Dispergierung	Ala I	2.29	8.22
	Kühlungs- kristallisation	Ala II	3.00	11.05
β -L-Glutaminsäure	Dispergierung	β -Glu I	1.28	10.67
	Kühlungs- kristallisation	β -Glu II	0.36	4.52
α -L-Glutaminsäure	Kühlungs- kristallisation	α -Glu	1.77	9.71
Aromatische Aminosäure	Dispergierung	A-AS I	3.63	3.71

3.3.3. Experimentelle Untersuchungen im Miniplant-Maßstab

Die bisherigen Betrachtungen bezogen sich auf Untersuchungen im Labormaßstab. Im Folgenden wird die Übertragung in eine kontinuierliche Miniplantanlage durchgeführt. Diese Untersuchung untergliedert sich in die Bereiche Stand-Alone-Betrieb des Fest-Flüssig-Trennmoduls und der Abtrennung in der Gesamtanlage. Vor der Auslegung der Anlage erfolgt die Wahl des für die Aufgabe der Machbarkeitsstudie zur Modularisierung am besten geeigneten Apparats. Hierzu sind drei unterschiedliche Trennapparate, die in Miniplant-Größenordnung kommerziell erhältlich sind, aufgeführt. Dabei handelt es sich um eine Dekantierzentrifuge, einen Vakuumtrommelfilter und einen Vakuumbandfilter, die hinsichtlich unterschiedlicher Kriterien und Eignung für die Aufgabe bewertet werden. Eine Aufstellung nach dem Prinzip des morphologischen Kasten ist in Tabelle 3.7 dargestellt.

Die meisten Angaben, insbesondere der maximal prozessierbare Massenstrom, sind Herstellerangaben. Dabei ist vor allem zu berücksichtigen, dass für die Dekantierzentrifuge auch ein minimaler Massenstrom angegeben ist. Ohne diesen Minimalstrom kann der Apparat nicht betrieben werden. Basierend auf Erfahrungswerten erhöht sich dieser Massenstrom im Vergleich zu den Herstellerangaben nochmal auf 30 l/h. Im Vergleich dazu können sowohl der Vakuumbandfilter als auch der Vakuumtrommelfilter auch bei einem minimalsten Massenstrom betrieben werden, da die Transportbewegung der Filterfläche nicht mit dem Wirkprinzip des Apparates gekoppelt ist. Auch bei sehr langsamen Drehbewegungen oder Bandvorschub ist die Abtrennfunktionalität weiterhin gegeben. Anhand der betrachteten Kriterien ist die Dekantierzentrifuge für die Aufgabe als ungeeignet zu bewerten. Dies ist im Wesentlichen auf zwei Faktoren zurückzuführen. Der

Tabelle 3.7.: Morphologischer Kasten zur Unterstützung der Apparateauswahl

Kriterium	Variante/Ausprägung		
	Dekantierzentrifuge	Trommelfilter	Bandfilter
Apparatehersteller	Lemitec	Gunt	BHS Sonthofen
Apparatebezeichnung	Dekanter MD 80	CE 283 Trommelfilter	Taktbandfilter
Größenordnung	Pilot	Pilot	Pilot
Filtrationsfläche	-	0.1 m ²	0.1 m ²
Wirkprinzip	Zentrifugation	Gasdifferenzdruck-entfeuchtung	Gasdifferenzdruck-entfeuchtung
Massenstrom Suspension maximal	5 – 100 l · h ⁻¹	288 l · h ⁻¹	1000 l · h ⁻¹
Produktzustand Auslass	Fließfähiges Sediment	Feuchter Filterkuchen	Feuchter Filterkuchen
Temperierfähigkeit	Nein	Ja	Ja
Waschung	Nein	Ja	Ja
Trennung Mutter- und Waschablauge	Nein	Nein	Ja
Flexibilität hinsichtlich Partikelsystem	Begrenzt	Begrenzt	Unabhängig
Kontinuierliche Betriebsweise	Ja	Ja	Ja
Skalierfähigkeit	Begrenzt	Ja	Ja
Mechanische Belastung	Hoch	Gering	Gering

minimale Suspensionsmassenstrom, der prozessierbar ist, ist für die gegebene Aufgabe zu groß. Außerdem ist auf der kommerziell erhältlichen Dekantierzentrifuge keine Waschung und vor allem keine Trennung zwischen Mutter- und Waschablauge möglich. Die Motivation der Modularisierung beinhaltet aber die Forderung nach einem Apparat, der großtechnische Bedingungen abbilden kann. Um eine maximale Ressourcen- und Energieausnutzung zu ermöglichen, sind in der Regel Rückführungen von Prozessströmen zur Erhöhung der Ausbeute oder Vereinfachung der Lösungsmittelrückgewinnung vorgesehen. Daher ist dies eine Kernvoraussetzung für die modulare Anlage. Im Zuge dessen ist ein Einsatz des Vakuumtrommelfilters für die Machbarkeitsstudie ausgeschlossen. Hier ist eine Trennung zwar prinzipiell auf Pilot- oder Produktionsanlagen möglich, allerdings ist dies auf einem Filter der Miniplant-Größenordnung aus platztechnischen Gründen nicht umsetzbar. Desweiteren hat der Trommelfilter eine Einschränkung hinsichtlich der Suspensions- und Partikelanforderungen. Die Partikel dürfen in Abhängigkeit der Dichtedifferenz zwischen kontinuierlicher und disperser Phase eine gewisse Partikelgröße nicht überschreiten, da es sonst zu Sedimentationseffekten im Suspensionstrog kommt. Die großen Partikel setzen sich am Boden ab und es bildet sich ein Sediment während die feinen Partikel in Schwebelage bleiben und auf

dem Trommelfilter abgeschieden werden. Damit resultiert eine Klassierung und keine homogene Fest-Flüssig-Trennung aus diesem Szenario. Außerdem wird gerade bei großen Partikeln mit diesem Apparat ein deutlich höherer Suspensionsdurchsatz erreicht, der in dessen Funktionsweise begründet ist. Bei einer Erniedrigung der Drehzahl wächst der Filterkuchen auf dem Filter an. Bei zu geringen Drehzahlen kann es sogar zu einem Abbruch des Filterkuchens von der Trommel und einer Resuspendierung im Suspensionstrog kommen. Somit ist auch bei diesem Filtertyp ein gewisser grundlegender Massenstrom erforderlich.

Zusammenfassend zeigt sich der Vakuumbandfilter als am besten für die gegebene Aufgabe geeignet. Im Folgenden wird daher ein bestehender Bandfilter im Miniplant-Maßstab in eine automatisierte Anlage mit vorangehender kontinuierlicher Kristallisation integriert. Ausgangspunkt ist dabei die Entwicklung und Charakterisierung des Fest-Flüssig-Trennmoduls im Stand-Alone-Betrieb. Das Rohrleitungsschema ist Abbildung 3.2 zu entnehmen. In Abbildung 3.15 ist die zugehörige Realanlage dargestellt.

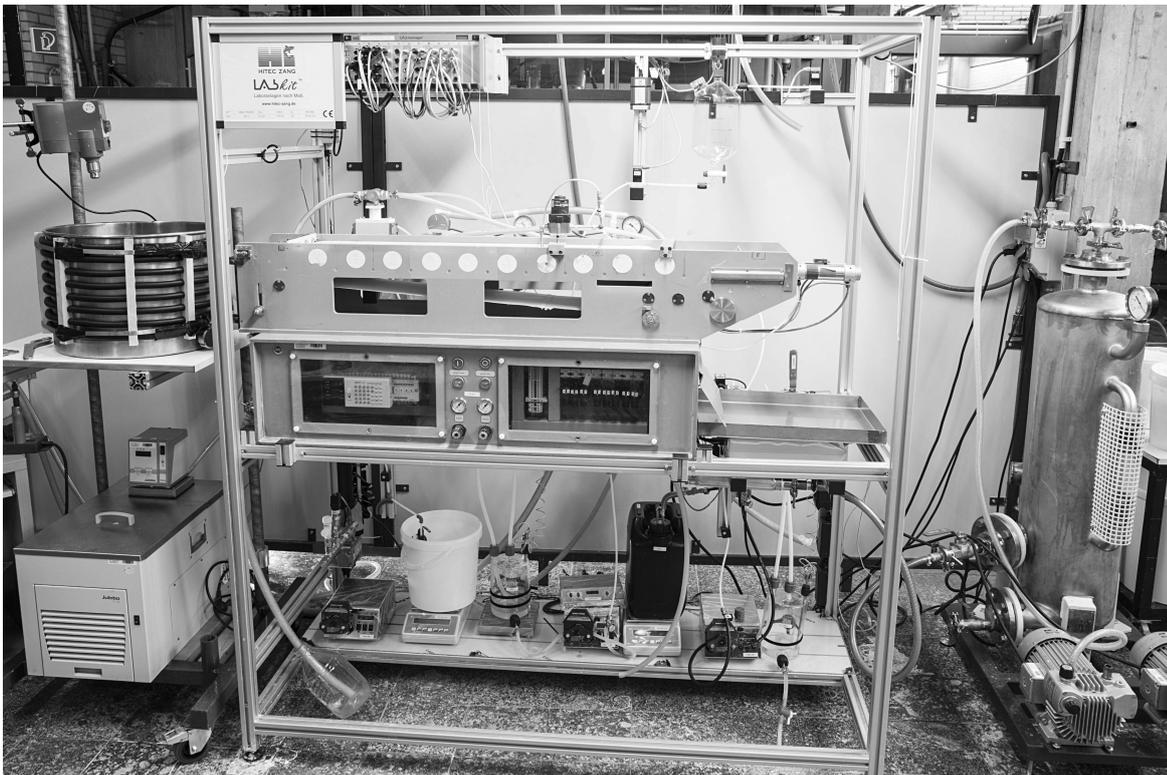


Abbildung 3.15.: Stand-Alone-Aufbau der modularen Miniplantanlage zur Abtrennung von kristallinen Aminosäuren

Tabelle 3.8.: Massendurchsatz und Restfeuchte von *Ala II*, A-AS und Z-AS im Stand-Alone-Betrieb

	Industrielle Aminosäure (A-AS)	L-Alanin (Ala III)	Industrielle Aminosäure (Z-AS)
$\dot{m}_{s,belt,calc}$ / $kg \cdot h^{-1}$	2.72	1.71	-
$\frac{RF_{crys}}{g_{ML} g_{FK}^{-1}}$	0.335	0.219	0.423
\dot{m}_s / $kg \cdot h^{-1}$	1.39	0.84 ± 0.43	0.76

Von Links nach Rechts ist zunächst der Kristaller, dann die modulare Miniplantanlage mit dem Vakuumbandfilter und die Vakuumstation zu finden. Mit der Miniplantanlage im Stand-Alone-Betrieb wurden drei unterschiedliche Aminosäuren prozessiert. L-Alanin (*Ala III*), die aromatische Aminosäure A-AS und die zyklische Aminosäure Z-AS. Die Ergebnisse bei gleichen Maschinenparametern und der Vergleich zu den Laborwerten sind in Tabelle 3.8 dargestellt. Hierbei ist zunächst zu erwähnen, dass die kalkulierten Massendurchsätze sich von den Werten aus Tabelle 3.6 unterscheiden. Dies ist darin begründet, dass zur besseren Vergleichbarkeit des Vakuumtrommelfilters und des Vakuumbandfilters eine gleiche Geschwindigkeit zu Grunde liegt. Bei dem Vakuumtrommelfilter ist eine Minimalgeschwindigkeit von 0.1 m min^{-1} empfohlen, sodass die Berechnungen darauf ausgelegt sind. Nach Ausschluss des Vakuumtrommelfilters als potentieller Apparat steht eine weitere Reduktionsmöglichkeit der Geschwindigkeit auf 0.075 m min^{-1} zur Verfügung. Auf dieser Geschwindigkeit beruht die Auslegungsrechnung des Massendurchsatzes $\dot{m}_{s,belt,calc}$ in Tabelle 3.8.

Zunächst zeigt der Vergleich der Restfeuchten ein ähnliches Bild wie bei der Betrachtung der Laborergebnisse. Die aromatische Aminosäure weist eine deutlich höhere Restfeuchte im Vergleich zu L-Alanin (*Ala III*) auf, das auf die Struktur der Kristalle und des daraus resultierenden Haufwerks zurückzuführen ist. Die zyklische Aminosäure Z-AS weist im Vergleich eine noch höhere Restfeuchte auf. Dieses Ergebnis resultiert allerdings nicht nur durch die nach der Filtration im Filterkuchen verbleibende Mutterlauge, sondern auch durch den Anteil an gebundenem Kristallwasser, das im Rahmen der thermischen und gravimetrischen Auswertung der Restfeuchte nicht von der verbleibenden Mutterlauge separiert werden kann. Daher ist der Wert der Restfeuchte in diesem Fall überschätzt. Eine grundsätzliche Berechnung des Kristallwasseranteils und die Berücksichtigung während der gravimetrischen Auswertung sind prinzipiell möglich, aber fehlerbehaftet. Außerdem soll im Rahmen dieses Projektes eine möglichst produktionsnahe Situation vorliegen. Kommt es während eines Prozesses zur Bindung von Wasser im Kristall, fällt dessen Entfernung ebenfalls an. Daher wird auf eine rechnerische Korrektur verzichtet. Bei dem Vergleich

der Durchsätze ist eine Gegenüberstellung der zyklischen Aminosäure im Labormaßstab und im Stand-Alone-Betrieb nicht möglich, da keine stabile Kristallisation im Kleinstmaßstab erzielbar ist. Der Vergleich der beiden anderen untersuchten Aminosäuren zeigt, dass die kalkulierten Werte gut zu den experimentellen Werten passen. Eine gewisse Abweichung der Werte voneinander ist naturgemäß zu erwarten, da es sich trotz gleicher Bedingungen um ein kristallines Produkt handelt. So können Unterschiede bei der aromatischen Aminosäure durch Variationen zwischen den Batches auftreten oder auch eine inhomogene Verteilung innerhalb der Kristallsuspension zu einer erhöhten Konzentration im unteren Bereich der Vorlage führen. Dadurch reduziert sich der Feststoffmassenanteil und folglich auch der Massendurchsatz. Im Labormaßstab ist dieser Effekt gut zu kontrollieren, während im größeren Maßstab dahingehend Problemstellen auftreten können. Bei der Kristallsuspension von L-Alanin kommt hinzu, dass die vorausgehende Kristallisation in unterschiedlichen Größenordnung kristallisiert wurde. Dies führt zu Unterschieden der Haufwerksstruktur und des Feststoffmassenanteils.

Die optischen Ergebnisse des Filterkuchens nach dem Bandabwurf sind in Abbildung 3.16 zusammengestellt. Hier ist ebenfalls der Unterschied in der Struktur der Filterkuchen zu erkennen. Abbildung 3.16 (a) zeigt die aromatische Aminosäure, deren Haufwerk aus einer Schindelstruktur besteht. Diese ist schwer zu entfeuchten, sodass der Kuchen einen deutlich höheren Restfeuchteanteil hat und daher eine nahezu pastöse Struktur hat. Die Filterkuchen von L-Alanin (3.16 (b)) und der zyklischen Aminosäure (3.16 (c)) werden im Vergleich als lockere Agglomerate vom Band abgeworfen. Die Struktur des Kuchens gibt Aufschluss über eine geringe Restfeuchte und somit ein gutes Entfeuchtungsergebnis.

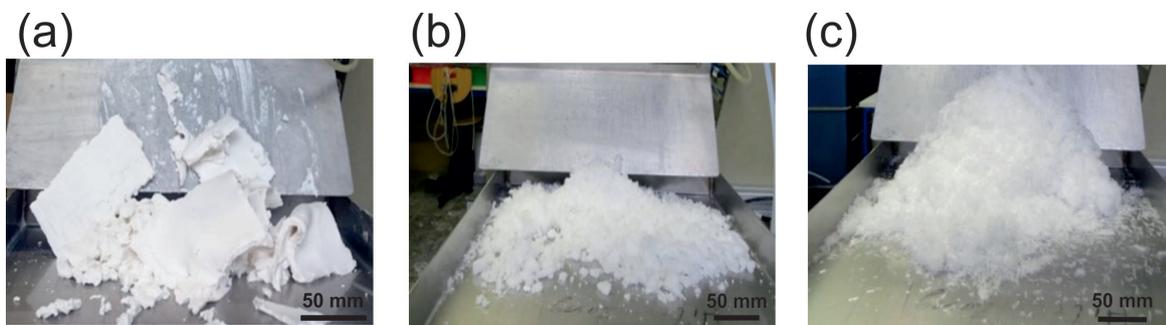


Abbildung 3.16.: Visuelle Darstellung der Filterkuchen beim Bandabwurf im Stand-Alone-Betrieb von (a) A-AS (b) Ala III und (c) Z-AS

Zusammenfassend bietet die rechnerische Auslegung anhand der experimentellen Laboruntersuchungen eine gute Vorhersagbarkeit über den kontinuierlichen Prozess. Damit sind die Übertragung zwischen Laborexperimenten auf den Vakuumbandfilter und eine Darstellung als modulare Anlage machbar.

3.3.4. Experimentelle Untersuchungen an der kontinuierlichen Gesamtanlage

Die bisherigen experimentellen Untersuchungen beschäftigten sich in erster Linie mit der kontinuierlichen Fest-Flüssig-Trennung in einem diskontinuierlichen Gesamtprozess. Im Rahmen des vom BMWi geförderten Verbundprojektes *ENPRO-SMeK*T, das aus mehreren industriellen Vertretern, sowie von universitärer Seite der *Technischen Universität Dortmund* bestand, entstand eine Gesamtanlage mit kontinuierlicher Eindampfung, Kristallisation und Fest-Flüssig-Trennung. Der in dieser Arbeit dargestellte Auszug des Projektes beschränkt sich auf die Fest-Flüssig-Trennung. Zur Erhöhung des Gesamtverständnisses erfolgt eine kurze Beschreibung der weiteren Module, deren Entwicklung an der Technischen Universität Dortmund, am *Lehrstuhl für Apparatedesign*, durchgeführt wurde. Für eine detaillierte Beschreibung sei an dieser Stelle auf die entsprechende Veröffentlichung verwiesen [81, 83]. Die vollständige Anlage ist in Abbildung 3.17 dargestellt.

Das zugehörige Verfahrens- und Rohrleitungsfließbild ist Abbildung A.2 zu entnehmen. Die Anlage besteht aus vier essentiellen Modulen. Modul 1000 stellt die temperierte Vorlage des gesamten Prozesses dar und beinhaltet folglich die wässrige Lösung mit der zu kristallisierenden Aminosäure. Im Produktionsprozess entspricht dies der Lösung, die das Endprodukt der Fermentation ist. Die vortemperierte Lösung wird über die Schnittstelle von Modul 1000 zu 2000 transportiert. Hier erfolgt anschließend die Eindampfung der Lösung, um die Konzentration zu erhöhen. Dieser Verfahrensschritt ist in Form eines Dünnschichtverdampfers ausgeführt. Nach der Konzentrierung wird die Lösung mit Impfkristallen versetzt und gelangt in den Rohrwendelkristaller von Modul 3000. An dieser Stelle sei auf die Literaturquellen hinsichtlich des Coiled Flow Inverter verwiesen [92]. Die Fest-Flüssig-Trennung der Kristallsuspension erfolgt in Modul 4000 über den bereits in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Vakuumbandfilter. Das Modul 4000 ist dabei so ausgeführt, dass Mutter- und Waschablage in getrennten Abscheidern gesammelt und die anfallende Mutterlauge dem Kristallisationsprozess vor dem Verdampfer zugeführt wird. Jedes Modul besitzt eine eigene Automation, die über ein Prozessleitsystem mit den anderen Einheiten gekoppelt ist. Hierbei wird der Vorteil der Modularisierung deutlich. Durch die Unterteilung des Automationssystems in die Modulebene und die Leitsystemebene ist ein Austausch zwischen den Modulen möglich und bietet ein hohes Maß an Flexibilität.

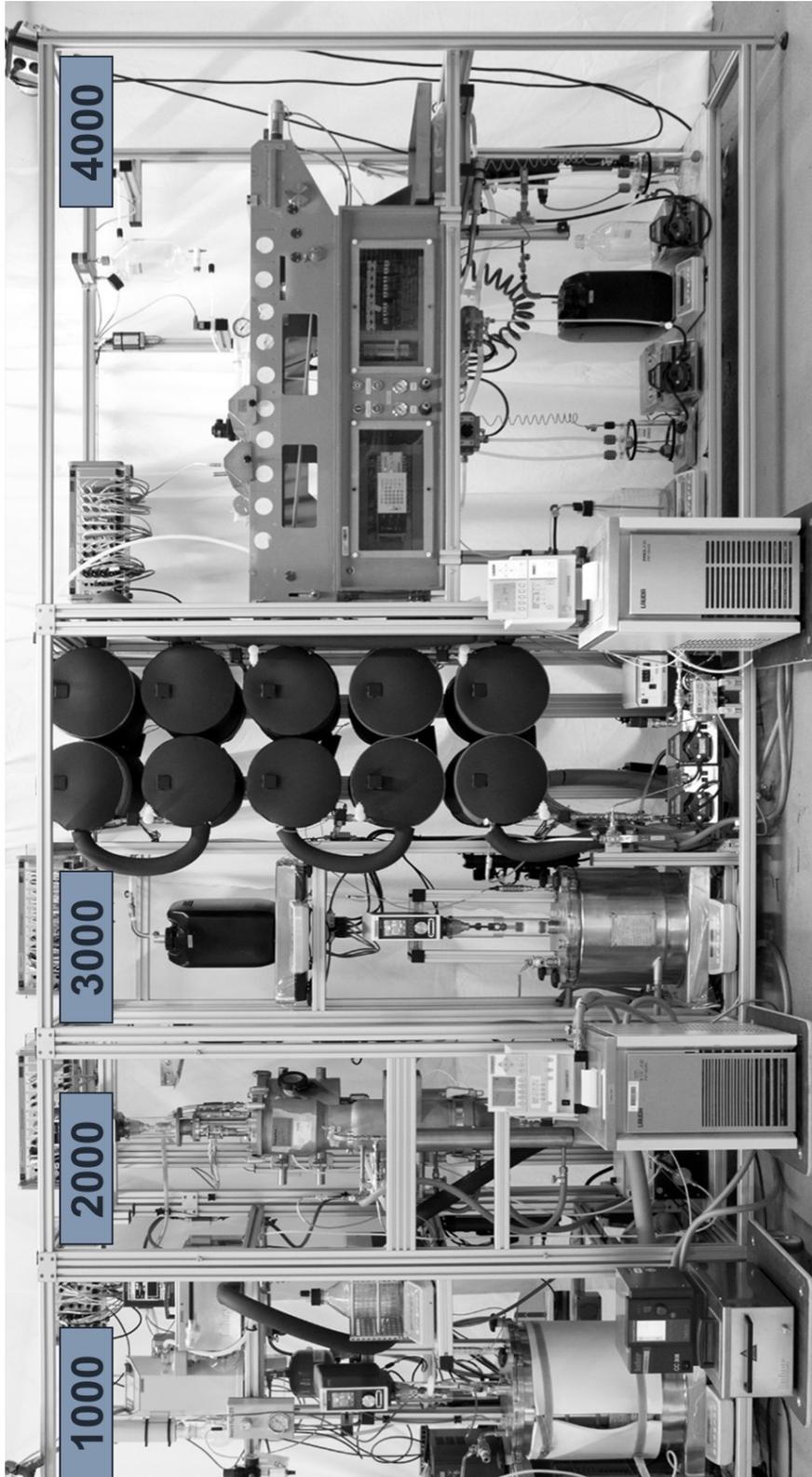


Abbildung 3.17.: Kontinuierliche Miniplantanlage zur Kristallisation und Abtrennung von Aminosäuren [81]

Die Eckdaten der Gesamtanlage lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Kontinuierliche Miniplantanlage mit Nahfeldautomation
- Vier Module mit den verfahrenstechnischen Funktionen Dosierung (1000), Verdampfung (2000), Kristallisation (3000) und Fest-Flüssig-Trennung (4000)
- Betriebsfenster: $\dot{m}_{Susp} = 20\text{--}35 \text{ kg h}^{-1}$ und $\dot{m}_s = 1\text{--}3 \text{ kg h}^{-1}$
- Modulare Bauweise
- Stand-Alone-Betrieb jedes Moduls möglich
- Multiproduktanwendung.

Das experimentell betrachtete Kristallsystem ist die Aminosäure L-Alanin. Die Kristallisation innerhalb des Kristallers beginnt bei einer Starttemperatur von $48.1 \text{ }^\circ\text{C}$ mit einer Abkühlrate von 1.24 K min^{-1} . Daraus ergibt sich ein Suspensionszustrom auf den Fest-Flüssig-Trennapparat von 32.8 kg h^{-1} mit einer Feststoffbeladung von 0.051 g g^{-1} . Mit diesen Ausgangsparametern wurde der Vakuumbandfilter analog zu den Stand-Alone-Parametern betrieben. In Abbildung 3.18 ist der zeitliche Produkthanfall des finalen, entfeuchteten Produkts nach dem Kuchenabwurf dargestellt.

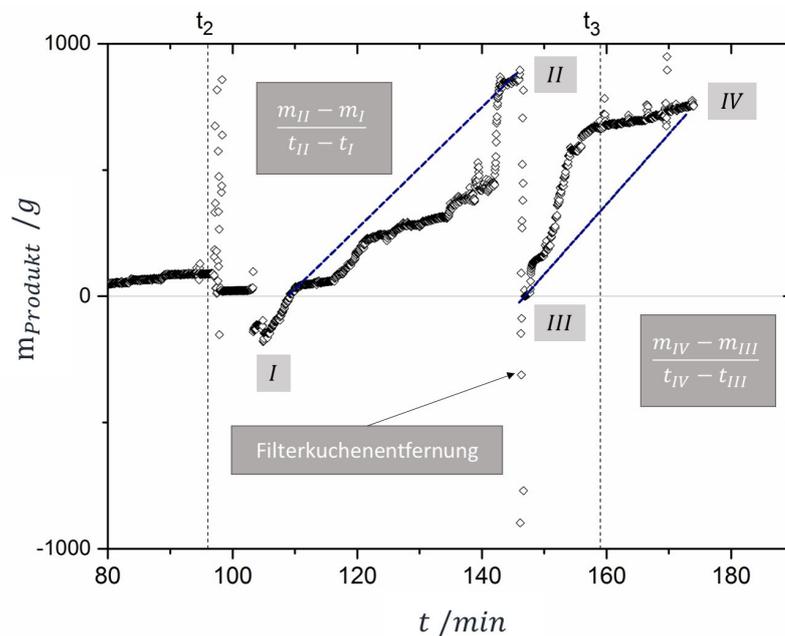


Abbildung 3.18.: Zeitliche Zunahme der Produktmasse nach dem Filtrationsschritt in der kontinuierlichen Gesamtanlage

Die kontinuierliche Kristallisation und die kontinuierliche Fest-Flüssig-Trennung sind eng miteinander verknüpft, sodass sich Ergebnisse der Kristallisation direkt auf die Abtrennung auswirken. Daher sind beide Prozesse über eine Zeitnomenklatur miteinander verbunden. Der Zeitpunkt t_2 charakterisiert den Eintritt des Kristallers in den stationären Bereich. Zum Zeitpunkt t_3 erfolgt das Abfahren des Kristallers. Dabei befindet sich aber noch eine komplette Verweilzeit in dessen Inneren. Diese Kristallsuspension wird weiterhin auf den Bandfilter aufgebracht, sodass das Abfahren des Bandfilters im Vergleich zum Kristaller verzögert auftritt. Ein weiteres Ereignis, das sich anhand von Abbildung 3.18 erkennen lässt, ist die manuelle Leerung des Produktauffangbehälters aufgrund dessen Kapazitätsgrenze. Zwischen den Zeitpunkten I und II, sowie III und IV findet ein kontinuierlicher Produkthanfall statt. Dabei weichen die Datenpunkte deutlich von einer idealen Geraden des Massenstroms ab. Dies ist bedingt durch den taktweisen Anfall des Produktes, sowie der Auffangschale für das Produkt. Hierbei kommt es während des Betriebes immer wieder zu Stauungen des Produktes. Dieser Zustand lässt sich deutlich nach ca. 140 min erkennen. Durch händisches Beheben der Stauung, wird ein sprunghaftes Signal auf der Waage aufgenommen. Daher wird die Kalkulation des Massendurchsatzes nicht anhand des Verlaufs der Produktmasse durchgeführt, sondern integral über Start- und Endpunkte des Versuches.

Die Massendifferenz zwischen den Punkten I und II bezogen auf das Zeitintervall resultiert im zeitlich anfallenden Produktstrom $\dot{m}_s = 1.70 \text{ kg h}^{-1}$. Der durch die Kristallsuspension auf den Filter gelangende Massenstrom entspricht dem Produkt aus Suspensionsstrom $\dot{m}_{Susp} = 32.81 \text{ kg h}^{-1}$ und Feststoffanteil $X = 0.051 \text{ g g}^{-1}$ zu $\dot{m}_{s,crys} = 1.67 \text{ kg h}^{-1}$. Die Differenz zwischen dem Produktmassenstrom aus dem Kristaller und dem Bandfilter resultiert daraus, dass die Produktmasse in der Produktauffangschale kein trockener Feststoff ist, sondern ein mit Restfeuchte beladener Filterkuchen. Dadurch ergibt sich in diesem Fall der höhere Massenstrom. Analog gilt dies für den zweiten Versuchsabschnitt zwischen III und IV. Zusätzlich zum Massenstrom sind Restfeuchte und Beladung des Filtrates von Bedeutung. Die experimentellen Daten sind in Abbildung 3.19 zusammengestellt.

Zunächst findet sich auf der linken y-Achse die Restfeuchte in Abhängigkeit der Prozesszeit. Die Zeitpunkte des stationären Zustandes t_2 und des Abfahrens des Kristallers t_3 sind ebenfalls vermerkt. Dabei wird deutlich, dass die Restfeuchte einen nahezu konstanten Wert bei stationärem Betrieb des Kristallers annimmt. Wird dieser abgefahren, kommt es mit zunehmender Zeit zu einer geringeren Feststoffkonzentration in der zugeführten Kristallsuspension und damit zu einer Verringerung der Bandbelegung. Dadurch steigt der Gasdurchsatz und der an der Vakuumschale anliegende Druck. Durch die Verringerung des Vakuums resultiert eine Verschlechterung des Entfeuchtungsergebnisses. Auf der rechten y-Achse ist die Filtrat-, bzw. Mutterlaugenbeladung nach Austritt aus dem Kristaller, dargestellt. Dabei ist zu sehen, dass die Mutterlauge einen höheren Anteil an gelöstem Produkt enthält als das Filtrat. Daraus lässt sich schließen, dass bei

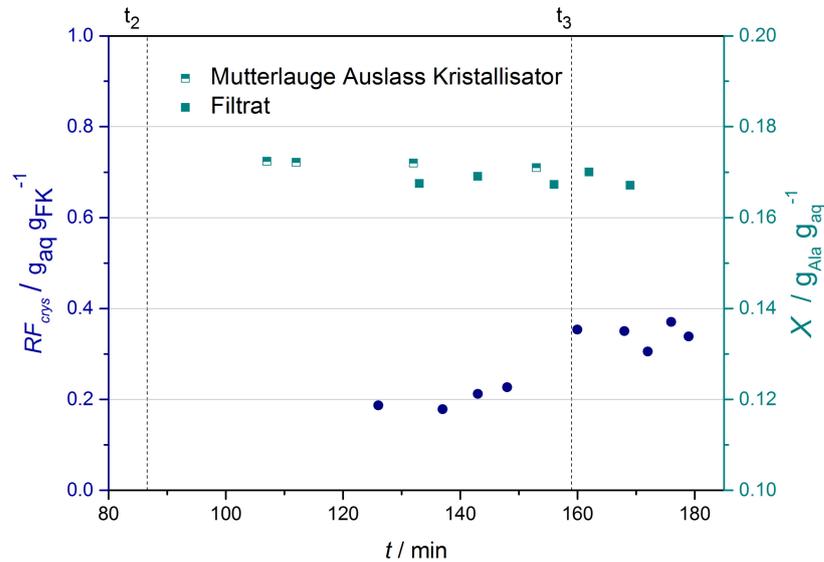


Abbildung 3.19.: Zeitlicher Verlauf der Restfeuchte des Filterkuchens und Anteil an gelöster Aminosäure im Filtrat

der Kristallsuspension beim Austritt aus dem Kristaller noch kein thermodynamisches Gleichgewicht und die Sättigungslinie erreicht sind, sodass es auf dem Band zu einem zusätzlichen Kristallisationsprozess kommt. Zudem kann es auch im Rohrleitungssystem der Vakuumableitung zu einer Kristallisation kommen. In diesen findet eine Zwei-Phasen-Strömung zwischen Filtrat und Gasstrom statt. Verdampfungsprozesse an der Flüssigkeitsoberfläche treten ein und es kommt zu einer Kristallisation im Rohrleitungssystem.

Diese Feststellungen zeigen gleichzeitig die Stellen der Anlage auf, an denen weiterer Optimierungsbedarf vorherrscht. Um einen visuellen Eindruck der Fest-Flüssig-Trennung nach der kontinuierlichen Kristallisation zu erhalten, ist in Abbildung 3.20 (a) eine Aufnahme der filtrierte Kristallsuspension auf dem Filterband zu sehen. In Abbildung 3.20 (b) ist das Produkt nach dem Produktabwurf in der Auffangschale dargestellt. Rein optisch kann eine deutliche Analogie zur Abtrennung von L-Alanin im Stand-Alone-Betrieb (Abbildung 3.16) erkannt werden.

Um die Multi-Produkt-Anwendung der Anlage zu testen, wurde ebenfalls die zyklische Aminosäure erfolgreich kontinuierlich kristallisiert und abgetrennt.

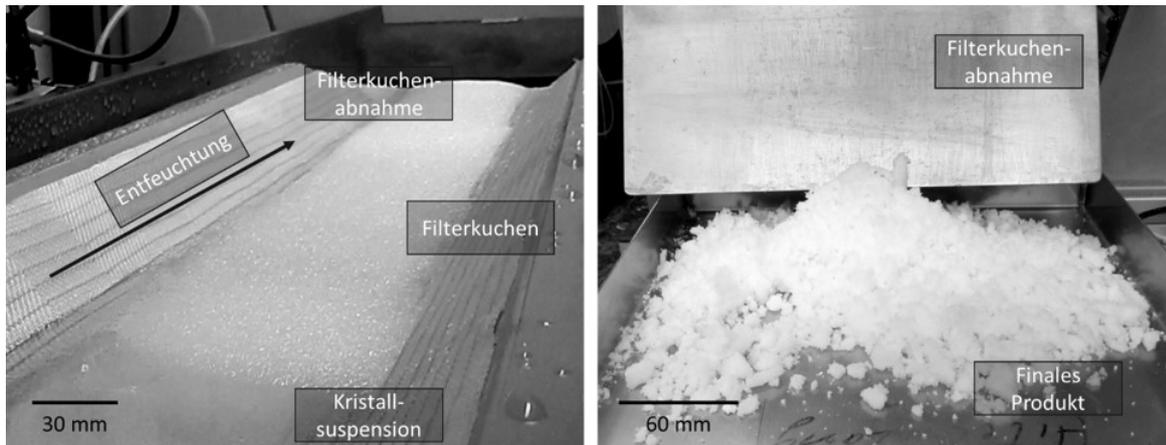


Abbildung 3.20.: Visueller Eintritt des Filterkuchens auf dem Bandfilter (a) und des abgeworfenen Filterkuchens nach Verlassen des Filterbandes (b)

3.4. Fazit

Die durchgeführten experimentellen Untersuchungen haben die Darstellung der Machbarkeit der Modularisierungsidee im verfahrenstechnischen Produktionsalltag zum Ziel. Hierzu fanden Experimente mit verschiedenen Aminosäuren im Labormaßstab statt, um einen Einblick in die Unterschiede hinsichtlich der Filtrationseigenschaften verschiedener kristalliner Systemen der gleichen Stoffklasse zu erhalten. Es ist ein deutlicher Unterschied in den Abtrenneigenschaften, der Reaktion auf Druckbelastung und der Filtrationseffizienz in Form der Restfeuchte feststellbar. Trotz dessen konnte in einem weiteren Schritt, der Übertragung der Ergebnisse auf eine Miniplant-Anlage, deren Abtrennung auf dem gleichen kontinuierlichen Apparat demonstriert werden. Diese Untersuchungen beziehen sich auf die Batch-Kristallisation als Vorstufe zur Separation. Anschließend erfolgte die zielbringende und effiziente Abtrennung einer kristallinen Aminosäure nach Integration des Fest-Flüssig-Moduls in eine Gesamtanlage mit kontinuierlicher Kristallisation. Die vergleichenden Ergebnisse zwischen Labormaßstab, Miniplant-Anlage im Stand-Alone-Betrieb und Gesamtanlage sind in Tabelle 3.9 aufgeführt.

Die Laboruntersuchungen zeigen dabei eine gute Vorhersagbarkeit hinsichtlich Restfeuchte und Massendurchsatz. Auch die Übertragung zwischen Batch- und kontinuierlicher Vorlage liefert zufriedenstellende Ergebnisse. Die Unterschiede sind im Maßstab der Kristallisation und der daraus resultierenden Varianz im Kristallsystem begründet. Dabei wurde in allen Maßstäben das gleiche Stoffsystem betrachtet, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Zusammenfassend zeigen die Untersuchungen die Machbarkeit der Modularisierung in der Verfahrenstechnik.

Tabelle 3.9.: Vergleich von Massendurchsatz und Restfeuchte von L-Alanin zwischen dem Labormaßstab, der Prozessierung in der Stand-Alone-Anlage und der kontinuierlichen Gesamtanlage

L-Alanin	$RF_{crys} / g_{ML} \cdot g_{FK}^{-1}$	$\dot{m}_s / kg \cdot h^{-1}$
Labormaßstab	0.185	1.77
Stand-Alone-Betrieb	0.219	0.84
Gesamtanlage	0.201	1.35

Im Rahmen dessen entstand eine kontinuierliche und modulare Miniplantanlage als weitere Demonstrationsanlage zur Unterstützung der Machbarkeitsstudien.

4. Beeinflussung der Kristallform durch den Fest-Flüssig-Trennschritt²

4.1. Stand der Technik

„Weil die Kristallform [...] in einer erheblichen Anzahl verschiedener Formen von sehr kompakt bis sehr elongiert auftreten kann, ist eine simple Beschreibung, wie sie etwa für Kugeln ausreichend wäre, nicht hinreichend, um diese Vielfalt abdecken zu können.“ [98]

Bis zur Formulierung des finalen Produktes in der produzierenden Industrie durchläuft es diverse Schritte des Downstream-Processing. Dabei ist nicht alleine die Aufreinigung des Produktes Ziel dieser Verfahrensschritte, sondern auch die Einstellung der gewünschten Produkteigenschaften. Nur auf diese Weise kann das finale Produkt die Qualitätsansprüche sowohl hinsichtlich Anwendung als auch Handhabbarkeit erfüllen. Abbildung 4.1 beschreibt den verfahrenstechnischen Ablauf des Downstream-Processings bis zum finalen Produkt.

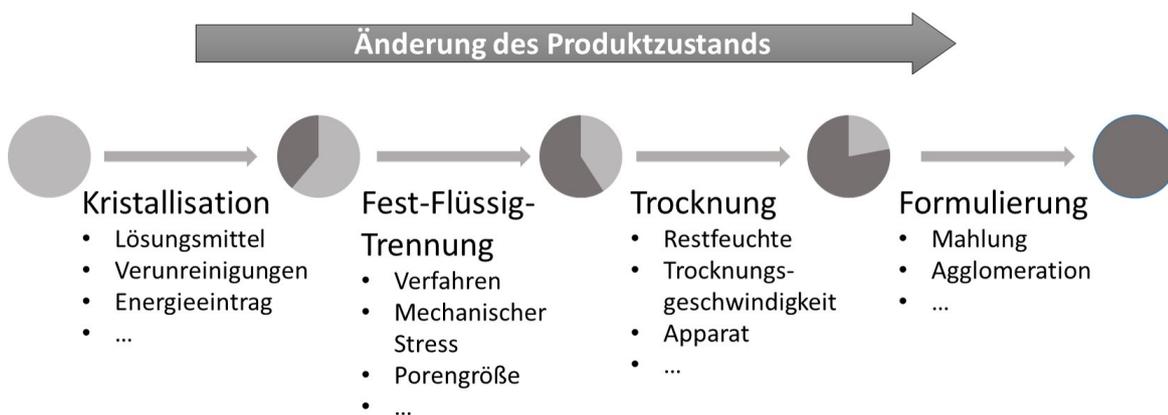


Abbildung 4.1.: Änderung des Produktzustandes kristalliner Produkte während des Downstream-Prozess, nach [8]

²Inhalte dieses Kapitels sind veröffentlicht [97] und für die vorliegende Arbeit angepasst

Dabei hat jeder Schritt einen entscheidenden Einfluss auf die Feststoffeigenschaften des Produktes. Zunächst erfolgt die Kristallisation aus der flüssigen Phase. Für die Definition der Feststoffeigenschaften ist dies der bedeutendste Schritt, da es hier zur Bildung der festen Phase und somit eines bestimmten Kristallgitters und Kristallhabitus kommt. Die Möglichkeiten der beabsichtigten oder unbeabsichtigten Beeinflussung sind hierbei vielfältig. Die Variation des Lösungsmittels und die Anwesenheit und Konzentration bestimmter Verunreinigungen sind dabei nur ein Ausschnitt der beeinflussenden Faktoren. Nichtsdestotrotz haben auch die nachfolgenden Verfahrensschritte einen deutlichen Einfluss auf die Feststoffeigenschaften. Bei der Fest-Flüssig-Trennung ergeben sich in Abhängigkeit des verwendeten Verfahrens wie Filtration oder Zentrifugation verschiedene mechanische Belastungen. Hierdurch können Bruchereignisse auftreten, die zu einer verringerten Entfeuchtung des Haufwerks bis hin zu einem Verlust der biologischen Aktivität bei pharmazeutischen Wirkstoffen führen. Auch die Porengröße des Haufwerks, bedingt durch die Kristallgrößenverteilung, bestimmt den Anteil an restlicher Mutterlauge und somit der Bildung von Kristallbrücken zwischen den Kristallen. Analog gilt dies auch für das Verfahren der Trocknung. Hier hat die Trocknungsgeschwindigkeit einen Einfluss auf die Festigkeit der sich ausbildenden Kristallbrücken. Im finalen Formulierungsschritt kann eine Beeinflussung der Partikeleigenschaften durch Mahlung oder Agglomeration erfolgen [8, 99].

Daher sind Kontrolle und gezielte Einstellung während der gesamten Prozesskette über die Prozessfunktion wichtig, um einen robusten und stabilen Ablauf zu garantieren. Das Design eines Feststoffes hinsichtlich seiner physikochemischen Eigenschaften findet in der Literatur unter der Bezeichnung *crystal engineering* Anwendung [100]. Die Tablette als verbreitetste Darreichungsform in der pharmazeutischen Industrie verdeutlicht den Bedarf nach gezielter Formulierung während des gesamten Downstream-Prozesses. Die Herstellung ist dabei sehr stark von den Produkteigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe abhängig. Bei der Tablettierung wird das zu formulierende Produkt in eine Tablettenpresse gefüllt, unter Druck kompaktiert und im Anschluss ausgeworfen. Weist das Produkt unzureichende Fließfähigkeiten auf, erfolgt die Füllung der Presse ungleichmäßig. Dies hat einerseits eine inhomogene Wirkstoffkonzentration zur Folge und andererseits die Bildung von Lufteinschlüssen, die nach Druckentspannung in einem Bruch der Tablette resultiert [101–103]. Dieser Umstand führt zu der Forderung nach kristallinen Feststoffen mit großen Einzelkristallen, um die Fließ Eigenschaften zu verbessern. Gleichzeitig existieren immer mehr Wirkstoffe, die schlechte Wasserlösungs Eigenschaften und somit auch Bioverfügbarkeit aufweisen. Hier liegt die Bestrebung in der Vergrößerung der Feststoffoberfläche, um die Auflösraten zu erhöhen, was zunächst aber eine Verschlechterung der Fließ Eigenschaften mit sich bringt. Eine Lösung hierfür stellt die gezielte Agglomeration des Wirkstoffes dar [104–107]. Somit ergeben sich einerseits eine große Oberfläche und andererseits gute Fließ Eigenschaften. Die Agglomeration kann gezielt nach der Trocknung und vor der Formulierung als weiterer Verfahrensschritt in der Prozesskette eingebaut sein. Allerdings ist die Kontrolle der Agglomeration,

bzw. die Wahl des geeigneten Verfahrens zur gezielten Einstellung der Produkteigenschaften wünschenswert [98]. Damit kann nicht nur die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes verbessert werden, sondern auch die Handhabungseigenschaften während der Prozesskette. Dies ist vor allem am Übergang zwischen den Prozessschritten relevant. Ein Beispiel ist der Transport des getrockneten Feststoffes aus dem Trockner zur Agglomeration. Bei den genannten Pulvern liegen eine geringe Fließfähigkeit und eine hohe Staubneigung vor. Dies führt zu erhöhten Sicherheitsbetrachtungen hinsichtlich Staubexplosionen und Produktverlusten.

Im Rahmen dieser Arbeit soll daher ein erster Ansatz zur Charakterisierung des Einflusses der Fest-Flüssig-Trennung auf die Agglomerateigenschaften verschiedener kristalliner Aminosäuren untersucht werden. In der Literatur finden sich bereits viele Untersuchungen zum Einfluss der Kristallisation auf die Agglomeration [108–112]. In diesem Verfahrensschritt findet die Bildung der festen Phase und somit der Grundstruktur der Kristalle statt. Dabei wurden Einflüsse wie Lösungsmiteinsatz, Betriebsbedingungen und Verunreinigungen auf die Agglomeration während der Kristallisation untersucht. Terdenge et. al [16] beschäftigte sich mit der gesamten Prozesskette von der Kristallisation über die Filtration bis zur Trocknung. Außerdem existieren Werke, die sich dem Einfluss der Trocknung und des Trocknungsverfahrens auf die Agglomeration befassen [17, 113]. Die detaillierte Betrachtung der Filtration, sowie der unterschiedlichen Filtrations- und Fest-Flüssig-Trennverfahren fand bisher wenig Beachtung in der Literatur. Auch im Hinblick zur Modularisierung gibt es bisher wenig Werke, die verschiedene Strukturen und Stoffe miteinander ins Verhältnis setzen.

Die Agglomeration ist ein Prozess der mechanischen Verfahrenstechnik, die zur Bildung von Clustern aus kolloidalen Primärpartikeln, sogenannte Agglomeraten, führt. Dabei wird der Begriff des Agglomerats und des Aggregats in der Literatur und innerhalb der verschiedenen Fachrichtungen nicht einheitlich verwendet. Daher wird an dieser Stelle die Begrifflichkeit basierend auf der entsprechenden DIN-Norm definiert. Ein Agglomerat ist ein Feststoffpartikel, das aus mehreren Primärpartikeln zusammengesetzt ist und deren Bindung auf schwachen intermolekularen Wechselwirkungen beruht [107]. Die Kontaktstellen stellen eine geringe Fläche im Vergleich zur Gesamtfläche dar und sind meist punktförmig [114]. Ein Aggregat hingegen ist ein verwachsener Verbund aus flächig aneinander gelagerten Primärteilchen, wobei die Summe der Oberflächen der Primärteilchen größer als die Oberfläche des kugeläquivalenten Aggregats ist [115]. Eine Unterscheidung zwischen Agglomerat und Aggregat ist mittels bildgebender Verfahren kaum oder nur wenig zuverlässig möglich. Diese Arbeit befasst sich mit der interdisziplinären Schnittstelle zwischen Kristallisation, Fest-Flüssig-Trennung und Agglomeration. Im Sprachgebrauch der Kristallisation sind die Begrifflichkeiten Aggregat und Agglomerat konträr zur mechanischen Verfahrenstechnik. Aufgrund dessen werden in dieser Arbeit die Begriffe Agglomerat und Aggregat synonym zueinander verwendet und als feste Verbindung zwischen Primärpartikeln

bezeichnet, deren Natur auf Annahmen basiert. Grundsätzlich existieren verschiedene Bindungsmöglichkeiten zwischen Primärpartikeln, wie van-der-Waals'sche Anziehung, Elektrostatik oder Flüssigkeitsbrücken. Für die Agglomeration in der betrachteten Prozesskette sind hauptsächlich zwei Wirkmechanismen relevant. Zum einen die Van-der-Waals'sche Anziehung bei engem Partikelkontakt und geringer Partikelgröße, sowie Feststoffbrücken, die durch Kristallisieren von gelöstem Material in den aus Mutterlauge bestehenden Flüssigkeitsbrücken entstehen [68].

Um überhaupt eine Aussage über den Agglomerationsprozess machen zu können, wird ein Verfahren benötigt, um Agglomerate zu identifizieren und quantifizieren. Zur Charakterisierung eines Partikelkollektivs wird in der Regel eine Analyse der Größenverteilung eingesetzt [8, 116]. Dadurch lassen sich Änderungen in der Größenverteilung über die gesamte Prozesskette erkennen. Bei Lindenberget al [117] erfolgt die Quantifizierung der Agglomeration während der Kristallisation anhand der Differenz zwischen der über die Wachstumsgeschwindigkeit vorhergesagten Partikelgrößenverteilung zur tatsächlichen Partikelgrößenverteilung. In der Kristallographie sind bildgebende Verfahren ein häufig eingesetztes Analysetool [118]. Daher bietet sich dessen Nutzung auch für eine direkte Bestimmung des Agglomeratanteils an. Ziel ist der Erhalt von Informationen über das Maß an Agglomeraten, sowie deren Größe im Vergleich zur Gesamtzahl an Partikeln anhand von Bildaufnahmen der kristallinen Partikel. Als Methode bietet sich die automatisierte Bildauswertung an, da manuelle Verfahren einen zu großen Zeit- und Kostenaufwand verursachen. Für die automatisierte Bildauswertung ist die automatische Einteilung eines Partikels in die Gruppe des Einzelkristalls oder Agglomerats erforderlich. Diese Einteilung wird Klassifikation genannt. Der Grundgedanke besteht in einem Datensatz, der bestimmte Eingangswerte aufweist. Bei bildgebenden Verfahren handelt es sich dabei um Deskriptoren, z.B. zur Beschreibung der geometrischen Eigenschaften. Diesen Eingangswerten können über einen Klassifikator, der einen funktionellen Zusammenhang zwischen Eingangs- und Ausgangsgrößen definiert, Ausgangswerten zugeordnet werden. Der Klassifikator trifft somit die Entscheidung in welche Gruppe die Einteilung erfolgt. Dessen Bewertungsalgorithmus wird anhand eines Trainingsdatensatzes konditioniert, in welchem Eingangswerte und die zugehörigen Ausgangswerte bereits bekannt sind [119]. Bei Alander et. al [109] wurde die Hauptkomponentenanalyse eingesetzt, um die Relevanz verschiedener Deskriptoren für die Klassifikation zu bewerten. Eine Weiterentwicklung führte zur Nutzung von multivariaten Datenanalysen, wie die Diskriminanzanalyse [15, 17, 110], und schließlich zu maschinellen Lernverfahren, wie die Support vector machine [112] oder neuronale Netze [18]. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die in dieser Arbeit eingesetzten Verfahren zur Klassifikation von Partikeln dargestellt. Für weitere Details sei an dieser Stelle auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen.

4.2. Verfahren der automatisierten Bildauswertung

Die *Hauptkomponentenanalyse* ist ein Verfahren der multivariaten Datenanalyse, die vor der eigentlichen Klassifikation zum Einsatz kommt. Bei Problemstellungen, die einen großen Datensatz mit sich bringen, ist dessen Reduktion nötig. Am Beispiel der Bildanalyse von kristallinen Systemen lässt sich dies verdeutlichen. Die Beschreibung jedes mit bildgebenden Verfahren erfassten Kristalls ist anhand verschiedener Deskriptoren möglich. Dabei kann es sich um Größen- oder auch geometrische Eigenschaften handeln. Allerdings korrelieren auch einige Deskriptoren miteinander, sodass diese in Form einer Hauptkomponente zusammengefasst werden. Dadurch sind eine Anzahlreduktion der Deskriptoren und eine zuverlässige Klassifikation möglich. Die Hauptkomponenten sollen sich in ihrer Beschreibungsgrundlage möglichst stark voneinander unterscheiden, um eine gute Abgrenzung zu erhalten. Im Folgenden ist die grundlegende Vorgehensweise bei der Durchführung der Hauptkomponentenanalyse dargestellt. Für eine detaillierte mathematische Betrachtung sei an dieser Stelle auf die entsprechende Literatur verwiesen.

In einem ersten Schritt erfolgen die Variablenauswahl und die Aufstellung der Korrelationsmatrix. Die Korrelationsrechnung wird dabei immer zwischen zwei Variablen aufgestellt. Um verschiedene Variablen miteinander vergleichen zu können, werden diese in der Regel normiert. Im zweiten Schritt findet die Bestimmung der Hauptkomponenten statt. Hierbei liegt die Annahme zugrunde, dass sich jede Variable als Linearkombination aus Hauptkomponente und einer Gewichtung, der sogenannten Faktorladung, darstellen lässt. Die Faktorladung gibt dabei eine Information über den Anteil der Hauptkomponente an der Variable wieder. Aus diesem Zusammenhang resultiert eine Matrix, welche sowohl Ladungen als auch die Hauptkomponenten beinhaltet. Die Lösung dieser Matrixgleichung sind die Eigenvektoren der Korrelationsmatrix, welche auch gleichzeitig die Hauptkomponenten beinhalten. Im Anschluss erfolgt die Interpretation der über die Hauptkomponentenanalyse resultierenden Zusammenhänge. [120, 121]

Wie die Hauptkomponentenanalyse ist auch die *Diskriminanzanalyse* (DFA) streng genommen kein Verfahren des maschinellen Lernens, sondern der multivariaten Datenanalyse. Es handelt sich dabei um ein strukturprüfendes Verfahren, welches Unterschiede zwischen den Variablen prüft, um eine Differenzierung zwischen den Gruppen treffen zu können. Über die Diskriminanzanalyse kann eine Prognose über die Gruppenzugehörigkeit eines unbekanntes Objektes anhand dessen Eingangswerten erfolgen. Die Durchführung der Methode lässt sich in sechs aufeinanderfolgende Schritte einteilen. Zunächst ist die Bestimmung der Anzahl an Gruppen notwendig, in welche die neuen Objekte eingeordnet werden. In diesem konkreten Anwendungsfall sind das zwei Gruppen,

die Agglomerate und die Einzelkristalle. Die Eingangswerte bestehen aus bestimmten Deskriptoren. Anhand der Anzahl an Deskriptoren lässt sich die allgemeine Form der Diskriminanzfunktion zu

$$DF = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_0 \quad (4.1)$$

aufstellen. Hierbei ist b_j der Diskriminanzkoeffizient der Variable j und x_j die Merkmalsvariable, bzw. der Deskriptor. Der Diskriminanzkoeffizient kann als Gewichtung der Merkmalsvariable interpretiert werden. Die Diskriminanzvariable DF resultiert aus der Linearkombination der Gewichtung und des Deskriptorenwert und beschreibt somit die Eigenschaften des Partikels. Die allgemeine Form der Diskriminanzfunktion wird im Anschluss auf die Problemstellung angepasst. Hierzu liegt ein Trainingsdatensatz vor, welcher aus manuell klassifizierten Objekten besteht. Dabei sind die Eingangswerte jedes Objektes mit der korrekten Zuordnung in die beiden Gruppen verknüpft. Für jedes Objekt des Trainingsdatensatz ist somit eine Diskriminanzvariable bestimmbar. Aufgrund der bekannten Gruppenzugehörigkeiten ergeben sich Diskriminanzvariablen, die der Gruppe Einzelkristall und Diskriminanzvariablen, die der Gruppe Agglomerat zugeordnet sind. Der Schwerpunkt der jeweiligen Gruppen \overline{DF}_g ist über die Diskriminanzvariablen definiert als

$$\overline{DF}_g = \frac{1}{I_g} \cdot \sum_{i=1}^{I_g} DF_{g,i} \quad (4.2)$$

Im einfachen Fall von zwei Gruppen resultiert somit die Entscheidung, welcher Gruppe ein Objekt zugehörig ist, aus der Distanz der Diskriminanzvariable des zu beurteilenden Objektes zum Schwerpunkt. Die Beurteilung der Diskriminanzanalyse erfolgt über verschiedene bewertende Parameter. Wilks-Lambda gibt die Streuung der Diskriminanzvariablen um den Schwerpunkt wieder. Der Wert variiert zwischen 0 und 1, wobei kleine Werte für eine geringe Streuung und damit eine gute Vorhersagbarkeit stehen. Weiterhin geben die gesamte Treffergenauigkeit PI_{ges} , sowie die Treffergenauigkeit innerhalb der Gruppen PI_{Agglo} und PI_{Single} Auskunft über die Anwendbarkeit des Verfahrens. Dabei erfolgt die Gegenüberstellung der korrekt klassifizierten Objekte zu den manuell klassifizierten Objekten. Desweiteren findet die Kreuzvalidierung Anwendung. Der Trainingsdatensatz wird hierzu in z Teile unterteilt. Das Training erfolgt z -mal mit $z-1$ Teilen und die Validierung anhand des übrigen Teils [119, 120, 122]. Die Vorteile der Diskriminanzanalyse ist die gute Nachvollziehbarkeit und Einfachheit des Verfahrens. Aber auch Nachteile wie die Überanpassung an die Daten des Trainingsatzes ergeben sich. Dabei ist die Anpassung so individuell, dass auch statistische Schwankungen in den Eingangsdaten fälschlicherweise als funktioneller Zusammenhang erkannt werden. [121]

Die *Support-Vector-Machine* (SVM) ist ein Verfahren des maschinellen Lernens. Das Ziel ist ebenfalls die Bestimmung einer optimalen Grenze zwischen den beiden zu trennenden Gruppen. Die

Grundlage ist die Definition einer Trennebene zwischen den beiden Klassen. Diese ist durch Stützvektoren, welche die Ebene aufspannen, festgelegt. Die Stützvektoren wiederum sind definiert durch die Deskriptoren der jeweiligen Gruppen. Das Besondere in diesem Fall ist, dass die Deskriptoren, die am nächsten zur jeweils anderen Gruppe liegen, die Stützvektoren definieren. Die optimale Grenzlinie liegt dann genau dazwischen. Im Idealfall handelt es sich bei dieser Grenzlinie um eine Gerade. Dadurch wird die Trennung zwischen den Gruppen eindeutig und einfach. Allerdings ist dies in der Regel nicht der Fall. Meist handelt es sich um eine gekrümmte Grenzlinie. Eine solche nicht-lineare Grenzlinie mathematisch zu beschreiben ist meist sehr aufwendig und rechenintensiv. Daher verwendet das Support-Vektor-Verfahren einen mathematischen Trick, um die Darstellung zu erleichtern. Dabei handelte es sich um den sogenannten Kernel-Trick. Das Problem wird dabei in einen höherdimensionalen Raum projiziert, in dem die gekrümmte Linie als Gerade darstellbar ist [121]. Auf Basis der Vor- und Nachteile beider Verfahren ist die Prüfung beider Verfahren für die Eignung zur automatisierten Bildauswertung relevant.

4.3. Material und Methoden

4.3.1. Kristallisation

Zur Untersuchung des Einflusses der Fest-Flüssig-Trennung auf die Agglomeration von kristallinen Systemen kamen zwei unterschiedliche Kristallsysteme zum Einsatz. Die bereits in Kapitel 3 betrachteten Aminosäuren β -L-Glutaminsäure und L-Alanin. Die Herstellung der Kristallsuspension erfolgte analog zu Kapitel 3.2.1 anhand zweier unterschiedlicher Methoden. Die Dispergierung von kommerziell erworbenen Kristallen in gesättigter Lösung erfolgte bei β -L-Glutaminsäure (β -Glu I), während bei L-Alanin (Ala II) eine Kühlungskristallisation durchgeführt wurde. Die Feststoffkonzentration der dispergierten Suspensionen beträgt 10 %. Aufgrund der geringen resultierenden Feststoffkonzentration erfolgte bei Ala II im Weiteren eine Konzentrierung der Kristallsuspension durch Sedimentation von L-Alanin. Nach diesem Vorgang ergab sich eine Feststoffkonzentration von 25 %.

4.3.2. Filtration

Zur Untersuchung der Filtration kamen drei unterschiedliche Verfahren zur Erzeugung des treibenden Potentials zum Einsatz. Einerseits wurde die Vakuumfiltration betrachtet. Als Versuchsapparate dienten eine Standard-Laborvakuumfilter der Firma Sartorius AG mit einer Filterfläche von 17 cm²

und eine in Abbildung 4.2 dargestellte Eigenkonstruktion. Die Aufbauten unterscheiden sich in ihrer Funktionalität nicht, sodass sie äquivalente Ergebnisse liefern.

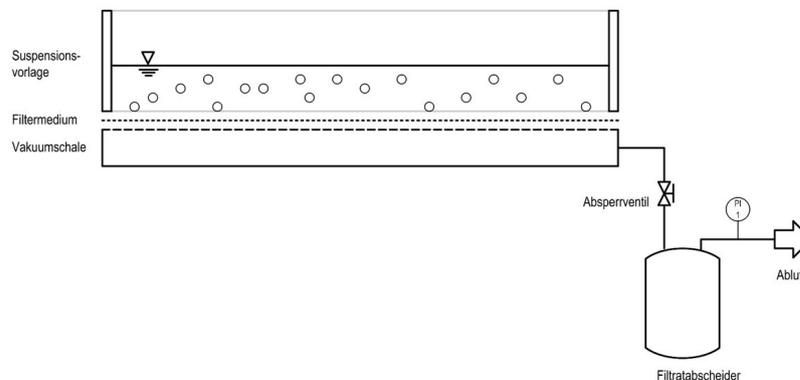


Abbildung 4.2.: Vakuumeinrichtung zur Filtration der Kristallsuspension

Die Grundfläche ist dabei quadratisch mit einer Filterfläche von 43 cm^2 . Der durch die Vakuumpumpe erzeugte Unterdruck ergibt sich ebenfalls zu $0.8 \times 10^5 \text{ Pa}$. Die zweite dargestellte Apparatur eignet sich aufgrund der größeren Oberfläche besser für Waschversuche, da die Waschflüssigkeit gleichmäßiger auf die Kuchenoberfläche aufgetragen werden kann. An die Kuchenbildung schloss sich daher die Aufgabe von Waschflüssigkeit mit einer anschließenden Entfeuchtung von 20 s an. Die Probenahme des feuchten Filterkuchens für die mikroskopische Untersuchung mit anschließender Bildauswertung fand jeweils in der Mitte der Apparaturen und über die gesamte Filterkuchenhöhe statt, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Als weiteres Filtrationsverfahren ist die Druckfiltration von Interesse. Während die Vakuumfiltration eine Abbildung von kontinuierlichen Vakuumfiltrationsapparaten (z.B. Vakuumbandfilter) darstellt, bildet die Druckfiltration Apparate wie eine Filterpresse ab. Diese Betrachtung fand anhand einer Kompressions-Permeabilitätszelle statt, in welcher die Suspension im Kuchenbildungsring von oben mit einem pneumatischen Presskolben beaufschlagt ist und das Filtrat durch das an der Unterseite befindliche Filtermedium presst. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Apparatur ist der Literatur zu entnehmen [123]. Ein deutlicher Unterschied zur Vakuumfiltration ist in diesem Fall die vollständige Sättigung des Haufwerks nach Beendigung der Filtration. Der Entfeuchtungsmechanismus basiert bei dieser Art der Filtration auf dem Auspressen, wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben. Es resultiert zwar die Reduktion der Restfeuchte, aber das Porensystem des Filterkuchens bleibt mit Mutterlauge gesättigt. Dies hat einen entscheidenden Einfluss auf die Bildung von Agglomeraten. Die Druckfiltration erfolgte bei Pressdrücken zwischen $1 \times 10^5 \text{ Pa}$ und $10 \times 10^5 \text{ Pa}$. Dies ist ein weiterer entscheidender Unterschied zur Vakuumfiltration, bei welcher aufgrund des Dampfdruckes von Wasser ein maximaler Unterdruck von $0.8 \times 10^5 \text{ Pa}$ realisierbar

ist. Zusätzlich wurden analog zu Kapitel 3.2.4 Versuche mit einer Standard-Labordrucknutsche durchgeführt, um den Einfluss der Untersättigung zu charakterisieren, welcher im Vergleich zur Vakuumfiltration nicht aus einem Unterdruck, sondern einem Überdruck an der Oberfläche des Kuchens resultiert. Als Druckdifferenz liegen als Vergleich zu den Vakuumversuchen 3×10^5 Pa an. Die Analyse des Filterkuchens erfolgte analog zur Vakuumfiltration.

Eine weitere Möglichkeit zur Erzeugung des treibenden Druckgefälles bildet die Zentrifugalbeschleunigung während der Filtration, die sogenannte filtrierende Zentrifugation. Hierfür wurden filtrierende Zentrifugeneinsätze (Costar[®] Spin-X) für Standard-Labor-Reaktionsgefäße verwendet. Nach dem Einfüllen der Kristallsuspension erfolgte die Zentrifugation in einer Tischzentrifuge (Eppendorf 5430) bei verschiedenen Drehzahlen. Von besonderem Interesse ist dabei analog zur Druckfiltration der Einfluss von relativen Beschleunigungen zwischen $100 \times g$ und $10.000 \times g$.

4.3.3. Bilderfassung und -analyse

Nach der Durchführung der betrachteten Verfahrensschritte folgt die Analyse der Proben. Hierzu wird zunächst der Filterkuchen in gesättigter Lösung resuspendiert. Direkt nach der Filtration erfolgt dies manuell durch vorsichtiges händisches Resuspendieren in einem Reaktionsgefäß. Bei der getrockneten Probe ist die Resuspendierung schwieriger durchzuführen, da die Kristalle einen festen Kuchen bilden. Durch eine zu starke mechanische Belastung könnte die Zerstörung der Agglomerate resultieren. Daher erfolgt die Resuspendierung des trockenen Filterkuchens in gesättigter Lösung für eine Stunde im Rotator. Die Bilderfassung der suspendierten Kristalle findet mit einem Leitz Licht-Mikroskop im Durchlichtmodus mit Hilfe der Motic Plus Software statt. An dieser Stelle sei auf die Problematik der statistisch ausreichenden Anzahl an Partikeln für signifikante Aussagen verwiesen. In der Literatur werden hierfür Anzahlen von 10^3 bis 10^5 vorgeschlagen [112]. Gleichzeitig empfiehlt Merkus [124] die Partikelanzahl an die Reproduzierbarkeit der Messung anzupassen. Auf Basis von Vorversuchen ergibt sich die Anzahl an Kristallen zwischen 2500 und 5000.

Die Bildaufnahme resultiert in einem Farbbild wie in Abbildung 4.3(a) dargestellt. Für eine zielführende Bildauswertung sind zusätzliche bildoptimierende Schritte notwendig. Zunächst erfolgen Kontrast- und Helligkeitsanpassungen, sowie eine Graustufenkonvertierung. Wie in Abbildung 4.3(b) deutlich erkennbar ist, ist die Hintergrundbeleuchtung nicht homogen und es liegen Artefakte vor. Daher wird der Hintergrund mit Hilfe des Rolling-Ball-Algorithmus normalisiert. Gleichzeitig erfolgt eine Unschärfmaskierung, um die Partikelumrisse, die essentiell für die weitere Auswertung sind, kontrastreich darzustellen (Abbildung 4.3 (c)). Im Anschluss erfolgt die Binärisierung (siehe Abbildung 4.3(d)), also die Umwandlung des Graustufenbildes

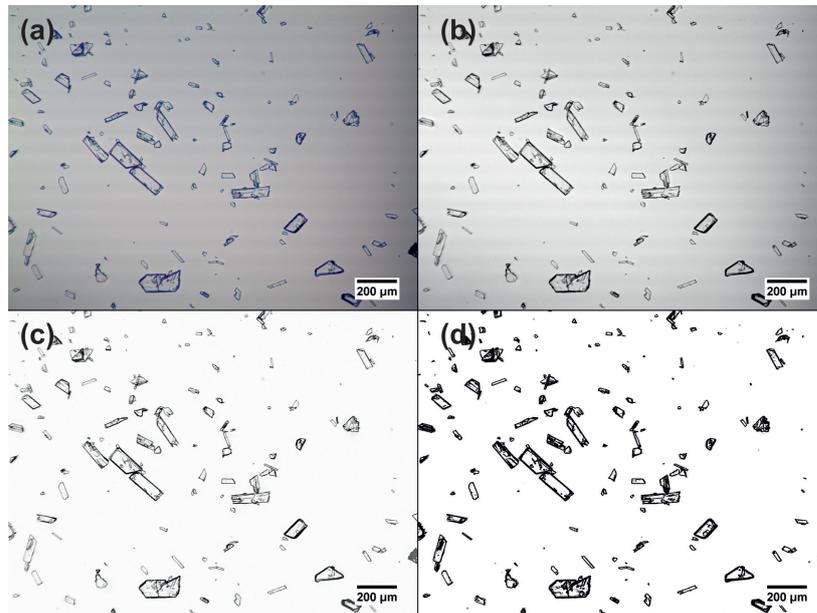


Abbildung 4.3.: Mikroskopische Aufnahmen einer β -L-Glutaminsäure-Kristallsuspension nach verschiedenen Bildbearbeitungsschritten: (a) Originalbild, (b) Kontrast- und Helligkeitskorrektur, (c) Unschärfmaskierung und (d) Binärisierung

in ein Schwarz-Weiß-Bild. Hierbei wird das Schwellwertverfahren verwendet. Ein bestimmter Grauschwellenwert definiert den Unterschied, ob es sich um einen schwarzen oder weißen Pixel handelt. Der Schwellenwert wird dabei automatisiert über den Yen-Algorithmus (L-Glutaminsäure) oder den Huang-Algorithmus (L-Alanin) bestimmt. Die beschriebenen Bildbearbeitungsschritte erfolgten mit der OpenSource-Software ImageJ. Eine Beschreibung der Algorithmen zur Bestimmung des Schwellenwertes ist in der Literatur [125, 126] zu finden. An die Bildbearbeitung schließt sich die Bildauswertung und die Bestimmung der Deskriptoren mittels ImageJ an.

In den Deskriptoren spiegeln sich die verschiedenen Eigenschaften der Kristalle wider. Dabei handelt es sich sowohl um Deskriptoren, welche die Partikelgröße beschreiben, sowie um geometrische Abmessungen, die den Partikelumriss ins Verhältnis setzen. Zudem werden hier auch Eigenschaften wie Grauwerte der Partikel in die Betrachtung einbezogen. Eine Zusammenstellung der Deskriptoren ist in Tabelle 4.1 zu finden. Bevor im nächsten Schritt die Klassifikation der Partikel anhand der Deskriptoren stattfinden kann, muss der Klassifikator selbst bestimmt werden. Dies erfolgt über einen Trainingsdatensatz, der aus manuell bearbeiteten und durch einen Experten händisch in die entsprechenden Gruppen zugeordneten Kristallen, besteht. Die Entscheidung des Experten über die Einordnung eines Partikels ist mit einer gewissen Subjektivität behaftet. Diesem Thema widmete sich bereits [112]. Als Ergebnis konnte hier präsentiert werden, dass der Einfluss verschiedener Experten und somit unterschiedlicher subjektiver Eindrücke, lediglich einen

Tabelle 4.1.: Deskriptoren und deren Beschreibung zur Klassifikation

Deskriptor x_i	Symbol	Einheit	Beschreibung
Projektionsfläche	A	μm^2	Fläche, die durch den Partikelrand aufgespannt wird
Konvexe Hülle	A_{convex}	μm^2	Fläche, die durch Ausspannen eines konvexen Polygons um den Partikelrand entsteht
Partikelumfang	P	μm	Länge des äußersten Partikelumriss
Projektionsflächenäquivalenter Durchmesser	x_A	μm	$x_A = \sqrt{\frac{4 \cdot A}{\pi}}$
Feretdurchmesser	$x_{F,min} \ x_{F,max}$	μm	Minimale und Maximale Strecke zwischen zwei am Partikelumriss anliegenden Tangenten
Ellipsenachse	L, B	μm	Haupt- und Nebenachse der bestpassenden Ellipse, welche orthogonal zueinander stehen
Elongation	$elong$	-	$elong = \frac{x_{F,max}}{x_{F,min}}$
Circularity	$circ$	-	$circ = \frac{4 \cdot \pi \cdot A}{p^2}$
Solidity	sol	-	$sol = \frac{A}{A_{convex}}$
Area Ratio	$area_{ratio}$	-	$area_{ratio} = \frac{L}{B}$
Roundness	$round$	-	$round = \frac{4 \cdot A}{\pi \cdot L^2}$
Wadell-Spärizität	Ψ_{Wa}	-	$\Psi_{Wa} = \left(\frac{\sqrt[3]{4 \cdot B \cdot L \cdot (B + L)}}{x_A} \right)^2$
Graustufen-Mittelwert	$gray_{mean}$	-	Summe der Grauwerte aller zum Partikel gehörenden Pixel dividiert durch die Pixelanzahl
Standardabweichung der Grauwerte	$gray_{SD}$	-	Standardabweichung vom Graustufen-Mittelwert
Area fraction	$area_{fract}$	-	Anteil der Projektionsfläche, der nach der Binärisierung des Bildes nicht schwarz ist

Unterschied im Agglomerationsgrad von 5 % entstand. Daher wird der Einfluss auf die Ergebnisse der Partikelcharakterisierung als vernachlässigbar eingeschätzt. Anhand des Trainingsatzes erfolgte die Durchführung einer Hauptkomponentenanalyse mit anschließender Diskriminanz- und Support-Vektor-Machine-Analyse. Die Zusammensetzung der Trainingsdatensätze für die beiden Kristallsysteme ist Tabelle 4.2 zu entnehmen. Die Anzahl an betrachteten Kristallen in den Gruppen Agglomerate und Einzelkristalle ist dabei ausgewogen.

Die Anzahl an Partikeln entspricht den in der Literatur für ähnliche Fälle verwendeten Partikelzahlen [15]. Die Hauptkomponentenanalyse zur Bestimmung der relevanten und unkorrelierten Hauptkomponenten wurde mit der Software IBM SPSS Statistics durchgeführt. Das Kaiser-Meyer-Olkin-Kriterium diente zur Eignungsprüfung des Trainingsdatensatz und ist der Statistik entnommen. Die ermittelten Hauptkomponenten beinhalten verschiedene Deskriptoren, die miteinander korreliert sind. Aufgrund der geringen Anzahl an Deskriptoren ist die Nutzung der Hauptkomponenten für die weiteren Analysen nicht zielführend. Vielmehr ist der Einsatz einer evolutionären

Tabelle 4.2.: Zusammensetzung der Trainingsdatensätze für die betrachteten Kristallsysteme

	β -L-Glutaminsäure	L-Alanin
Einzelkristalle	561	500
Agglomerate	537	500
Gesamt	1098	1000

Methode, die einzelne Deskriptoren aus den verschiedenen Hauptkomponenten miteinander kombiniert, vielversprechend. Auf diese Weise wird im Anschluss der am besten geeignete Klassifikator ausgewählt. Die Kriterien zu dessen Wahl sind Tabelle 4.3 zu entnehmen.

Tabelle 4.3.: Kriterien zur Wahl des am besten geeigneten Klassifikators

Anforderungsmerkmal	Kriterium
Hohe Treffergenauigkeit des Trainingsatzes	$PI_{ges} > 92 \%$
Ausgewogene Treffergenauigkeit des Trainingsatzes zwischen Einzelkristallen und Agglomeraten	$PI_{Single} > 90 \%$ $PI_{Agglo} > 90 \%$
Hohe Treffergenauigkeit des Validierungssatzes	$PI_{Val,ges} > 88 \%$
Hohe Treffergenauigkeit des Validierungssatzes in allen Größenbereichen	$Min AgD_{manuell} - AgD_{automatisiert} $

Dabei ist zusätzlich zum Trainingsdatensatz ein Validierungssatz notwendig, der analog zum Trainingsdatensatz generiert wird. Bei der Auswahl des Klassifikators ist nicht nur die gesamte Treffergenauigkeit wichtig, sondern auch die Zuordnung in die einzelnen Gruppen. Die Ermittlung des Klassifikators erfolgt im Anschluss mittels Diskriminanzanalyse (IBM SPSS Statistic) und die Support-Vektor-Machine (MatLab mit Classification Learner). Bei der Diskriminanzanalyse wurde aufgrund der unzureichenden Trennschärfe eine Gewichtung der Trainingsdaten durchgeführt. Partikel, deren Diskriminanzwert sich im Unsicherheitsbereich von $DF \pm 0.5$ befindet, werden einfach in der Betrachtung berücksichtigt, während Werte außerhalb dieses Bereiches mit einem Gewichtungsfaktor GF beaufschlagt sind. Nach Auffinden des geeigneten Klassifikators ist es möglich unbekannte Proben nach ihrer Verteilung an Agglomeraten und Einzelkristallen zu bewerten. Anhand der Daten erfolgt die Erstellung des Agglomerationsgrads AgD_j über das Anzahlverhältnis von Agglomeraten zu Gesamtpartikeln $n_{ges,j}$ der Partikelfraktion j

$$AgD_j = \frac{n_{Agglo,j}}{n_{ges,j}}. \quad (4.3)$$

Analog ergibt sich die Agglomerationsgradverteilung als Maß für den Anteil an Agglomeraten in einem Größenbereich bezogen auf die Gesamtanzahl an Kristallen zu

$$AgD = \sum_{j=1}^n \frac{n_{Agglo,j}}{n_{ges}}. \quad (4.4)$$

4.4. Ergebnisse

4.4.1. Trainingsdatensatz und Klassifikatorauswahl

Die Trainingsdatensätze basieren auf der manuellen Einteilung von Kristallen der β -L-Glutaminsäure und des L-Alanins in die Gruppen Einzelkristall und Agglomerat. Ein optischer Eindruck der kristallinen Systeme, sowie deren Gruppierung ist Abbildung 4.4 zu entnehmen.

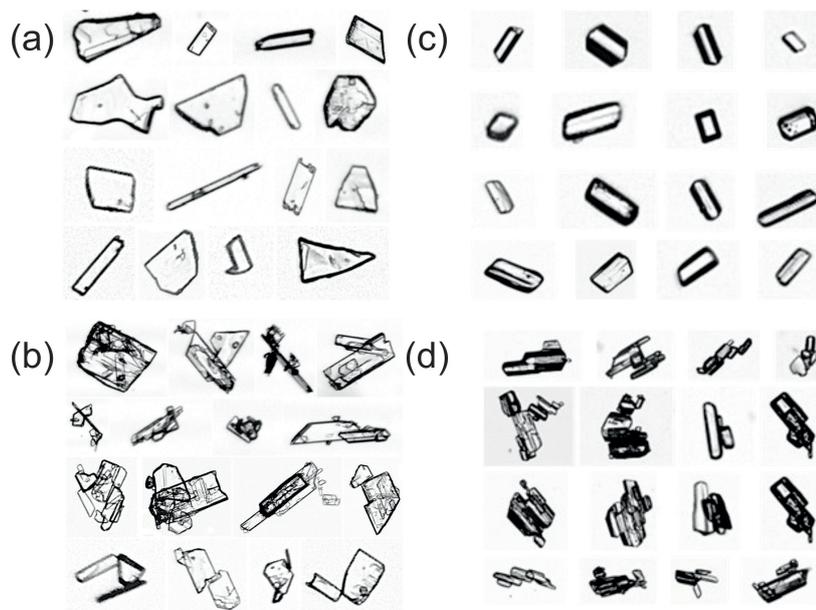


Abbildung 4.4.: Einteilung der Kristalle in die Gruppen Einzelkristall (a) β -L-Glutaminsäure, (c) L-Alanin und Agglomerat (b) β -L-Glutaminsäure, (d) L-Alanin

Abbildungen 4.4 (a) und (c) stellen die Einzelkristalle der jeweiligen Aminosäure dar. Die morphologischen Strukturen der Kristallsysteme unterscheiden sich deutlich. Die Einzelkristalle der β -L-Glutaminsäure (Abbildung 4.4 (a)) haben eine plättchenförmige Struktur mit scharfen und deutlichen Kanten bei gleichzeitig großer Ausprägungsvielfalt. So liegen sowohl stark elongierte

oder nadelförmige Kristalle, als auch zirkuläre Kristalle vor. Abbildung 4.4 (c) zeigt die isometrischen Einzelkristalle des L-Alanins. Wie bereits in Kapitel 3.2.1 dargestellt, handelt es sich bei L-Alanin um ein System, das reguläre rechteckige Strukturen mit orthorhombischem Kristallgitter ausbildet. Anhand dieser Aufnahmen kann eine erste Prognose zur Qualität des Klassifikators getroffen werden. Während die Kristalle des L-Alanins aufgrund ihrer Regelmäßigkeit gut als Einzelkristall zuzuordnen sind, erfordert die Einteilung der β -L-Glutaminsäurekristalle weitere Deskriptoren. Darin liegt auch der Unterschied in der Kristallanzahl der Trainingsdatensätze (siehe Tabelle 4.2) begründet.

Für β -L-Glutaminsäure wird ein größerer Datensatz gewählt, um deren Ausprägungsvielfalt zu adressieren. Die Abbildungen 4.4 (b) und (d) zeigen die agglomerierten Formen der kristallinen Einzelkristalle. Auch hier ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen den Systemen. β -L-Glutaminsäure-Agglomerate weisen analog zu den Einzelkristallen eine deutliche Varianz ihrer Ausprägung auf. An dieser Stelle wird auch klar, warum eine Unterscheidung zwischen Aggregaten und Agglomeraten nicht eindeutig erfolgen kann. Aufgrund der plättchenförmigen Struktur ist eine gesicherte Aussage über die Art der Bindung zwischen den Primärkristallen, ob feste Kristallbrücke oder lose intermolekulare Wechselwirkung, nicht möglich. In den weiteren Ergebnissen wird aber davon ausgegangen, dass es sich um Kristallbrücken, also streng genommen um Aggregate, handelt, da die Suspensionen vor der Bilderfassung dispergiert und damit die meisten schwachen Wechselwirkungen gelöst vorliegen.

4.4.2. Klassifikatorwahl

Für die Kristallsysteme β -L-Glutaminsäure und L-Alanin sind die Ergebnisse der Hauptkomponentenanalyse in Tabelle A.4 und A.5 dargestellt. Die Trainingsdatensätze eignen sich nach dem Kaiser-Meyer-Olkin-Kriterium mittelmäßig bis gut für die Klassifikation. Dabei ergeben sich für die β -L-Glutaminsäure vier Hauptkomponenten. Hauptkomponente 1 wird als Ausdehnungsfaktor bezeichnet, da hierauf die Deskriptoren *elongation*, *Wadell-Sphärizität*, *Area-Ratio* und *Roundness* laden. Diese Deskriptoren setzen Längen- und Breitenverhältnisse der Kristalle ins Verhältnis. Die Hauptkomponente 2 wird als Größenfaktor bezeichnet und beinhaltet die Deskriptoren *Projektionsflächenbezogener Partikeldurchmesser* und *Partikelumfang*, die im direkten Zusammenhang zur Partikelgröße stehen. Die dritte Hauptkomponente ist der Formfaktor. Hierauf laden die *solidity*, die *circularity* und die *area fraction*. Die letzte Hauptkomponente ist der Intensitätsfaktor, der *Graustufenmittelwert*, die *Graustufenstandardabweichung* und erneut die *area-fraction* adressiert.

Im Vergleich ergeben sich für L-Alanin nur 3 Hauptkomponenten. Äquivalent zu β -L-Glutaminsäure werden der Ausdehnungsfaktor und der Intensitätsfaktor definiert. Allerdings korrelieren bei L-Alanin auch die Form- und Größenfaktoren miteinander, sodass die Hauptkomponente als

Größen- und Formfaktor bezeichnet wird, auf die sowohl der *Durchmesser*, der *Projektionsflächenbezogener Durchmesser*, die *Solidity* und die *Circularity* laden. Diese Korrelation lässt sich durch die isometrische Gestalt der L-Alanin-Kristalle erklären. Somit hängen Form und Größe eines Kristalls direkt miteinander zusammen. Die Bestimmung des am besten geeigneten Klassifikators für jedes Partikelsystem erfolgte durch Variation der Deskriptoren, sowie deren Anzahl und des angewendeten Verfahrens.

Tabelle 4.4.: Auswahl potentieller Klassifikatoren für das β -L-Glutaminsäure-Kristallsystem

	DFA										SVM	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2
x_A	x	x	x	x	x	x	X	x	x		x	x
$area_{fract}$	x	x	x		x	x		x	x	x	x	x
$elong$				x	x	x	x	x		x		x
sol		x	x	x	x	x	x		x	x	x	x
$gray_{mean}$							x	x				x
$gray_{SD}$	x	x	x	x				x	x	x	x	x
$round$	x											x
$circ$	x	x			x			x				x
$area_{ratio}$		x	x	x				x				x
P								x				x
Ψ_{Wa}								x				x
Deskriptorenanzahl	5	6	5	5	5	4	4	9	4	4	4	11
$PI_{Single} / \%$	94.80	96.40	96.80	96.80	97.90	98.80	97.10	96.60	95.90	89.80	96.10	96.10
$PI_{Agglo} / \%$	88.80	88.80	88.30	83.60	85.80	84.00	86.00	91.20	88.50	93.30	94.20	94.60
$PI_{ges} / \%$	91.90	92.70	92.60	90.30	92.00	91.50	91.70	94.00	92.30	86.60	95.20	95.40
$PI_{val,ges} / \%$	-	-	94.29	-	-	-	-	89.21	83.17	-	88.73	91.75
$\Delta AgD / -$ $\min AgD_{manuell} - AgD_{automatisiert} $	-	-	-	-	-	-	-	0.083	-	-	0.049	0.035

In Tabelle 4.4 sind zwölf potentielle Klassifikatoren für das Kristallsystem β -L-Glutaminsäure dargestellt. Basierend auf den Kriterien aus Tabelle 4.3 ergeben sich daraus drei Klassifikatoren, die als gut für die Klassifikationsaufgabe erachtet werden. Eine DFA-Variante mit 9 Deskriptoren (9 Deskriptoren + $GF = 1.5$) und zwei SVM-Klassifikatoren mit jeweils 4 oder 11 Deskriptoren als Basis. Ein Vergleich zwischen manueller und automatisierter Klassifikation ist in Abbildung 4.5 (a) dargestellt. Alle drei Varianten geben den grundsätzlichen Verlauf des Agglomerationsgrads wieder. Unterschiede finden sich hauptsächlich im Bereich geringer Partikelgrößen. In diesem Größenbereich sind optische Aufnahmen aufgrund der Auflösungsgrenze des Mikroskops

mit einem größeren Unsicherheitsfaktor behaftet. Unschärfen der Partikelkanten treten häufiger auf und führen zu einer fehlerbehafteten Zuordnung in die Gruppen. Die Differenz des Agglomerationsgrades

$$\Delta \text{AgD} = |\text{AgD}_{j,\text{manuell}} - \text{AgD}_{j,\text{automatisiert}}| \quad (4.5)$$

zwischen der manuellen und der automatisierten Klassifikation ist in Abbildung 4.5 (b) für jede Partikelgröße im Detail dargestellt. Grundsätzlich ist eine geringe Differenz für die untersuchten Systeme ersichtlich. Um eine Entscheidung treffen zu können, welcher der am besten geeignete Klassifikator ist, wird die betragsmäßige Summe der Abweichungen zwischen automatisierter und manueller Klassifikation für jeden Klassifikator betrachtet. Daraus zeigt sich mit einer Abweichung von 0.035 im Vergleich zu 0.049 (DFA, 9 Deskriptoren) und 0.083 (SVM, 4 Deskriptoren) die Support-Vektor-Machine mit 11 Deskriptoren am besten für das Klassifikationsproblem geeignet.

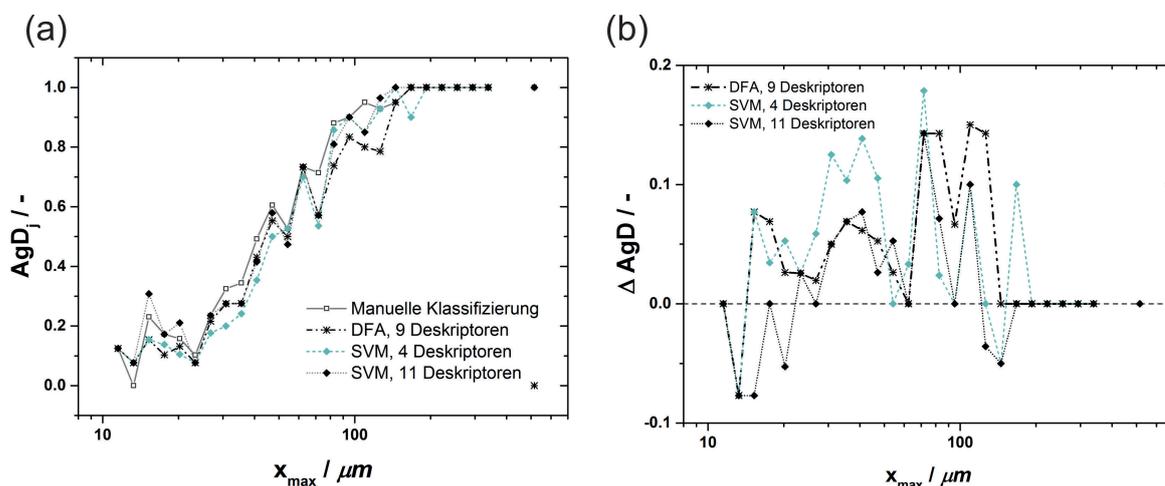


Abbildung 4.5.: Agglomerationsgrad (a) und Differenz des (b) Agglomerationsgrades zwischen manueller und automatisierter Klassifikation der β -L-Glutaminsäure für verschiedene Klassifikatoren

Eine Zusammenstellung der potentiellen Klassifikatoren für L-Alanin ist in Tabelle 4.5 zu finden. Auch hier ergeben sich anhand der Kriterien aus Tabelle 4.3 zwei geeignete Klassifikatoren. Zum einen die DFA-Analyse mit 4 Deskriptoren ohne Gewichtungsfaktor und die SVM-Analyse mit 11 Deskriptoren. Der Vergleich zwischen manueller und automatisierter Klassifikation anhand des Agglomerationsgrads ist in Abbildung 4.6 (a) dargestellt. Es zeigt sich schon anhand der optischen Betrachtung, dass die DFA-Analyse eine deutliche Abweichung zur manuellen Klassifikation aufweist. Dies gilt vor allem für den größeren Partikelbereich und ist Abbildung 4.6 (b), der Darstellung der Differenz zwischen manueller und automatisierter Klassifikation, zu

Tabelle 4.5.: Auswahl potentieller Klassifikatoren für das L-Alanin-Kristallsystem

	DFA			SVM	
	1	2	3	1	2
x_A	x	x	x	x	x
$area_{fract}$	x	x	x	x	x
$elong$	x	x	x	x	x
sol		x	x	x	x
$gray_{mean}$			x		x
$gray_{SD}$			x		x
$round$			x		x
$circ$			x		x
$area_{ratio}$			x		x
P			x		x
Ψ_{Wa}			x		x
Deskriptorenanzahl	3	4	11	4	11
$PI_{Single} / \%$	90.00	92.00	99.00	98.00	98.00
$PI_{Agglo} / \%$	91.00	100.00	95.80	98.00	99.00
$PI_{ges} / \%$	90.40	95.50	97.40	98.00	98.60
$PI_{Val,ges} / \%$	-	91.00	94.61	97.30	97.30
$\Delta AgD / -$ $\min AgD_{manuell} - AgD_{automatisiert} $	-	0.130	0.100	0.038	0.038

entnehmen. Damit ergibt sich als am besten geeignetes Verfahren die Support-Vector-Machine mit 11 Deskriptoren.

4.4.3. Validierung

Die automatisierte Klassifikation eröffnet eine Vielzahl an Möglichkeiten, hat aber auch gleichzeitig Grenzen und kann zu Fehleinschätzungen führen. Ein Beispiel hierfür ist eine Kristallsuspension, in welcher die Kristallform einer bewussten Veränderung, über den normalen verfahrenstechnischen Prozess hinaus, unterliegt. In Abbildung 4.7 sind die Partikelgrößenverteilung (PGV) und der Agglomerationsgrad (AgD_i) einer idealen Suspension von β -L-Glutaminsäure-Kristallen in gesättigter, sowie einer Suspension aus β -L-Glutaminsäurekristallen in untersättigter Lösung abgebildet.

Bereits anhand der Partikelgrößenverteilung in Abbildung 4.7 (a) wird deutlich, dass im Vergleich zur gesättigten Lösung bei der untersättigten Lösung eine Verschiebung zu kleineren Partikeln, sowie eine Verbreiterung der Verteilung vorliegt. Dies ist mit Auflösungsereignissen der Kristalle zu erklären. Bei Betrachtung des Agglomerationsgrades in Abbildung 4.7 (b) ergibt sich

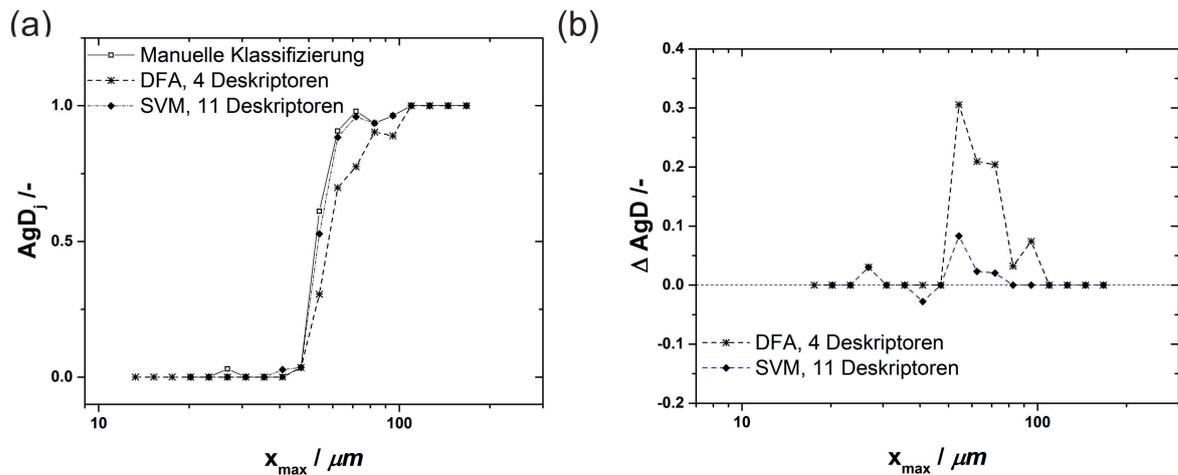


Abbildung 4.6.: Agglomerationsgrad (a) und Differenz des Agglomerationsgrades zwischen manueller und automatisierter Klassifikation (b) des L-Alanins für verschiedene Klassifikatoren

dagegen ein anderes Bild. Hier wird eine Zunahme an Agglomeraten über alle Partikelgrößen in der untersättigten Lösung im Vergleich zur gesättigten Lösung erkannt. Dies ist auf eine falsche Zuordnung der Kristalle über den Klassifikator zu erklären. Deutlich wird dies bei Betrachtung einer mikroskopischen Aufnahme der untersättigten Kristallsuspension in Abbildung 4.8. Die Kristalle der β -L-Glutaminsäure zeigen Auflösungserscheinungen. Die Kanten der Kristalle sind nicht mehr scharf, sondern unförmig und teilweise abgerundet. Die automatisierte Klassifikation basiert hauptsächlich auf den geometrischen Ausmaßen der Partikel. So erfolgt die Zuordnung von Kristallen mit unregelmäßigen Kanten und einem hohen Grauwert in die Gruppe der Agglomerate. Diese Eigenschaften weisen aber auch Einzelkristalle, die Auflösungsprozessen unterliegen, auf. Daher ordnet der Klassifikator sie in die Gruppe der Agglomerate ein, sodass sich eine vermeintliche Zunahme an Agglomeraten ergibt.

Diese Betrachtung zeigt die Grenzen der automatisierten Klassifikation auf. Die Klassifikation benötigt für jedes Partikelsystem eine eigene Basis aus Trainingsdaten, um eine zielführende, automatisierte Auswertung zu ermöglichen. Gleichzeitig ist eine weitere stichprobenartige Qualitätskontrolle durch den Benutzer wesentlich, um eine Fehleinschätzung der resultierenden Verteilungen zu vermeiden.

4.4.4. Bewertung des Einflusses der Filtration auf den Agglomerationsgrad

Abbildung 4.9 zeigt die Partikelgrößenverteilung und den Agglomerationsgrad der β -L-Glutaminsäure-Ausgangskristallsuspension, sowie nach der Vakuum- und der Druckfiltration.

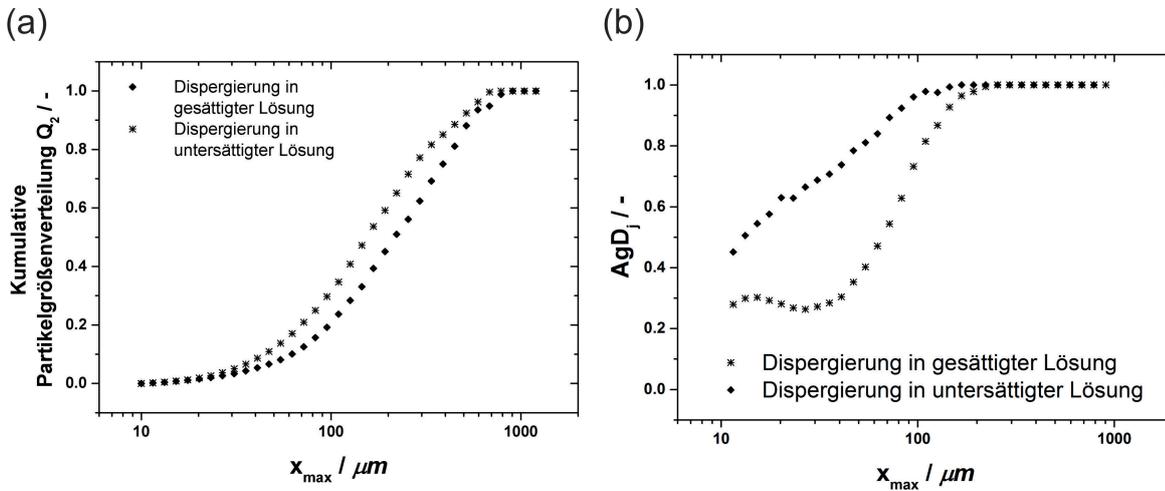


Abbildung 4.7.: Partikelgrößenverteilung (a) und Agglomerationsgrad (b) einer dispergierten β -L-Glutaminsäure-Kristallsuspension in gesättigter und in ungesättigter Lösung

Die Partikelgrößenverteilung verschiebt sich durch die Filtration vor allem im Grobgut zu kleineren Partikeln. Dieser Effekt ist bei der Druckfiltration stärker ausgeprägt als bei der Vakuumfiltration und deutet auf einen Zerkleinerungsprozess hin. Im Bereich kleiner Partikelgrößen liegt sowohl bei der Druck- als auch der Vakuumfiltration eine geringe Tendenz zu größeren Partikeldurchmessern vor.

Dies wird anhand des Agglomerationsgrades (Abbildung 4.9 (b)) bestätigt. Im Feingut nimmt die Menge an Agglomeraten pro Partikelgröße zu. Während im Feingut der Partikelgrößenverteilung kein Unterschied zwischen den Filtrationsarten erkennbar ist, wird anhand des Agglomerationsgrads deutlich, dass die Zunahme an Agglomeraten im Feinanteil bei der Druckfiltration verstärkt ist. Gleichzeitig liegt weder eine Zu- noch Abnahme im groben Partikelbereich vor. Daher ist die Reduktion der Größe in diesem Bereich, die sich in der Partikelgrößenverteilung zeigt, auf Bruch von Agglomeraten zurückzuführen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das Verhältnis an Agglomeraten zu Gesamtpartikeln auch bei einem Bruch von Agglomeraten gleich bleibt, da alle vorliegenden Kristalle in diesem Größenbereich mit einer hohen Wahrscheinlichkeit Agglomerate sind. Die entstehenden Bruchstücke agglomerieren im Grobgut nicht weiter, da keine Änderung im Agglomerationsgrad erkennbar ist.

Im Vergleich hierzu, ist eine Agglomeration im Feinanteil zu sehen, die auf die Wirkung von Van-der-Waals-Kräften zurückzuführen ist. Die Bildung von Feststoffbrücken zwischen den Kristallen ist an dieser Stelle als unwahrscheinlich einzustufen, da es sich bei den betrachteten Proben um Kristalle direkt nach der Filtration ohne zusätzliche Trocknung handelt. Außerdem weist β -L-Glutaminsäure eine geringe Löslichkeit auf, sodass in den vorhandenen Flüssigkeitsbrücken zwischen den Kristallen nur eine geringe Aminosäuremenge für die Bildung einer Kristallbrücke

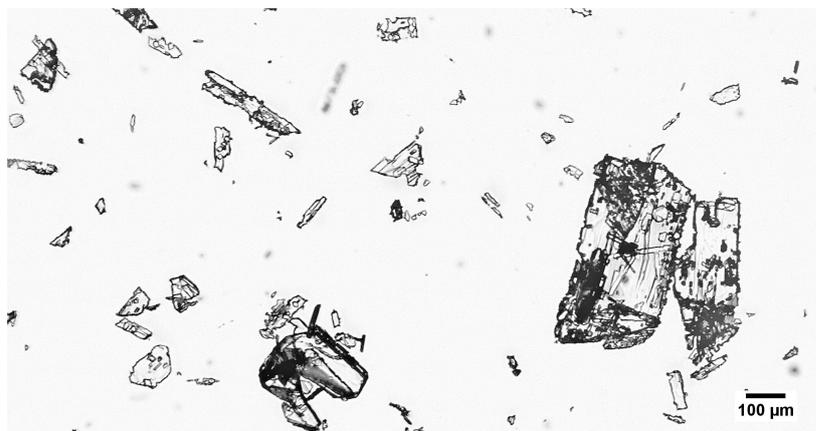


Abbildung 4.8.: Mikroskopische Aufnahme einer untersättigten β -L-Glutaminsäure-Kristallsuspension

zur Verfügung steht.

Aufgrund der geringen Kristallgröße und der planen Struktur der Kristalle ist die Kontaktfläche zwischen den Kristallen groß. Van-der-Waals-Kräfte bewirken gleichzeitig die Bindung. Dieser Effekt entsteht einerseits bei der Vakuumfiltration und liegt andererseits bei der Druckfiltration verstärkt vor. Dies ist ein Hinweis darauf, dass durch die höheren auflastenden Kräfte die Kristalle noch mehr in räumliche Nähe gebracht werden und dadurch der Agglomerationseffekt im Feinanteil vermehrt vorliegt.

Im Vergleich ist in Abbildung 4.10 der Effekt von Druckfiltration und Vakuumfiltration auf das Haufwerk von L-Alanin dargestellt. Bei der Druckfiltration ist die treibende Druckdifferenz durch Pressung vermittelt, sodass der entstehende Filterkuchen nach der Filtration noch vollständig gesättigt ist. Gegenstand der Untersuchungen ist dabei die Aminosäure L-Alanin, da diese eine höhere Löslichkeit und damit ein höheres Potential zur Bildung von Kristallbrücken über arteigenes Material besitzt. In Abbildung 4.10 sind die Partikelgrößenverteilung und der Agglomerationsgrad vor der Filtration, sowie nach der Druckfiltration bei Drücken von 10×10^5 – 10×10^6 Pa, sowie der Vakuumfiltration dargestellt. Der Partikelgrößenverteilung ist zu entnehmen, dass die Vakuumfiltration scheinbar zunächst keinen Einfluss auf die Partikelgröße hat. Die Druckfiltration hingegen führt zu einer Partikelzerkleinerung vor allem im Grobgut. Der Effekt ist bei höherem Druck geringfügig größer. Dies deutet auf Bruchereignisse hin, die zu einer Zerkleinerung der Kristalle führen. Bei Betrachtung des Agglomerationsgrads ist eine Interpretation der Effekte, wie sie in der Partikelgrößenverteilung beobachtbar sind, möglich.

Bei der Vakuumfiltration nimmt entgegen des ersten Eindrucks anhand der Partikelgrößenverteilung der Anteil an Agglomeraten im Feinanteil zu. Analog zur L-Glutaminsäure ist dies darauf

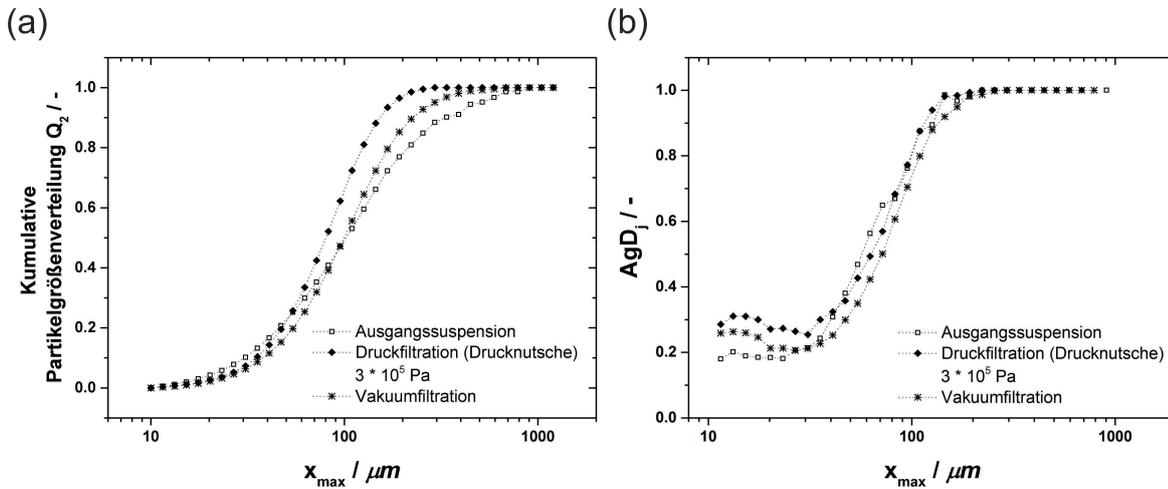


Abbildung 4.9.: Partikelgrößenverteilung (a) und Agglomerationsgrad (b) einer β -L-Glutaminsäure-Kristallsuspension vor und nach Vakuum-, bzw. Druckfiltration

zurückzuführen, dass die Kristalle in räumlicher Nähe zueinander stehen und dadurch Agglomerate entstehen. Bei der Druckfiltration nimmt im Vergleich über den gesamten Größenbereich die Anzahl an Agglomeraten zu. Dieser Effekt tritt bei höherem Druck verstärkt auf. In Kombination mit der Partikelgrößenverteilung lässt sich erkennen, dass es aufgrund des hohen Druckes zu einem Kristallbruch bei gleichzeitiger Agglomeration der Bruchstücke kommt. Diese weisen eine geringere Partikelgröße als die ursprünglichen Einzelkristalle auf, sodass sich in der Partikelgrößenverteilung eine Zerkleinerung zeigt.

Mit dieser Analyse wird deutlich, dass sich die Kristallsysteme selbst voneinander unterscheiden. Während es bei β -L-Glutaminsäure mit hohem Druck zu einer Zerkleinerung der Kristalle kommt, agglomerieren diese im Folgenden nicht. Dies kann zwei Ursachen haben. Zunächst sind die plättchenförmigen Bruchstücke der L-Glutaminsäure-Einzelkristalle größer als die isometrischen Bruchstücke des L-Alanins. Daher findet eine Agglomeration aufgrund von van-der-Waals-Kräften bei L-Glutaminsäure nicht statt, während diese bei L-Alanin erfolgt. Zudem kann eine Kristallisation des Materials in den Flüssigkeitsbrücken zwischen den Kontaktstellen der Kristalle bei der Dispergierung des L-Alanin-Filterkuchens stattfinden, da L-Alanin eine höhere Löslichkeit aufweist. Daraus resultiert die Agglomeration der L-Alanin-Kristalle nach Zerkleinerung der Einzelkristalle.

Ergänzend zu den Filtrationsverfahren wird der Einfluss der zentrifugierenden Filtration von L-Alanin untersucht. In Abbildung 4.11 sind die Partikelgrößenverteilung und die Agglomerationsgradverteilung der Ausgangssuspension, der filtrierte Probe bei einer Zentrifugalbeschleunigung von $100 \times g$ und $10.000 \times g$ gezeigt. Anhand der Partikelgrößenverteilung wird deutlich, dass

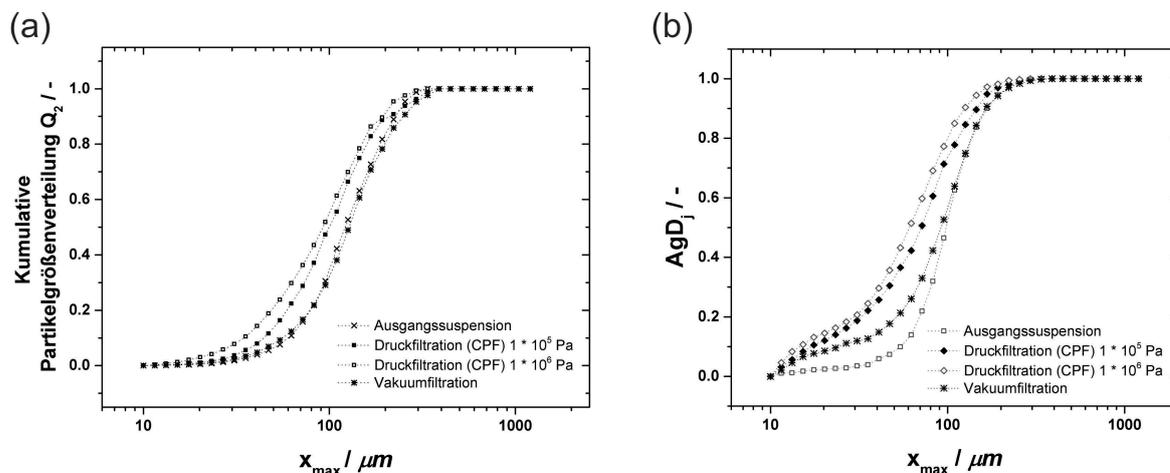


Abbildung 4.10.: Partikelgrößenverteilung (a) und Agglomerationsgradverteilung (b) einer L-Alanin-Kristallsuspension vor und nach der Vakuum-, bzw. Druckfiltration

bei höheren Beschleunigungen eine Verschiebung zu größeren Durchmessern über alle Größenbereiche resultiert. Dies deutet auf eine Agglomeration hin. Bei Betrachtung der Agglomerationsgradverteilung wird gleichzeitig deutlich, dass die Zentrifugation keinen relevanten Einfluss auf die Agglomerationsgradverteilung hat. Im Bereich geringer Größen ist eine leichte Zunahme an Agglomeraten und im größeren Bereich eine leichte Abnahme bei simultaner Vergrößerung der vorhandenen Agglomerate zu erkennen. Dabei unterscheiden sich die beiden Stufen der Zentrifugalbeschleunigung in ihrem Effekt nicht signifikant.

Im Bereich kleiner Partikelgrößen erhöht sich die Anzahl an Agglomeraten, was auch die Erhöhung der Partikelgröße erklärt. Im Grobgut dagegen nimmt zwar die Partikelgröße zu, aber die Anzahl an Agglomeraten sinkt. Dies kann dadurch erklärt werden, dass Agglomerate selbst agglomerieren. Summiert ergeben sich bei der Druckfiltration und der zentrifugierenden Filtration gegenteilige Effekte. Während bei der Druckfiltration die Partikelgröße reduziert wird und die Agglomeratanzahl zunimmt, ist bei der zentrifugierenden Filtration das Gegenteil der Fall. Dies kann mit der Verteilung der Druckbelastung begründet werden. Bei der Druckfiltration wirkt unter Vernachlässigung des Druckverlustes durch Reibung zwischen Kuchen und Wandung der Zelle, auf alle Schichten die gleiche mechanische Belastung. Im Vergleich dazu nimmt bei der zentrifugierenden Filtration die Belastung mit zunehmendem Abstand von der Rotationsachse zu. Bei der Kuchenbildung der betrachteten Suspensionen kommt es in der Regel zu einer inhomogenen Kuchenbildung, d.h. große Agglomerate befinden sich an der Unterseite. Daher wirkt auf die Agglomerate bei der Zentrifugation eine erhöhte Kraft, sodass diese agglomerieren, während dies bei der Druckfiltration nicht der Fall ist. Gleichzeitig reicht bei der Zentrifugation die Belastung nicht aus, um einen Bruch der Agglomerate zu erreichen, wie dies bei der Druckfiltration der

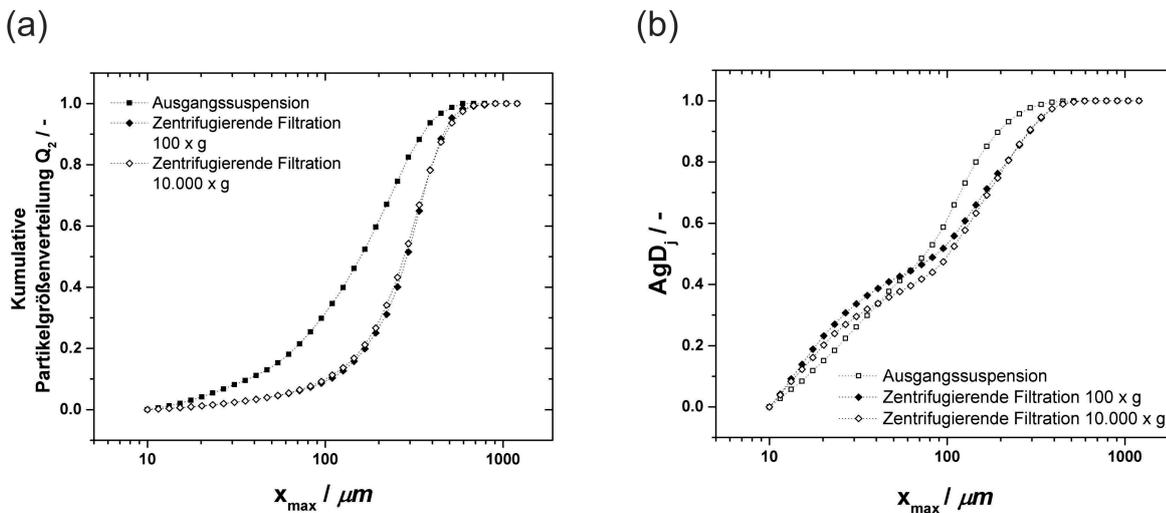


Abbildung 4.11.: Partikelgrößenverteilung (a) und Agglomerationsgradverteilung (b) der L-Alanin-Kristallsuspension vor und nach einer zentrifugierenden Filtration

Fall ist. Die Auswahl des Filtrationsverfahrens hat somit einen signifikanten Einfluss auf die Agglomeration des Kristallsystems.

4.5. Fazit

Der Kristallisationsprozess beeinflusst die Agglomeration von kristallinen Systemen deutlich. Auch die Downstreamverfahren wie Filtration und Trocknung fanden bereits Beachtung in einzelnen Werken. Allerdings existieren aktuell noch keine detaillierte Untersuchungen zum Einfluss des Filtrationsverfahrens auf die Agglomeration, sowie der Vergleich verschiedener Kristallsysteme. Diese Arbeit widmete sich der Entwicklung einer automatisierten Klassifikation von drei unterschiedlichen kristallinen Aminosäuresystemen zur Einteilung in die Gruppen Agglomerate und Einzelkristalle. Dabei haben die äußere Erscheinungsform wie geometrische Abmessungen und Grauwerte einen entscheidenden Einfluss auf die Wahl des Klassifikationsverfahrens und der Anzahl an relevanten Deskriptoren. Eine wesentliche Erkenntnis ist dabei, dass die Klassifikation sehr stark von den kristallinen Systemen selbst abhängt. So ist es möglich ein System mit homogener Morphologie wie L-Alanin mit einem anzahlmäßig kleineren Trainingsdatensatz zu charakterisieren, wie beispielsweise die β -L-Glutaminsäure. Gleichzeitig sind die Grenzen der automatisierten Klassifikation gezeigt. Drastische Änderungen des kristallinen Systems, welche die äußere Erscheinungsform stark beeinflussen, führen zu einer Verfälschung der Ergebnisse und der daraus gefolgerten Zusammenhänge. Des Weiteren ist der Einfluss der Filtrationsart auf die

Agglomeration der kristallinen Systeme gezeigt. Druckfiltration, Vakuumfiltration und zentrifugierende Filtration nehmen unterschiedlich stark Anteil an der Agglomeratentstehung. Dies bietet eine Bewertungsgrundlage bei der Prozessauslegung zur Wahl des geeigneten Trennverfahrens. Diese Arbeit liefert hierzu erste Ergebnisse und demonstriert die Relevanz für die weitere Entwicklung. Durch die Kenntnis des Prozesses und seiner Kinetik bezüglich der Agglomeration ist auch während des Prozesses selbst eine Einflussnahme möglich. Ist eine Agglomeration beispielsweise gänzlich unerwünscht, ist eine zentrifugierende Filtration die geeignete Wahl im Vergleich zu einer Pressfiltration.

Daher ist es unerlässlich, für jedes Kristallsystem individuelle Untersuchungen zur Klassifikation und den Einfluss auf die Prozesskette durchzuführen, um unerwünschte Effekte hinsichtlich der Agglomeration zu vermeiden und somit eine ideale Vorbereitung für die Formulierung des finalen Produktes zu erhalten.

5. Entwicklung eines neuen Apparatekonzepts zur integrierten Partikelerzeugung

5.1. Stand der Technik

Wie bereits in Kapitel 3.1 dargestellt, unterliegt der Markt hohen Anforderungen hinsichtlich Time-To-Market und Individualität neuer Produkte. Ein bereits dargestellter Ansatz zur Beschleunigung der Prozessentwicklungszeit und der Option der kleinskaligen Multipurpose-Produktion im kontinuierlichen Betrieb ist die Modularisierung. Dabei findet dieser Ansatz auf mehreren Ebenen Anwendung. Zum einen mit der Entwicklung von modularen Gesamtanlagen, die aus einzelnen Modulen aufgebaut sind. Jedes Modul stellt einen verfahrenstechnischen Schritt dar und ist im Rahmen seiner Apparatespezifikationen nicht veränderlich. Zum anderen bietet die Modularisierung auch die Entwicklung neuer Apparate, die in sich modular aufgebaut sind und dadurch eine flexible Anpassung an neue Produkte und Prozessbedingungen ermöglichen [9]. Die Forderung nach flexiblem und kompaktem Equipment, welches eine kontinuierliche Betriebsweise ermöglicht, ist dabei die Triebkraft der Entwicklung. Ein weiterer Aspekt, der gerade in der pharmazeutischen Industrie neue Herausforderungen für Apparate und Anlagen darstellt, ist das Bedürfnis nach hoher Produktreinheit und Prozesssicherheit. Hierzu zählt der Bedarf nach Apparaten, die folgende Anforderungen erfüllen [127]:

- Anpassung von Apparateausführung und -ausmaß an die Problemstellung,
- Keine Beeinflussung der Produktqualität durch produktberührte Teile,
- bei Bedarf Verwendung geschlossener Apparate,
- Trennung von Verfahrensraum und Antrieb.

Klassische verfahrenstechnische Prozessabläufe beinhalten eine große Menge an Übergabestellen zwischen den verschiedenen Operationen. Dies bedeutet gleichzeitig eine große Menge an Rohrleitungen und Transporteinrichtungen, die den Stoffstrom zwischen den funktionalen Anlagenteilen vermitteln. Daraus resultiert ein hoher Platzbedarf, sowie eine Großzahl an produktberührten

Stellen, wie Pumpen oder Rohrleitungen, die zu potentiellen Kontaminationsstellen und Produktverlusten führen. Zudem ist aus Aspekten der Reinheit und der Sicherheit bei gegebenen Umständen eine zur Umgebung geschlossene Anlage erforderlich. Ein Ansatz zur Verbesserung dieser Problemstellung ist die Integration mehrerer Verfahrensschritte auf einem Apparat. Dadurch entfallen die Übergabestellen zwischen den Grundoperationen, das Equipment gewinnt deutlich an Kompaktheit und eine geschlossene Ausführung ist einfacher zu realisieren. Ein Nachteil der Integration ist, dass der Betrieb des Apparates nicht für jeden Verfahrensschritt am Optimum stattfindet, da deren Kopplung über definierte Maschinenparameter gegeben ist. Ein Ausgleich dieses Nachteils ergibt sich mit der Modularität des Apparates. Beispiele für integrierte Apparate sind bereits in der Literatur zu finden. Der Zentrifugaladsorber kombiniert die Unit Operations Adsorption und die Abtrennung im Zentrifugalfeld [128]. Die Kombination einer Reaktion und der anschließenden Flüssig-Flüssig-Extraktion des Zielproduktes ist ein weiteres Beispiel [129]. Im Bereich der Mechanischen Verfahrenstechnik ist die Kombination der mechanischen und thermischen Trocknung in Form eines Nutschen-Trockners beschrieben [130, 131]. Ein weiterer Apparat, welcher die Trocknung und die Filtration kontinuierlich auf einem Band kombiniert, ist der von der Bayer AG patentierte Apparat „Konfilitro“. Ein Vorgänger zu diesem Apparatekonzept wurde bereits 1952 patentiert [132], wobei zunächst eine mechanische Fest-Flüssig-Trennung auf einem Band stattfindet, gefolgt von einer konvektiven Trocknung mittels Heißluft [133]. Das Konzept des „Konfilitro“ erweitert diesen Apparat um eine zusätzliche Kontakt-trocknung in Form von beheizten, produktberührten Kontaktflächen, um eine Erhöhung der Trocknungsleistung zu erzielen [134]. Der in dieser Arbeit präsentierte Apparat ergänzt dieses Konzept wiederum um eine Kristallisationseinheit.

Eine Methode der Prozessintensivierung und effizienten Ressourcenausnutzung ist die Umstellung von Batch- auf kontinuierliche Prozesse. Diese Entwicklung findet sich auch im Bereich der Kristallisation wieder. Klassische Ansätze zur Realisierung einer kontinuierlichen Kristallisation sind die Rührkesselkaskade [135] oder der Plug-Flow-Kristallisator [92] in verschiedenen Varianten. Eine weitere Möglichkeit, die bisher wenig betrachtet wurde, ist die Kristallisation in einer Schicht. Unter der klassischen Definition der Schichtkristallisation ist der Phasenübergang aus einer Schmelze in ein kristallines Produkt gemeint. Die Kristalle wachsen dabei senkrecht zu einer gekühlten Fläche auf. Der Transport von Einbauelementen in das Kristallgitter sowie der Wärme durch die Schicht ist dabei rein auf Wärmeleitung, Diffusion und natürliche Konvektion zurückzuführen. Dies verdeutlicht auch gleichzeitig den Nachteil dieser Kristallisationsart aufgrund der verhältnismäßig schlechten Raum-Zeit-Ausbeute. Ein Beispiel für einen Apparat der Schichtkristallisation ist der *Bremband-Apparat*. Dieser besteht aus einem umlaufenden Stahlband, das als schräge Ebene angeordnet ist und von der Unterseite gekühlt wird. Am niedrigsten Punkt der Ebene wird die Schmelze aufgeben. Das Stahlband transportiert diese entgegen der

Laufrichtung der Schmelze nach oben. Währenddessen kühlt sie ab und der Kristallisationsprozess findet statt. Im Vergleich zu den klassischen Kristallisationsapparaten ist der Breiband-Apparat deutlich energiesparender. Außerdem wird hier die Problematik der Produktförderung, die häufig im Zusammenhang mit Suspensionen und Schmelzen auftritt, auf einfache Weise gelöst [42]. Weitere Beispiele der Kristallisation in einer Schicht ohne zusätzliche Konvektion ist der *Kristallisationstrog* oder die *Kristallisationswanne*. Die heiße, gesättigte Lösung wird in einen langen Trog gefördert und absatzweise über einen längeren Zeitraum an der Umgebung abgekühlt. Der deutliche Nachteil ist die unkontrollierte Kristallisation, die durch Fremdpartikel aus der Umgebung induziert ist. Zudem liegt in der Lösung eine inhomogene Wärmeverteilung vor, so dass sich lokale Übersättigungen mit einer spontanen Keimbildung einstellen. Somit sind die Einstellung einer gewünschten Partikelgrößenverteilung und einer hohen Reinheit durch Einschlüsse von Mutterlauge oder Verunreinigungen nicht möglich. Eine Weiterentwicklung dieses Konzeptes sind der *Wulff-Bock-Kristallisator* und der *Swenson-Walker-Kristallisator*. Diese bestehen ebenfalls aus einer geneigten Wanne, in der die heiße Lösung langsam in Richtung des Gefälles strömt. Die Abkühlung beim Wulff-Bock-Kristallisator erfolgt durch die Umgebung, während der Swenson-Walker-Kristallisator über designierte Kühlflächen verfügt. Die Nachteile bei den genannten Apparaten zur kontinuierlichen Kristallisation in ungerührten Schichten liegen in der inhomogenen Temperaturverteilung innerhalb Lösungsschichten.

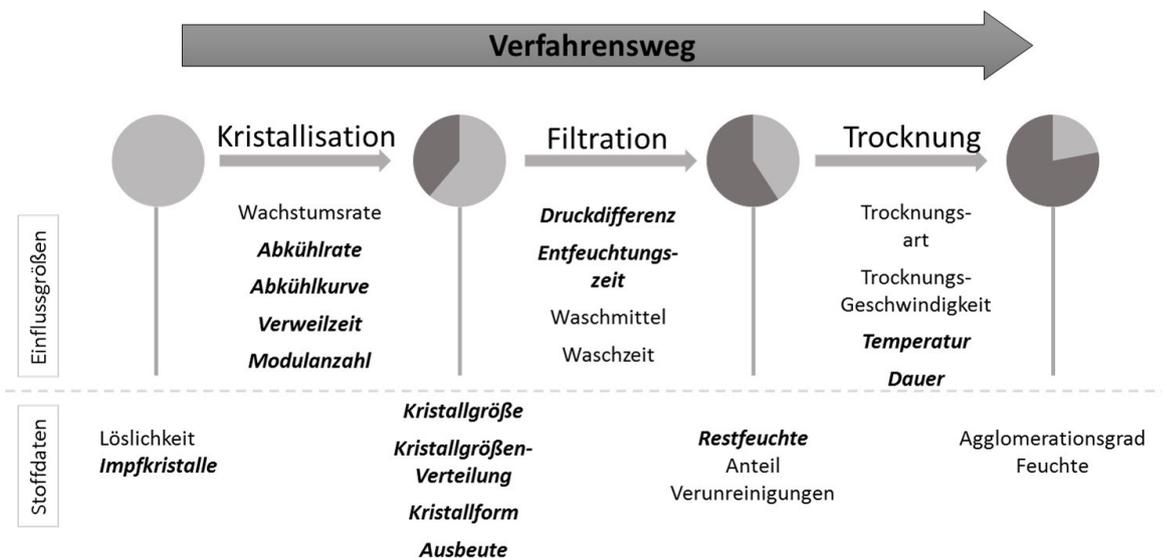


Abbildung 5.1.: Funktionaler Zusammenhang zwischen den einzelnen Prozessschritten zur Partikelerzeugung und -abtrennung [8]

Motivation dieser Arbeit ist die Entwicklung eines kleinskaligen, modularen und integrierten Apparates mit kontinuierlicher Betriebsweise, der die Verfahrensoperationen Kristallisation, Fest-Flüssig-Trennung und Trocknung miteinander koppelt (siehe Abbildung 5.1). Die Grundidee basiert dabei auf der Schichtkristallisation, die als Suspensionskristallisation ausgeführt wird. Um den Nachteilen der Schichtkristallisation im Sinne der inhomogenen Wärmeverteilung und der diffusionslimitierten Kristallisation entgegenzukommen, erfolgt diese in einer dünnen, ruhenden Schicht. Inhalt dieses Ausschnittes der Arbeit ist daher zunächst die Definition der Anforderungen an einen solchen Apparat. Daraufhin folgt eine Darstellung der konstruktiven Umsetzung und des Apparatebaus. Für die Machbarkeitsstudie wird die Kristallisation eines Modellsystems mit den Randbedingungen des Apparates durchgeführt und verschiedene beeinflussende Parameter identifiziert und charakterisiert.

5.2. Grundlagen

5.2.1. Kristallisation in einer dünnen, ungerührten Schicht

Wie in Kapitel 2.2 beschrieben, setzt sich die Bildung eines Kristalls aus den Schritten Keimbildung und Kristallwachstum zusammen. An dieser Stelle wird Anwesenheit von Impfkristallen vorausgesetzt und somit die Keimbildung nicht im Detail betrachtet. Hinsichtlich des Kristallwachstums hat die Kristallisation in einer dünnen, ruhenden Schicht eine große Bedeutung. Das Wachstum des Kristalls setzt sich aus den Schritten Diffusion neuer Elementarbausteine an die Kristalloberfläche und deren Einbau in das Kristallgitter zusammen. Im Fall der ruhenden Schicht beruht der Antransport auf natürlicher Diffusion, da keine zusätzliche Konvektion, z.B. durch Rühren, eingebracht wird. In Abbildung 5.2 ist die theoretische Grenzschicht entlang der Kristalloberfläche dargestellt. Die zeitliche Änderung der Kristallmasse ergibt sich dabei aus dem Zusammenhang von Einbaukoeffizient k_E und Stoffübergangskoeffizient k_D zu

$$\frac{dm_{crys,s}}{dt} = k_D \cdot A_{crys,s} \cdot (c - c_i) = k_E \cdot A_{crys,s} \cdot (c_i - c^*)^e. \quad (5.1)$$

k_E charakterisiert dabei die Kinetik der Einbaureaktion und k_D die Kinetik des Stofftransportes zur Kristalloberfläche. Da die Verfügbarkeit neuer Bausteine für den Einbau rein auf diffusiven Prozessen beruht, ist in diesem Fall das Kristallwachstum diffusionslimitiert.

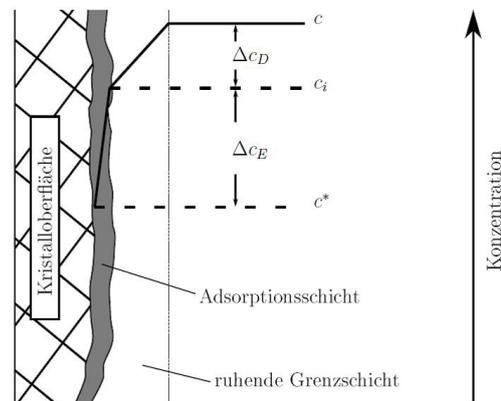


Abbildung 5.2.: Konzentrationsgefälle in der Grenzschicht zur Oberfläche eines wachsenden Kristalls nach [136]

5.2.2. Wärmeleitung in einer dünnen, ruhenden Schicht

In einer dünnen, ruhenden Schicht wird die Wärmeübertragung zwischen den Schichten auf Basis der Wärmeleitung betrachtet (siehe Abbildung 5.3). Die Wärmeleitung zwischen zwei Schichten unterschiedlicher Temperatur wird hauptsächlich vom Temperaturgradient und den Stoffeigenschaften bedingt. Die Wärmestromdichte in einem Festkörper ergibt sich nach dem Fourierschen Gesetz zu

$$\dot{q} = -\frac{\lambda}{s} \cdot \Delta T. \quad (5.2)$$

Die Wärmestromdichte \dot{q} ist dabei abhängig von der materialspezifischen Wärmeleitfähigkeit λ und der Festkörperdicke s . Analog ergibt sich für eine Fluidschicht der Zusammenhang der Wärmestromdichte über die Wärmedurchgangskoeffizient $\alpha = \frac{\lambda}{s}$ zu

$$\dot{q} = \alpha \cdot \Delta T. \quad (5.3)$$

Die klassische Betrachtung der Wärmeleitung zwischen einer festen Oberfläche und einem Fluid ist geprägt von der Bewegung des Fluids. Da im betrachteten Fall von einer ruhenden Schicht ausgegangen wird, erfolgt die Betrachtung als Festkörper unter Berücksichtigung von Gleichung 5.3.

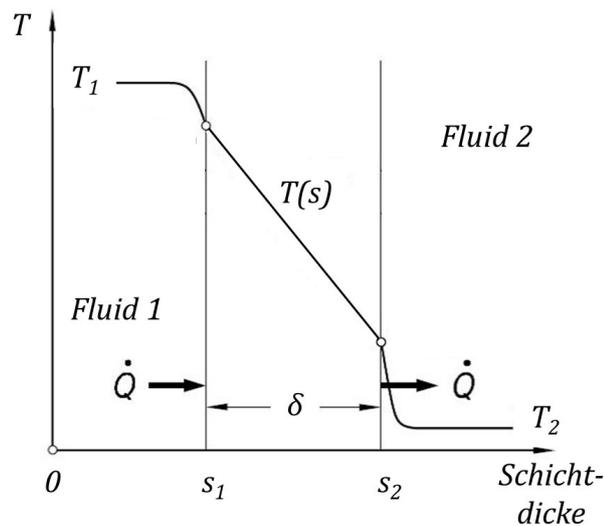


Abbildung 5.3.: Wärmeleitung durch eine dünne Schicht [137]

5.3. Material und Methoden

5.3.1. Modellsystem

Aufgrund der Komplexität bei der Entwicklung eines neuen Apparates ist es notwendig, ein Modellsystem für die Machbarkeitsuntersuchungen zu verwenden, welches in der Literatur gut charakterisiert ist und stabil kristallisiert. Saccharose erfüllt die genannten Anforderungen an das Modellsystem. Besser bekannt als Haushaltszucker, stellt sie ein Disaccharid aus D-Glucose und D-Fructose dar. Bedingt durch die hohe Anzahl an Hydroxylgruppen und damit Wasserstoffbrückenbindungen besitzt sie eine hohe Wasserlöslichkeit. Dieser Effekt verursacht auch gleichzeitig die starke Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit, die in Abbildung 5.4 dargestellt ist.

Durch die hohe Wasserlöslichkeit der Saccharose ergibt sich eine hohe Viskosität der Lösung. Diese wird, zusätzlich zur Beladung, durch die Temperatur bestimmt. Eine Zusammenstellung der Viskositätsfunktion in Abhängigkeit der Temperatur bei unterschiedlichen Konzentrationen ist in Abbildung 5.5 zu finden. Das Kristallwachstum hängt vom Stofftransport zur Oberfläche des Kristalls und somit dem Durchgang durch die Grenzschicht ab. Bei hohen Viskositätswerten ist dieser Durchtritt erschwert. Daher nimmt die Wachstumsrate zwar mit steigender Übersättigung zu, verringert sich aber nach Erreichen eines Maximums aufgrund der hohen Viskosität deutlich [140]. Dadurch kommt es während der Kühlungskristallisation einerseits zu einer hohen

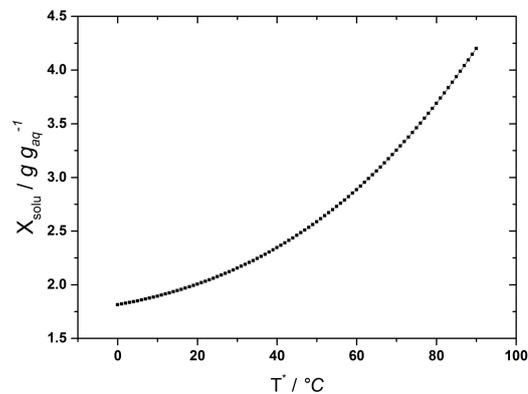


Abbildung 5.4.: Löslichkeitskurve von Saccharose in Wasser in Abhängigkeit der Temperatur nach [138]

Übersättigung und Wachstumsrate, aber andererseits durch zunehmende Abkühlung aufgrund der Viskositätssteigerung zum verminderten Wachstum. Die Kristallisation von Saccharose weist zusätzlich noch eine weitere Besonderheit hinsichtlich der metastabilen Zone auf. Unterhalb von etwa 40 °C besitzt die metastabile Zone eine konstante Konzentration. Oberhalb von 40 °C verbreitert sie sich mit zunehmender Temperatur. Dieser Effekt ergibt sich durch eine Änderung des Hydratisierungszustandes bei 40 °C [141, 142].

5.3.2. Analytik

Zur Bewertung des *Impfkristallanteils* im Verhältnis zur auskristallisierten Masse während der Kristallisation (Exzesskristallmasse) werden diese beiden Größen in Relation zueinander gesetzt. Die Bestimmung der Exzesskristallmasse EKM , die im Rahmen des Temperaturgradienten maximal auskristallisieren kann, ergibt sich mit der Anfangsbeladung $X_{Sacc,Start}$, der theoretischen Endbeladung $X_{Sacc,end,theo}$, der Mutterlauge Masse m_{ML} und des Wasseranteils x_{aq} zu

$$EKM_{max} = (X_{Sacc,Start} - X_{Sacc,End,theo}) \cdot m_{ML} \cdot x_{aq}. \quad (5.4)$$

Mit der Masse an eingewogenen Impfkristallen m_{IK} ergibt sich der Impfkristallanteil W_{IK} zu

$$W_{IK} = \frac{m_{IK}}{EKM_{max}}. \quad (5.5)$$

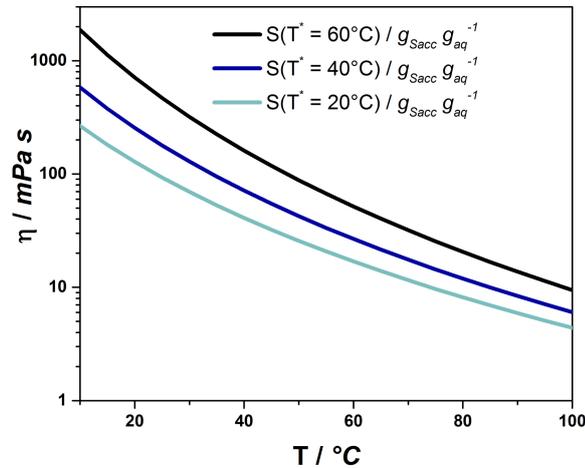


Abbildung 5.5.: Viskosität unterschiedlich konzentrierter, wässriger Saccharoselösungen in Abhängigkeit der Temperatur [139]

Die Bestimmung der *Ausbeute* erfolgt gravimetrisch über die Analyse des Filterkuchens. Die Filterkuchenmasse m_{FK} nach Ende der Kristallisation und Filtration ergibt sich nach der Trocknung im Trockenschrank bei 55 °C. Dabei kristallisiert aus der verbleibenden Mutterlauge im Porensystem des Filterkuchens Material aus. Dieses wird bei der Bestimmung der Ausbeute berücksichtigt. Analog zum Feststoffmassenanteil nach Gleichung 3.1 berechnet sich die während des Trocknungsprozess auskristallisierte Masse $m_{crys,ML}$ über die Beladung $X_{Sacc,End}$ und Masse der abgedampften Mutterlauge zu

$$m_{crys,ML} = m_{ML} \cdot X_{Sacc,End} \quad (5.6)$$

Die Endbeladung der Mutterlauge wird über eine refraktometrische Analyse bestimmt. Der Anteil an Kristallmasse m_{crys} , der während des Kristallisationsprozesses entstanden ist, berechnet sich somit unter Berücksichtigung der Kristallmasse aus der Trocknung und der Impfkristallmasse zu

$$m_{crys} = m_{FK} - m_{IK} - m_{crys,ML} \quad (5.7)$$

Anhand dessen definiert sich die Ausbeute Y zu

$$Y = \frac{m_{crys}}{EKM_{max}} \cdot 100. \quad (5.8)$$

Die Bestimmung der *Kristallgrößenverteilung* erfolgt anhand der Sedimentationsanalyse der Kristallsuspension vor der Filtration im Dispersitätsanalysator LUMiSizer[®] bei einer Wellenlänge

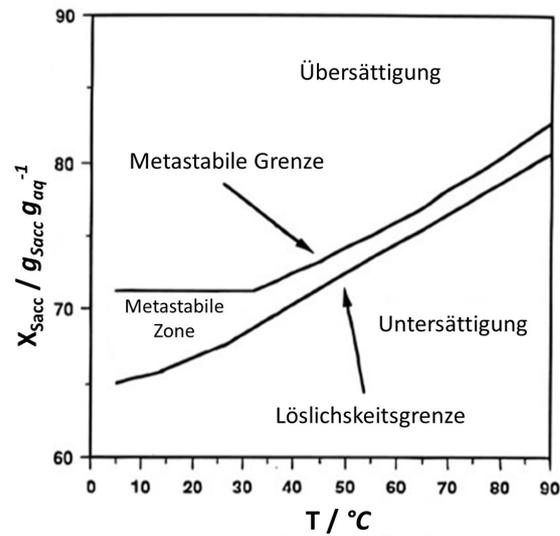


Abbildung 5.6.: Metastabiler Bereich und Löslichkeitskurve von Saccharose in Wasser [141]

von $\lambda = 865nm$ und einer relativen Zentrifugalbeschleunigung von $2300 \times g$ für 10 min. Nach Analyse der Partikelgrößenverteilung erfolgt die Bestimmung der Mutterlaugen-Endbeladung $X_{Sacc,End}$ anhand des aus der Zentrifugation resultierenden Überstands. Diese Vorgehensweise findet Anwendung, da bei Filtration der Kristallsuspension ein Durchtritt von feinen Kristallen durch das Filtermedium erfolgt. Die refraktometrische Analyse des Filtrats führt daher zu einer Verfälschung der Mutterlaugenbeladung. Im Vergleich dazu ist der Überstand der Sedimentationsanalyse partikelfrei und kann für die Bestimmung der Mutterlaugenbeladung verwendet werden.

5.4. Ergebnisse

5.4.1. Konzeptionierung

Ziel ist die Entwicklung eines neuen Apparates, der die Verfahrensschritte Kristallisation, Fest-Flüssig-Trennung und Trocknung abbildet. Der Grundaufbau des Apparates ist einem Vakuumbandfilter (siehe Kapitel 2.3.5) nachempfunden. In Abbildung 5.7 (a) ist die schematische Darstellung der einzelnen Verfahrensschritte zu sehen, während in Abbildung 5.7 (b) ein Schema der technischen Umsetzung visualisiert ist.

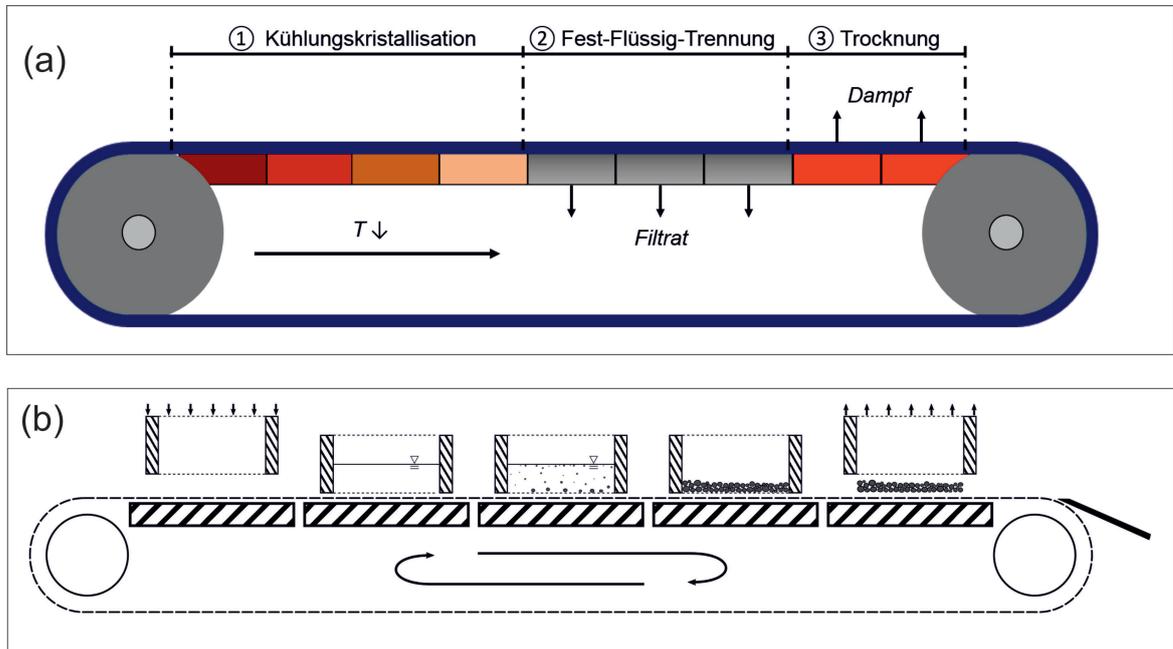


Abbildung 5.7.: Schematische Darstellung des funktionalen Aufbaus (a) und der apparitiven Konzeptidee (b) des Kristallisations-Bandfilters

Der Transport von Lösung, Suspension und Feststoff entlang der Apparateachse erfolgt durch den Bandvorschub und somit anhand der Geschwindigkeit, welche die Verweilzeit der einzelnen Verfahrensschritte miteinander koppelt. Der Produktstrom durchläuft somit progressiv die einzelnen Operationen. Das Endlosband ist dabei gleichzeitig wie bei einem klassischen Vakuumbandfilter ein Filtermedium, das die Filtration vermittelt. Dabei ist eine exakte Trennung zwischen den unterschiedlichen Verfahrensbereichen entscheidend. Die Realisierung erfolgt über einzelne Behälter, die sich mit dem Filterband fortbewegen und die Schnittstelle zum nächsten Verfahrensschritt darstellen. Somit handelt es sich bei dem betrachteten Apparat im engeren Sinne um einen quasikontinuierlichen Apparat, wobei die einzelnen Behälter als Batch-Reaktoren auftreten. Gleichzeitig resultiert ein kontinuierlicher Produktmassenstrom, sodass die Vorteile von Batch- und kontinuierlichen Verfahren miteinander vereint sind. Unterhalb der Behälter befinden sich die eigentlichen funktionalen Bauteile, welche die Aufgabe des einzelnen Verfahrensschritts vermitteln. In der Kristallisationszone sind unterhalb der Behälter und des Filtertuches *Temperiermodule* angebracht. Diese ermöglichen die Temperierung der Suspension auf der Oberseite des Filtertuches und somit eine kontrollierte Kristallisation. In der Filtrationszone gestaltet sich der Bereich unterhalb des Filtertuches analog zu einem klassischen Vakuumbandfilter. Vakuumbereiche ermöglichen das Auffangen und den Abtransport des anfallenden Filtrats. Im Bereich

der Trocknung liegen analog zur Kristallisationszone Temperiermodule vor, die über eine Kontakttrocknung die thermische Reduktion der Restfeuchte bewirken. Die einzelnen Module sind dabei gegeneinander austauschbar, sodass ein hoher Grad an Flexibilität und Modularität des Apparates realisierbar ist. Eine Erweiterung oder Reduktion der Zonenlänge ist damit möglich, um die Anforderungen neuer Produkte zu erfüllen. Die Kristallerzeugung erfolgt dabei im Bereich der Kristallisationszone. Jedes Temperiermodul ist einzeln ansteuer- und regelbar. Dadurch ist es möglich über die Steuerung der Reihenfolge und Höhe der Modultemperaturen eine Temperaturrampe zu erzeugen. Die grundlegende Idee ist in Abbildung 5.8 dargestellt. Der Verlauf der Temperaturkurve ist von den individuellen Einstellungen abhängig. Die Modultemperaturen geben das Profil vor, an welches sich die Suspensionstemperatur anpasst. Im Vergleich zur Modultemperatur ist hierbei aber keine Sprungfunktion einstellbar, sondern es resultiert eine sigmoidale Abkühlung der Suspension auf die gewünschte Stufentemperatur. Mit der Anzahl der Temperiermodule steigt somit auch die Auflösung der Temperaturkurve, sodass eine Analogie zur Abkühlkurve im Batch-Rührkessel erreichbar ist. Die Randbedingungen des Konzeptes betreffen

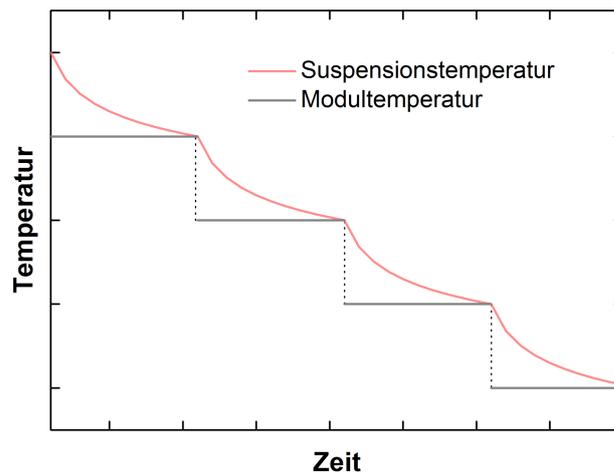


Abbildung 5.8.: Umsetzung des Temperaturverlaufes über die Einstellung der Modultemperatur

vor allem die Kristallisation. Um die Einfachheit des Apparates zu garantieren, wird in diesem Fall auf Konvektion durch ein von außen eingebrachtes Rührorgan verzichtet. Dadurch ergeben sich Einschränkungen hinsichtlich Wärme- und Stofftransport. Dieser Herausforderung kommt die Kristallisation in einer dünnen Schicht entgegen. Bei einer möglichst geringen Schichtdicke ist die Wärmeleitung durch die ruhende Schicht ausreichend, um eine kontrollierte Kristallisation zu vermitteln. Außerdem ist eine geimpften Kristallisation vorausgesetzt. Dies ist zum einen in der industrielle Praxis und zum anderen in der Vergleichmäßigung der Partikelgrößenverteilung durch

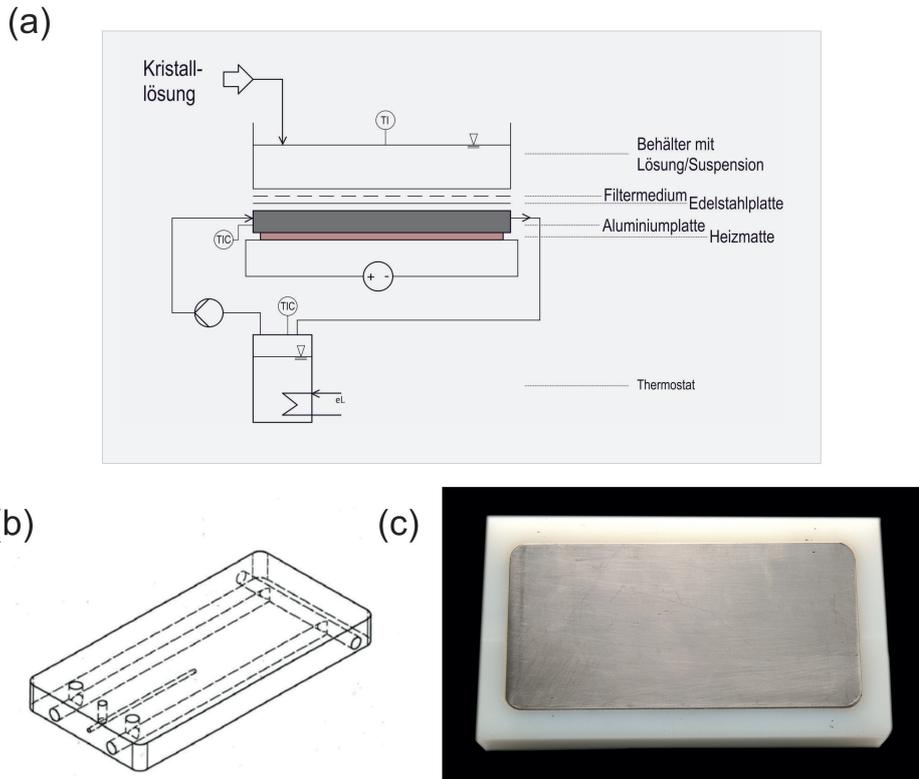


Abbildung 5.10.: (a) Schematische Darstellung, (b) Konstruktionszeichnung und (c) Umsetzung des Temperiermoduls

Die Konstruktion des Temperiermoduls besteht aus einer Aluminiumplatte, an deren Unterseite eine Silikon-Heizmatte befestigt ist. Die Wahl des Werkstoffes wurde aufgrund der guten Wärmeleitungsseigenschaften getroffen. Um Wechselwirkungen zwischen der Suspension und der Aluminiumplatte zu vermeiden, ist an der Oberseite eine dünne Edelstahlplatte eingelassen, sodass der produktberührte Anteil aus Edelstahl gefertigt ist. Die primäre Temperieraufgabe übernimmt die Heizmatte. Dabei handelt es sich um einen elektrischen Widerstand, der Wärme erzeugt und durch die anliegende Spannung die Temperatur bestimmt. Mit dieser Methode ist eine präzise und einfache Temperaturregelung möglich. Die Überwachung der Modultemperatur erfolgt mit einem Temperatursensor (Ni-Cr-Ni-Mantelthermoelement Typ K), der über eine zusätzliche horizontale Bohrung von 1.5 mm mittig zum Leitungssystem positioniert ist. Der Nachteil an diesem System ist das Überschwingen der Heizmatte.

Dies ist in Abbildung 5.11 zu erkennen. Abbildung 5.11 (a) zeigt die Regelung der Heizmatte und somit die Einstellung der Solltemperatur des Moduls ohne Störgröße. Die Temperatur pendelt sich um den Sollwert stabil ein. Tritt eine Störgröße, z.B. in Form einer heißen Flüssigkeit auf

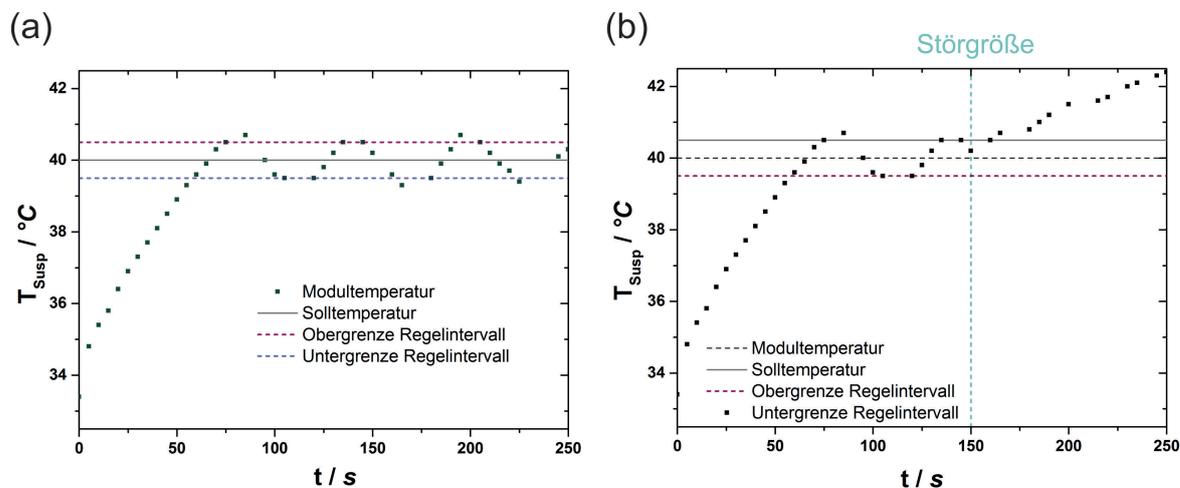


Abbildung 5.11.: Einstellung der Temperaturkurve (a) ohne und (b) mit Störgröße

der Oberfläche, auf (siehe Abbildung 5.11 (b)), übersteigt die Modultemperatur deutlich den Sollwert. Dies ist darin begründet, dass die Heizmatten keine aktive Kühlungsmöglichkeit besitzen. Daher befinden sich in der Aluminiumplatte beginnend an der Stirnseite 2 horizontale, parallel zueinander verlaufende Bohrungen mit einem Durchmesser von 6 mm. Deren Zu- und Ableitung erfolgt vertikal von der Plattenunterseite. Zusätzlich zur Heizmatte wird das Modul über das Leitungssystem mit einem geringen Kühlwasserstrom bestückt. Das Überschwingen des Systems ist somit vermeidbar ohne zusätzliche Kühlleistung. Dabei ist zu erwähnen, dass der Kühlwasserstrom in Reihenschaltung von einem Modul zum nächsten verläuft. Dadurch ist ein einziger Thermostat zur Temperierung der Kühlflüssigkeit ausreichend, um eine große Anzahl an Modulen zu kühlen.

5.4.1.2. Filtrationsmodul

Das Filtrationsmodul (siehe Abbildung 5.12) besteht aus einer Vakuumwanne, die unterhalb des Filtertuches positioniert ist. Diese besteht analog zum Temperiermodul aus Aluminium und besitzt eine abführende Leitung an der Unterseite und dient sowohl zur Vakuumerzeugung als auch zum Abtransport des anfallenden Filtrates in Richtung Abscheider. An der Oberseite ist ein Lochblech aus Edelstahl verbaut, das eine stützende Wirkung für das Filtermedium aufweist.

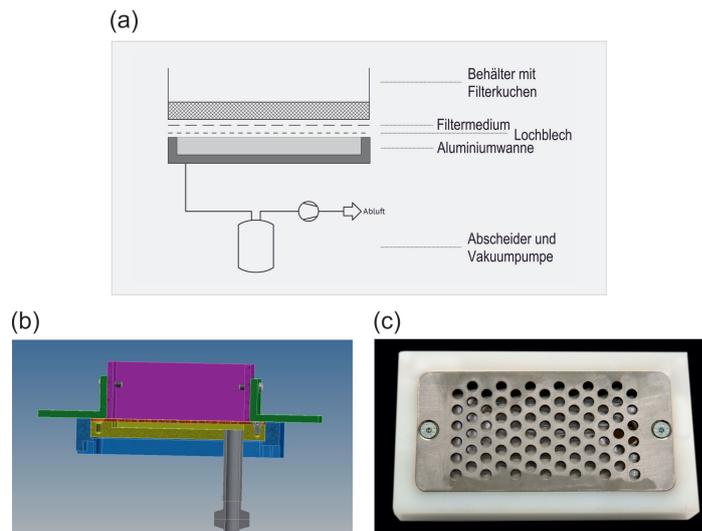


Abbildung 5.12.: (a) Schematische Darstellung, (b) Konstruktionszeichnung und (c) Umsetzung des Filtrationsmoduls

5.4.1.3. Trocknungsmodul

Das Trocknungsmodul ist analog zum Temperiermodul aufgebaut. Allerdings wird hier auf die Flüssigkeitskühlung verzichtet, sodass die Aluminiumplatte massiv ist. Die Darstellung der schematischen Zeichnung, der Konstruktion und der Realumsetzung ist in Abbildung A.3 zu finden.

5.4.1.4. Behälter, Filtertuch und Transporteinrichtung

Die Behälter, die den Verfahrensraum bilden und eine Abgrenzung zwischen den unterschiedlichen Modulen ermöglichen, sind ebenfalls aufgrund der guten Wärmeleitfähigkeit aus Aluminium gefertigt. Die Behälter (siehe Abbildung 5.13) weisen einen rechteckigen Grundriss mit Abmessungen von 52 mm x 92 mm mit einer Fläche von 47.84 cm^2 auf und sind nach oben und unten offen ausgeführt. An beiden Stirnseiten der Behälter sind Winkel befestigt, die wiederum mit jeweils zwei Bohrungen versehen sind. Diese Bohrungen ermöglichen den Transport der Behälter synchron zum Bandvorschub. An der Unterseite der Behälter ist ein EPDM-Schaumstoffband mit einer Dicke von 2 mm aufgeklebt, um den Durchtritt des Behälterinhaltes über Leckagestellen zwischen Behälter und Filtermedium zu vermeiden. Allerdings ist nicht nur der Durchtritt an der Oberfläche des Filtermediums relevant für Undichtigkeiten. Auch der Durchtritt durch die Maschen des Filtermediums sind potentielle Leckage-Stelle. Aufgrund der Kapillarkraft gelangt

die Flüssigkeit durch die Maschen an die Außenseite des Behälters. Um diesen Effekt zu verhindern, werden die Maschen des Filtermediums im Bereich der Auflagefläche des Behälters mit Flüssiggummi versiegelt.

Bei der Wahl des am besten geeigneten Filtertuches lag der Fokus auf Flexibilität und Abdichtbar-

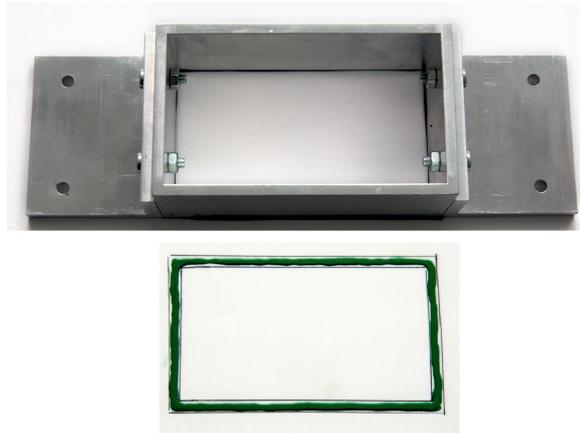


Abbildung 5.13.: Behälterkonstruktion und Filtertuch

keit. Auf klassischen Vakuumbandfiltern kommen aufgrund der hohen mechanischen Zugbelastung während des Bandtransportes meist doppelagige Filtertücher zum Einsatz. Dies ist für den neu entwickelten Apparat allerdings nicht notwendig, da die Abmessungen zum einen deutlich kleiner sind und die mechanische Belastung im Vergleich zu einem reinen Fest-Flüssig-Trennprozess gering ist. Zudem ist eine Abdichtung von doppelagigen Geweben schwer zu realisieren. Das Leckage-Potential ist hier deutlich erhöht. In dieser Arbeit wurde ein speziell kalandriertes Tressen-Gewebe aus PET-Monofilamenten mit einer Maschenweite von $22\ \mu\text{m}$ verwendet. Dies entspricht sowohl in Bezug auf die Abdichtungseigenschaften als auch die Filtrationseigenschaften den Anforderungen.

Der Transport von Filtertuch, Produkt und Behältern ist über ein Zahnriemensystem realisiert. Auf der Oberseite der Zahnriemen befinden sich Bolzen, sogenannte Mitnehmer (siehe Abbildung 5.14). Für die Fortbewegung greifen die Mitnehmer in Perforationen im Filtertuch und Bohrungen in den Winkeln der Behälter. Durch die Bewegung des Zahnriemens um genau eine Modullänge erfolgt der Transport des Bandes und damit des Verfahrensraums taktweise. Die Taktzeit definiert gleichzeitig die Verweilzeit des Verfahrensraums auf einem Modul und somit auch des Verfahrensschritts.

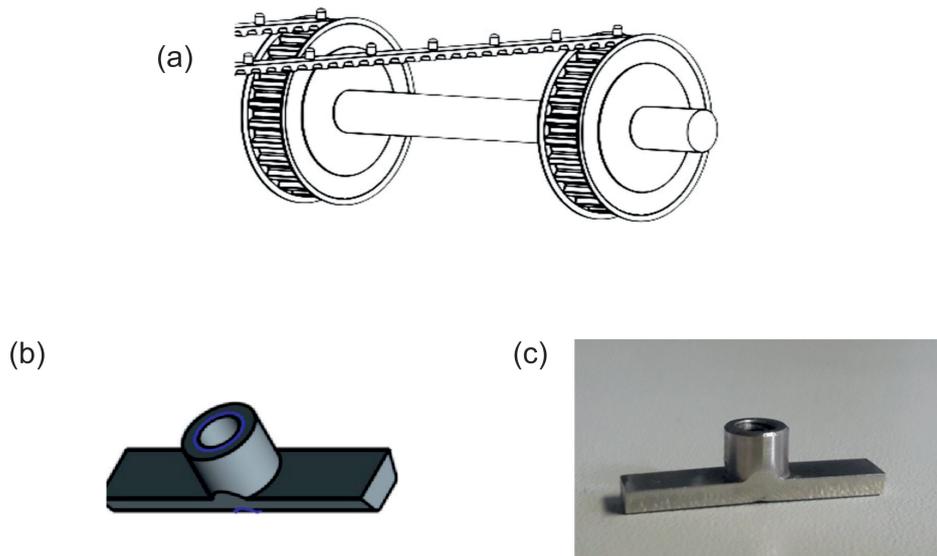


Abbildung 5.14.: (a) Konstruktive Umsetzung des Transportsystems über Zahnriemen und (b) der Mitnehmer, sowie (c) dessen Realumsetzung

5.4.1.5. Gesamtanlage

Die Konstruktion der Gesamtanlage ist in Abbildung 5.15 (a) dargestellt. In Abbildung 5.15 (b) ist der Apparat nach der Endfertigung zu sehen. Betrieben wird der Apparat mit einer Gegenstrom-Kühlung und einer Kühlwassertemperatur von 20 °C. Das zugehörige Rohrleitungsschema, das auch den Automatisierungsgrad anzeigt, ist in Abbildung 5.16 zu sehen.

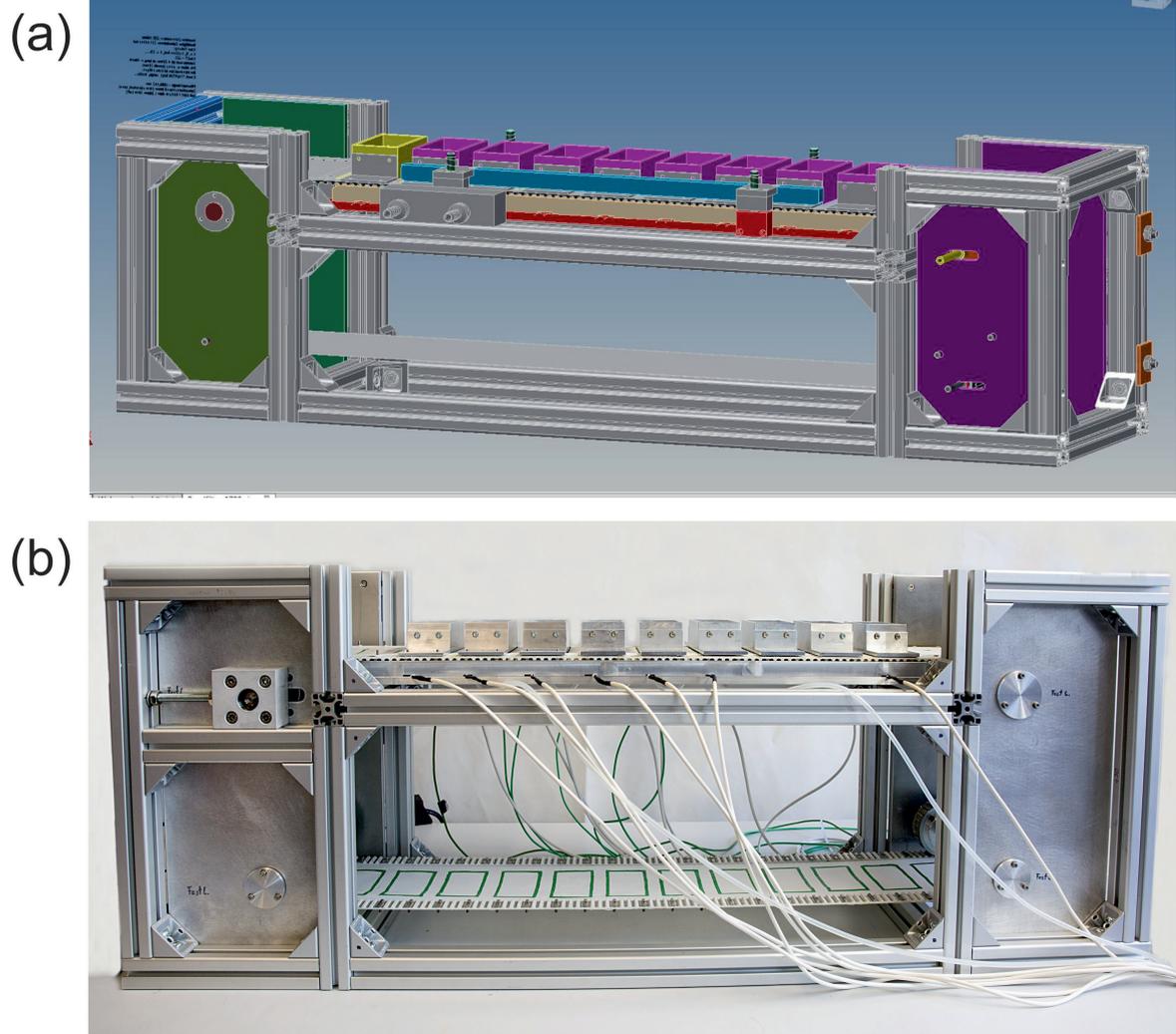


Abbildung 5.15.: (a) Konstruktion und (b) Umsetzung der Gesamtanlage

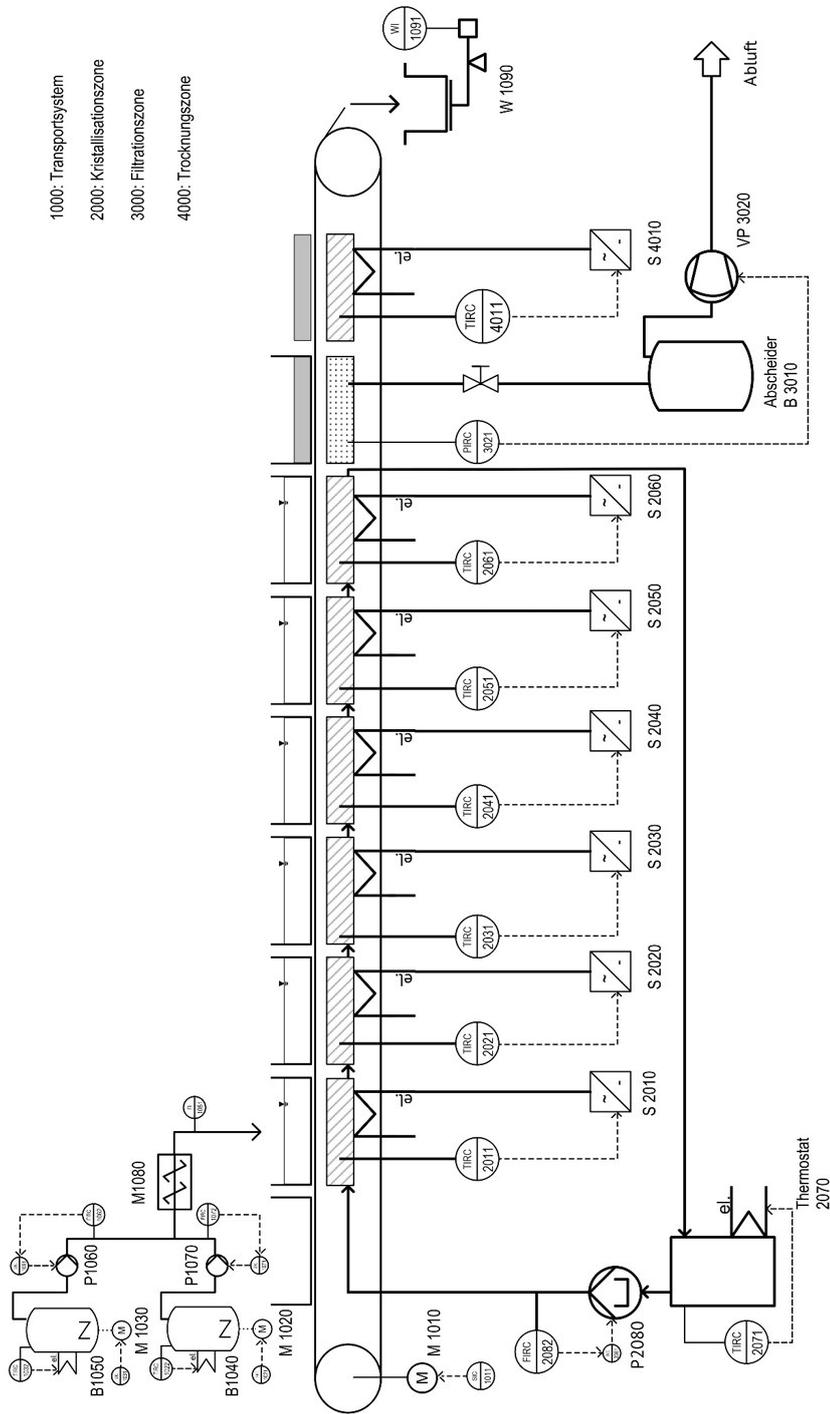


Abbildung 5.16.: Steuerungsschema der Gesamtanlage

5.4.2. Machbarkeitsstudien

Der Fokus dieser Arbeit liegt in der Entwicklung eines Apparatekonzepts unter Berücksichtigung der genannten Anforderungen. Zusätzlich zur Apparatekonstruktion ist die Machbarkeit der Kristallisation in einer dünnen, ruhenden Schicht maßgeblich für den Erfolg eines solchen Apparates. Hierzu sind im Folgenden experimentelle Untersuchungen zur Ausbeute und Effizienz der Kristallisation in einer dünnen Schicht aufgeführt. Grundlage ist eine Parameterstudie, die Einflussfaktoren auf die Kristallisation im genannten Apparatekonzept aufzeigt und bewertet. Hierzu zählen

- Temperaturverlauf in der dünnen, ruhenden Schicht
- Einfluss der Schichtdicke
- Vergleich Kristallisation in ruhender und bewegter Schicht
- Reproduzierbarkeit der Kristallisation
- Einfluss der Kristallisationszeit
- Einfluss des Impfkristallanteils
- Einfluss der Abkühlrate
- Einfluss des Temperaturprofils.

5.4.2.1. Suspensionstemperatur

Zunächst ist von Interesse, wie sich der Temperaturverlauf in einer ruhenden, dünnen Schicht gestaltet und inwiefern die theoretische Abschätzung der ruhenden Schicht als Festkörper hinsichtlich der Wärmeleitung zulässig ist. Hierzu wird die experimentelle Temperaturkurve einer Saccharoselösung mit der berechneten Temperaturkurve verglichen. Ausgehend von Gleichung 5.3 beruht der Wärmestrom \dot{Q}_{ab} auf der kontinuierlichen Abkühlung eines Festkörpers nach Gleichung

$$\dot{Q}_{ab} = k_{Verlust} \cdot A_{Verlust} \cdot \Delta T. \quad (5.9)$$

Der Wärmedurchgangskoeffizient $k_{Verlust}$ charakterisiert die spezifischen Materialeigenschaften. Der Wärmestromverlust ist analog über die Enthalpiebilanz darstellbar als

$$\dot{Q}_{ab} = m_{susp} \cdot c_{p,Susp} \cdot \frac{dT_{Susp}}{dt} \quad (5.10)$$

und koppelt die Wärmekapazität $c_{p,Susp}$ und Masse m_{susp} der Suspension. Anhand der Differentialgleichung lässt sich die theoretische Abkühlkurve über den Zusammenhang

$$T = e^{\frac{k_{Verlust} \cdot A_{Verlust}}{m_{Susp} \cdot c_{p,Susp}} \cdot t_k} \cdot [T_{Start} - T_U] + T_U \quad (5.11)$$

formulieren. Die zugrunde liegenden Annahmen für die Berechnung sind Tabelle 5.1 zu entnehmen.

Tabelle 5.1.: Suspensionsparameter der Saccharose-Lösung zur theoretischen Berechnung des Suspensionstemperaturverlauf

Parameter	Einstellung	Parameter	Einstellung
t_K	40 min	T_{Start}	42,5 °C
m_{ML}	0,033 kg	T_{Ende}	20 °C
$c_{p,Susp}$	2,407 kJ · kg · K ⁻¹	$k_{Verlust}$	12 W · m ⁻² · K ⁻¹
T_U	20 °C	$A_{Verlust}$	0,0163 m ²

Die Gegenüberstellung zwischen Berechnung und experimenteller Messung ist in Abbildung 5.17 dargestellt. Dabei wird deutlich, dass die beiden Kurven gut übereinstimmen. Damit ist die Näherung der dünnen Schicht als Festkörper gerechtfertigt. Außerdem ermöglicht diese Erkenntnis schon eine erste Einschätzung zur Wahl der Maschinenparameter für unbekannte Stoffsysteme.

5.4.2.2. Schichtdicke

Mit zunehmender Schichtdicke wird die Wärmeleitung in einer ruhenden Schicht geringer, sodass sich in der Schicht lokale Unterschiede ergeben. Um starke Inhomogenitäten in der Kristallisation aufgrund dessen zu verhindern, wird der Einfluss der Schichtdicke auf die Kristallisation untersucht und damit die Grenze des Systems für das Modellsystem Saccharose definiert. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass sich die maximale Schichtdicke für jedes Stoffsystem individuell bestimmen lässt. Die Viskosität der Suspension hat hier einen entscheidenden Einfluss.

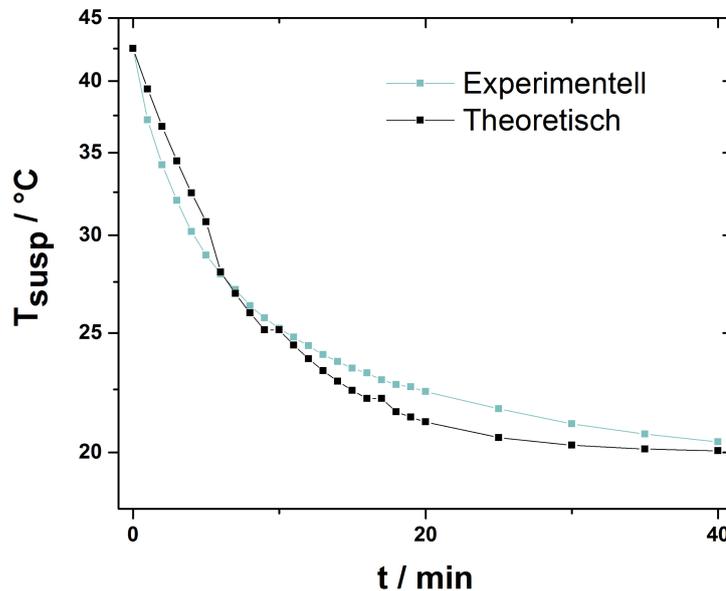


Abbildung 5.17.: Experimentell bestimmter und theoretischer Temperaturverlauf in der Suspension

Die Wärmeleitung in der Schicht kann rechnerisch abgeschätzt werden, aber ersetzt keine experimentelle Untersuchung des Stoffsystems. Für das Modellsystem Saccharose berechnet sich die Wärmestromdichte nach Gleichung 5.2. Dabei wird eine Wärmeleitfähigkeit $\lambda = 0.38 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$ und eine mittlere Temperaturdifferenz von 22.5 K angenommen [143].

In Abbildung 5.18 ist die Wärmestromdichte in Abhängigkeit der Schichtdicke dargestellt. Diese nimmt von der Oberfläche hin zur Bodenfläche vertikal stark ab. Es entstehen hohe Temperaturgradienten in der Lösung, die sich aufgrund der starken Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur in hohen Konzentrationsgradienten äußern. Dies resultiert in der Beeinflussung der Stoffübertragung in den Schichten, sowie der Kristallisation durch das diffusionslimitierten Kristallwachstum. Die Berthoudsche Gleichung setzt den Einfluss der Konzentrationsgradienten mit dem Kristallwachstum ins Verhältnis [144]. Die Wachstumsgeschwindigkeit G_{Grow} ist über den Zusammenhang

$$G_{Grow} = \frac{k_E \cdot k_D}{k_E + k_D} \cdot \Delta c \quad (5.12)$$

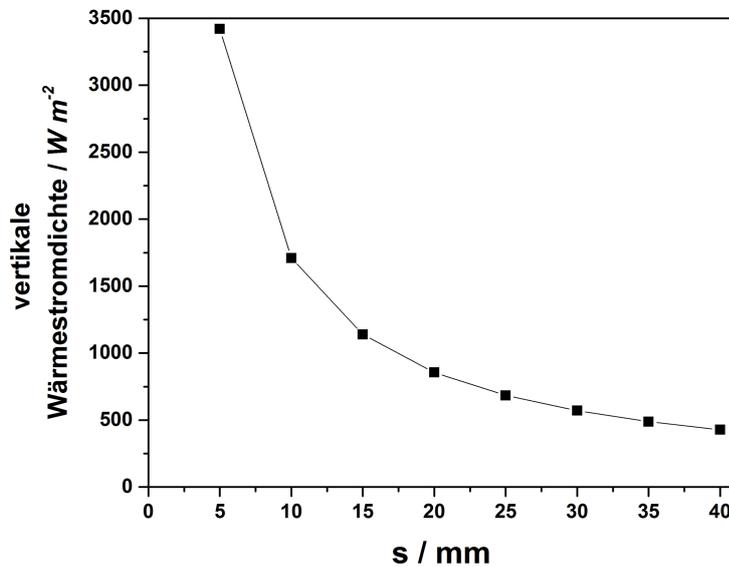


Abbildung 5.18.: Vertikale Wärmestromdichte von der Unter- bis zur Oberseite einer Schicht

mit den Geschwindigkeitskoeffizienten k_E und k_D und dem Konzentrationsgradienten Δc definiert. Bei hohen Konzentrationsgradienten ist somit mit einem geringeren Kristallwachstum zu rechnen. Dies relativiert sich durch die Keimbildung bei hohen Übersättigungen. Dadurch entstehen bei lokal hohen Konzentrationsgradienten kleine Kristalle, die langsam wachsen. Bei niedrigen Konzentrationsgradienten findet keine Keimbildung statt, sondern lediglich ein Wachstum der vorhandenen Kristalle. Daher sind geringe Konzentrationsgradienten zu bevorzugen, sodass eine geringe Schichtdicke zu wählen ist. Bei Betrachtung der Wärmestromdichte sollte die Schichtdicke einen Wert von 10 mm nicht überschreiten, da ab hier hohe lokale Konzentrationsgradienten aufgrund der Temperaturdifferenz zu erwarten sind. Die experimentelle Betrachtung des Prozesses konnte allerdings eine höhere machbare Schichtdicke feststellen. In Abbildung 5.19 ist die Partikelgrößenverteilung nach einer Kristallisation bei gleichen Prozessbedingungen mit einer Variation der Schichtdicke von 5 bis 20 mm dargestellt. Dabei zeigt sich ein Kristallwachstum bei allen Schichtdicken. Gleichzeitig lässt sich kein Unterschied zwischen den verschiedenen Schichtdicken hinsichtlich der Partikelgrößenverteilung erkennen. Dieser Umstand lässt darauf schließen, dass eine Kristallisation bis zu einer Schichtdicke von 20 mm ohne Qualitätsverluste realisierbar ist. Der Unterschied zu theoretischen Betrachtung liegt in der Vereinfachung der Annahmen. Bei dem Wärmeübertragungsprozess handelt es sich um einen komplexen, dreidimensionalen Prozess. Die horizontale Wärmestromdichte hin zu den Seitenwänden hat ebenfalls einen Einfluss auf die Temperaturgradienten in der Lösung, wird aber bei der theoretischen Betrachtung vernachlässigt.

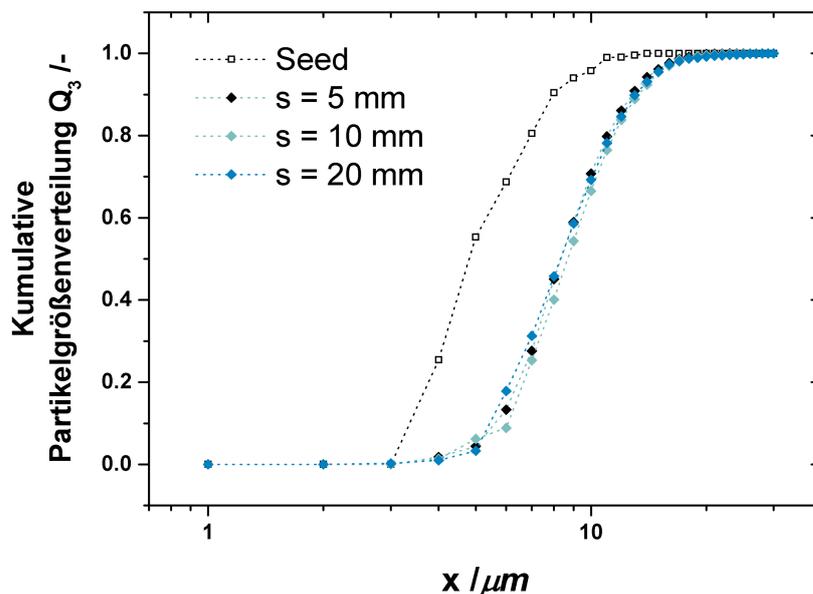


Abbildung 5.19.: Einfluss der Schichtdicke auf die Partikelgrößenverteilung nach der Kristallisation

Mit steigender Schichtdicke nimmt allerdings dessen Anteil an der Wärmeübertragung zu. Bei einer Schichtdicke von $s = 5$ mm gewichtet diese geometrische Betrachtung lediglich mit 23 %, im Vergleich zu 71 % bei einer Schichtdicke von $s = 40$ mm. Dadurch lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen experimenteller Untersuchung und theoretischer Vorhersage erklären.

Aufgrund der Ergebnisse zur Schichtdicke sind für die weiteren Betrachtungen zwei Schichtdicken relevant. Die Studien hinsichtlich Kristallisationskinetik (Reproduzierbarkeit, Kristallisationszeit, Impfkristallanteil) nutzen eine geringe Schichthöhe von 5 mm, um die Kristallisation ohne weitere Einflussfaktoren zu charakterisieren. Für die Charakterisierung der Maschinenparameter (Abkühlrate, Temperaturkurve, Modulzahl) nähert sich die experimentelle Untersuchung mit 10 mm der maximalen Schichthöhe an. Für die weiteren Untersuchungen finden die Kristallisationsbedingungen ($t_K = 40$ min, $W_{IK} = 0.050$ g g⁻¹) unter Variation des betrachteten Parameters Anwendung.

5.4.2.3. Reproduzierbarkeit

Die Kristallisation in einer dünnen, ruhenden Schicht mit einer inhomogenen Wärme- und Stoffverteilung innerhalb der Lösung führt zu der Gefahr einer ungleichmäßigen Kristallisation für zeitlich versetzte Versuche. Eine Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Kristallisation in der dünnen

Schicht ist somit unerlässlich. Daher wurden 10 Versuche mit gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt. In Abbildung 5.20 (a) ist die Partikelgrößenverteilung der Versuche dargestellt. Es zeigt sich, dass die durchgeführte Kristallisation im Rahmen der für Kristallisationsprozesse üblichen Schwankungen reproduzierbar ist.

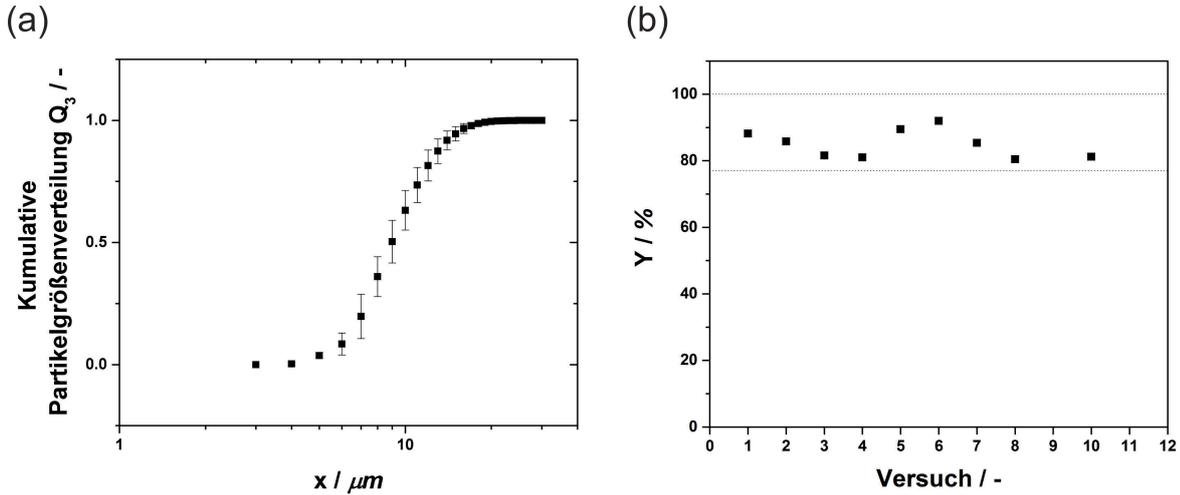


Abbildung 5.20.: Validierung der Reproduzierbarkeit anhand der (a) Partikelgrößenverteilung und (b) der Ausbeute

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Betrachtung der Ausbeute in Abbildung 5.20 (b). Die Ausbeute schwankt ebenfalls in einem gewissen Rahmen. Diese Schwankungen sind allerdings bei einem solchen Prozess zu erwarten und auf diverse Faktoren wie Änderungen in der Umgebungstemperatur oder der Anwesenheit von Fremdpartikeln zurückzuführen. Grundsätzlich lässt sich die Kristallisation von Saccharose in einer dünnen, ungerührten Schicht erfolgreich reproduzieren. Für einen ersten Eindruck der Kristallisation dienen mikroskopische Aufnahmen der Reproduktionsversuche. Abbildung 5.21 (a) zeigt die Impfkristalle, während Abbildung 5.21 (b) das Kristallisationsprodukt nach Ende des Prozesses darstellt. Zum einen ist ein deutliches Wachstum der Impfkristalle zu erkennen, wobei gleichzeitig die Zahl an Kristallen bei gleicher Probenvorbereitung keine signifikante Änderung aufweist. Außerdem lässt sich eine Änderung in der Kristallform erkennen. Die verwendeten Impfkristalle sind kommerziell erhältliche Saccharose-Kristalle, die ein Mahlungsprodukt sind. Daher sind die Kanten der Kristalle deutlich abgerundet und Bruchstücke zu sehen. Das finale Produkt hingegen weist eine deutliche isometrische Kristallform mit scharfen Kanten und Ecken auf. Dies deutet auf Kristallwachstum hin.

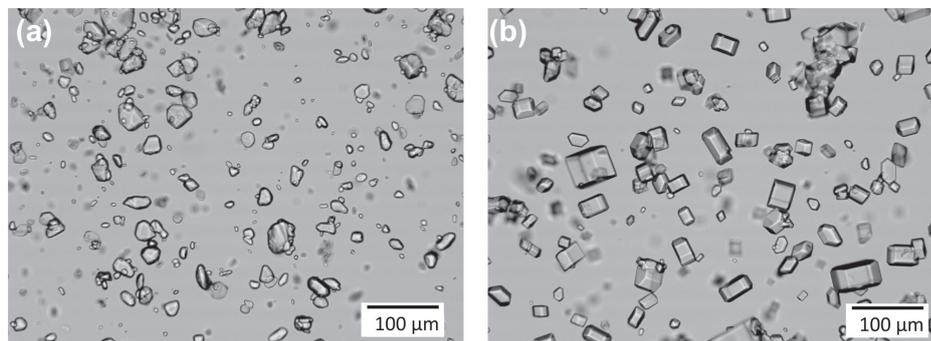


Abbildung 5.21.: Mikroskopische Aufnahmen zur Bewertung des Kristallwachstums von (a) Impfkristallen zu (b) finalem Kristallisat

5.4.2.4. Vergleich mit gerührter Kristallisation

Für die Bewertung des Prozesses ist ein Vergleich mit der klassischen Kristallisation im gerührten Batch-Rührkessel notwendig. Hierzu finden vergleichende Betrachtungen einer Kristallisation in ungerührter, dünner Schicht und einer Kristallisation im gerührten System bei gleichen Kristallisationsparametern statt. Abbildung 5.22 stellt die beiden Experimente mit den Impfkristallen gegenüber. Sowohl bei der gerührten als auch bei der ungerührten Kristallisation ist ein deutliches Kristallwachstum auf den Impfkristallen sichtbar. Die Kurven verschieben sich zu größeren Kristallen. Gleichzeitig ist zu erkennen, dass sich hinsichtlich der Partikelgrößenverteilung kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Verfahren ergibt. Im Grobgut ist eine leichte Tendenz der ungerührten Schicht zu größeren Kristallen vorhanden. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass durch die geringere Diffusion mehr Elementarbausteine antransportiert werden und somit größere Kristalle entstehen. Wird die Suspension durchmischt, ergibt sich eine homogenere Stoffverteilung innerhalb der Lösung, sodass sich die Elementarbausteine gleichmäßiger auf alle Impfkristalle verteilen. Summierend erzielt die Kristallisation in einer dünnen, ruhenden Schicht annähernd gleiche Ergebnisse wie die Kristallisation in einer gerührten Umgebung, was die Tauglichkeit des Verfahrens zeigt.

5.4.2.5. Kristallisationszeit

Die Kristallisation bedingt die Verweilzeit auf dem Apparat und somit auch die Machbarkeit. Der Einfluss der Kristallisationszeit auf das Kristallisationsprodukt ist daher ein essenzieller Parameter für die Charakterisierung. Diese Betrachtung ist vor allem deshalb von Interesse, da in der industriellen Saccharoseproduktion Kristallisationszeiten von 36–48 h üblich sind [144]. Daraus

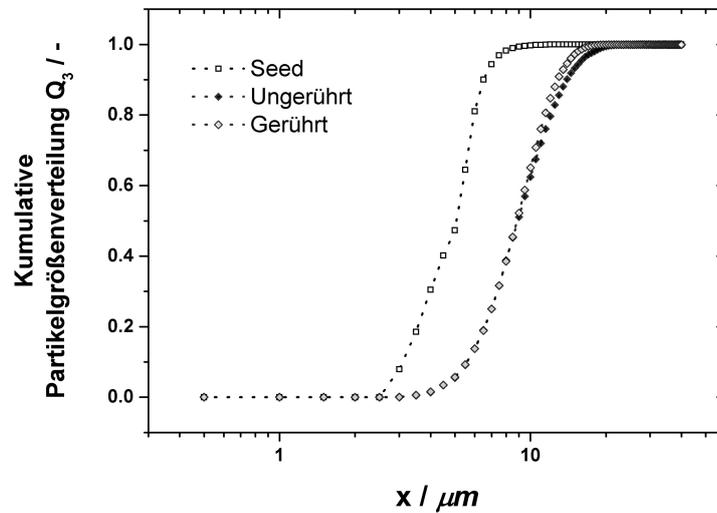


Abbildung 5.22.: Kristallisation in gerührter Schicht und ungerührter Schicht anhand der Partikelgrößenverteilung

resultiert die Fragestellung, ob die Kristallisation von Saccharose bei kürzeren Kristallisationszeiten durchführbar ist.

In Abbildung 5.23 sind die Partikelgrößenverteilung des Kristallisats nach 10–100 min dargestellt. Zunächst ist hinsichtlich der Impfkristalle eine Verschiebung zu größeren Kristallen, folglich ein Kristallwachstum erkennbar. Mit zunehmender Kristallisationszeit verstärkt sich dieser Effekt. Zudem nähert sich die Größenverteilung einem sigmoidalen Verlauf an, der auf eine engere Verteilung der Größen hindeutet. Gleichzeitig nimmt der Anteil an feinen Kristallen ab, da die Impfkristalle anwachsen und sich keine neuen Kristalle durch spontane Keimbildung bilden. Der dargestellte Effekt ist auf die hohe Viskosität der Suspension und damit auch der eingeschränkten Diffusion zurückzuführen. Durch lokale Übersättigungen wachsen die Kristalle unterschiedlich schnell, sodass eine breitere Partikelgrößenverteilung entsteht. Mit längeren Kristallisationszeiten erfolgt der Stofftransport auch an Kristalle in Bereichen geringerer Konzentrationen.

Ein ähnliches Bild ergibt sich auch bei Betrachtung von Ausbeute und Restbeladung der Mutterlauge (Abbildung 5.23). Bei geringen Kristallisationszeiten ist das System nach Ende noch nicht im Gleichgewicht. Es verbleibt eine Restmenge, die nicht auskristallisiert ist, in der Mutterlauge. Dabei ergibt sich ein deutlicher Anstieg zwischen 30–40 min Kristallisationszeit. Nach einer Kristallisationszeit von 100 min ist die Lösung komplett auskristallisiert. Die Saccharosebeladung sinkt auf die Löslichkeit bei 20°C von 66.5 g g^{-1} . Anhand dieser experimentellen Beobachtung

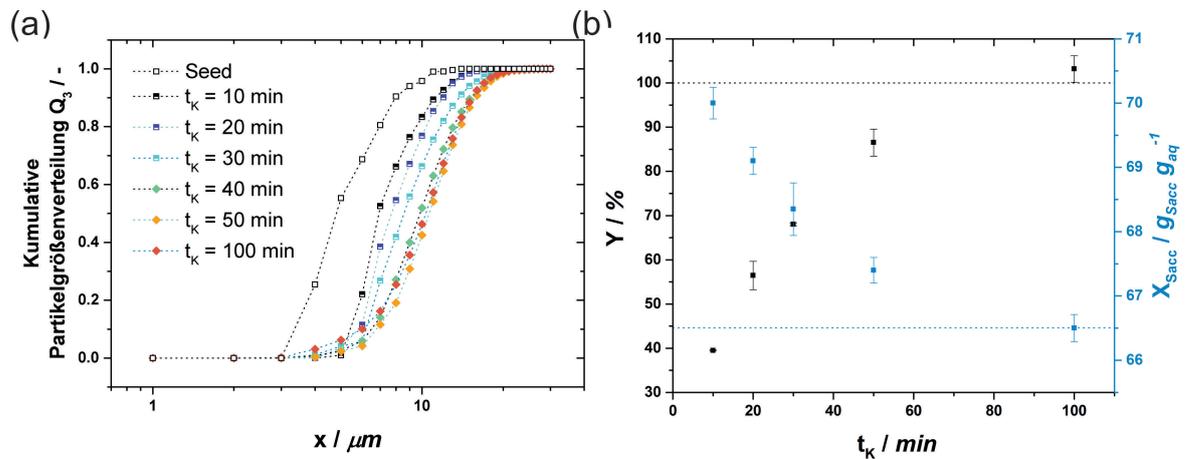


Abbildung 5.23.: Partikelgrößenverteilungen der Kristallisate bei unterschiedlichen Kristallisationszeiten

lässt sich schließen, dass eine Kristallisationszeit von 40 min ausreichend ist, um ein zufriedenstellendes Ergebnis der Kristallisation zu erhalten. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass in einem gekoppelten Prozess die einzelnen Verfahrensschritte nicht am Optimum betrieben werden können, sondern dass sich Kompromisse zwischen den einzelnen Schritten ergeben. Optimierungspotential ist zeitgleich weiterhin gegeben. Ein Beispiel ist die Rückführung der Mutterlauge nach der Filtration, die weiterhin einen hohen Anteil an gelöstem Produkt enthält, in den Feed des Prozesses. Diese Optimierungsstrategien finden keine weitere Betrachtung im Rahmen dieser Arbeit, sondern geben einen Ausblick auf Weiterentwicklungen des Apparates. Ein Vergleich mit industriell produzierten Saccharosekristallen liefert, dass die längere Kristallisationszeit zu deutlich größeren Kristallen führt. Bei der industriellen Produktion werden Größen von 0.5–1 mm erreicht. Diese Anforderung an den Kristallisationsprozess ist durch die Anwendung des Produktes Haushaltszucker bedingt. Da Saccharose in diesem Projekt als Modellsubstanz dient, sind die Ergebnisse der Kristallisationszeit und die resultierenden Größenverteilungen für den gegebenen Zweck vielversprechend.

5.4.2.6. Impfkristallanteil

Bei industriellen Kristallisationen wird in der Regel auf eine homogene Keimbildung verzichtet und eine geimpfte, heterogene Kristallisation durchgeführt. Hierdurch ergeben sich gleichmäßigere und besser kontrollierbare Partikelgrößenverteilungen. Gleichzeitig bedeutet die Zugabe von Impfkristallen eine Schmälerung der Ausbeute, da erst Kristalle eingesetzt werden müssen, um neue Kristalle zu produzieren. Daher ist der Einsatz einer maximal nötigen und minimal möglichen

Impfkristallmasse die Anforderung. Hierzu sind in Abbildung 5.24 die Partikelgrößenverteilungen des Kristallisats nach variierendem Impfkristallanteil W_{IK} von $0.025\text{--}0.200\text{ g g}^{-1}$ zu finden.

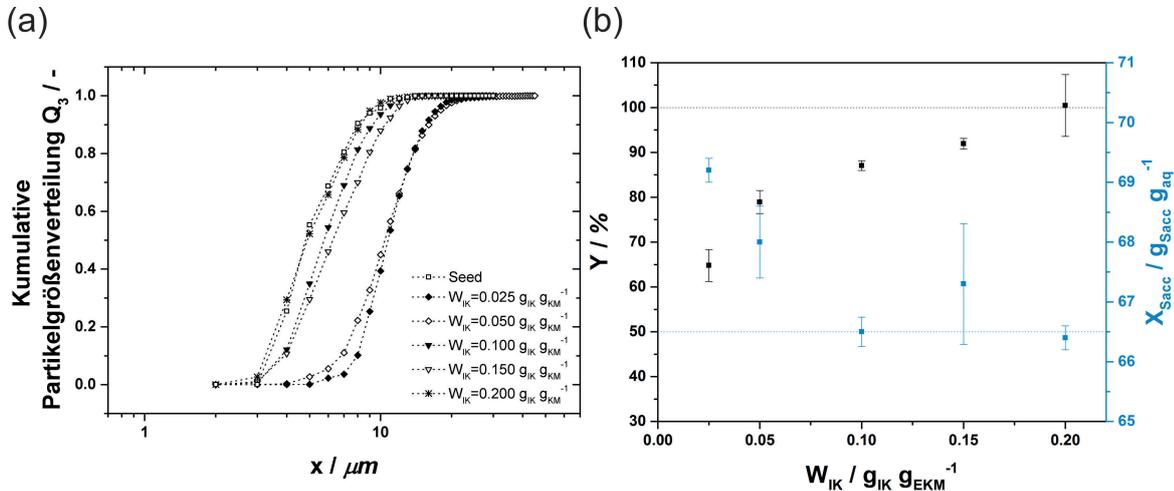


Abbildung 5.24.: Partikelgrößenverteilung des Kristallisats bei unterschiedlichen Impfkristallanteilen nach 40 min Kristallisationszeit

Für Anteile $W_{IK} < 0.200\text{ g g}^{-1}$ zeigt sich ein Kristallwachstum auf den Impfkristallen. Bei niedrigen Impfkristallanteilen zwischen $0.025\text{--}0.050\text{ g g}^{-1}$ ergibt sich eine deutliche Verschiebung der Größenverteilung zu größeren Kristallen. Im Vergleich sind die Kristallgrößen bei einem Impfkristallanteil von $0.100\text{--}0.150\text{ g g}^{-1}$ kleiner. Dies lässt sich mit verschiedenen, überlagernden Effekten erklären. Zum einen verteilt sich die Exzesskristallmasse bei höheren Impfanteilen auf mehr Kristalle, sodass das Wachstum jedes einzelnen Kristalls im Verhältnis geringer wird. Gleichzeitig zeigt sich ein deutlicher Schwellenwert des Impfkristallanteils, ab welchem dieser Effekt auftritt. Ab diesem Wert tritt die „shock induction“ ein. Durch die Zugabe von Impfkristallen wird eine sekundäre Keimbildung induziert. Dadurch entstehen zusätzliche Kristallkeime, auf welchen die Exzesskristallmasse aufwächst [2]. Bei niedrigeren Anteilen ist dieser Effekt nicht zu beobachten. Es zeigt sich, dass eine weitere Zugabe an Impfkristallen über eine Grenze von 0.050 g g^{-1} keinen weiteren positiven Einfluss hat. Es stellt sich sogar ein gegenteiliger Effekt ein. Die Kristallgröße ist geringer, was eine negative Wirkung auf die folgende Fest-Flüssig-Trennung hat. Diese Konsequenz steigert sich bei einem Impfkristallanteil von 0.200 g g^{-1} soweit, dass gar kein Wachstum im Vergleich zu den Impfkristallen stattfindet. Dies lässt darauf schließen, dass die Menge an Impfkristallen so groß ist, dass die Exzesskristallmasse zu keiner Kristallvergrößerung führt, da diese sich auf die gesamte Anzahl an Impfkristallen verteilt. Die Ergebnisse der Ausbeute-Bestimmung und der Saccharose-Beladung bei unterschiedlichen Impfkristallanteilen (Abbildung 5.24) zeigt, dass die Kristallisationszeit nur bei sehr hohen Impfkristallanteilen die maximale

Ausbeute erreicht. Dies ist durch die Diffusionswege und den Stofftransport in der Lösung bedingt. Bei höheren Impfkristallmengen sind die Impfkristalle homogener verteilt und die Wege des Stofftransports geringer. Daher wird in diesem Fall die maximale Ausbeute erreicht, während dies bei geringeren Anteilen nicht erkennbar ist. Gleichzeitig ergibt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Kristallisationszeit und Impfkristallanteil. Während bei einem Anteil $W_{IK} = 0.050 \text{ g g}^{-1}$ und einer Kristallisationszeit von $t_K = 100 \text{ min}$ nahezu 100 % Ausbeute resultieren, ist dies bei geringeren Anteilen $W_{IK} < 0.200 \text{ g g}^{-1}$ und einer Kristallisationszeit von 40 min nicht möglich. Eine Ausbeute von 80 % ist allerdings bereits bei Anteilen von 0.05 g g^{-1} erzielbar.

Analog zur Kristallisationszeit ist auch an dieser Stelle ein Kompromiss zwischen Partikelgrößenverteilung, Kristallisationszeit, Impfkristallanteil und Ausbeute zu finden. Aufgrund der Apparatekonstruktion sind Kristallisationszeiten bis 40 min realisierbar. Hinsichtlich des Effektes auf die Partikelgrößenverteilung ergibt sich zudem ein Impfkristallanteil von 0.050 g g^{-1} , obwohl in diesem Fall nicht die maximale Ausbeute erreicht wird.

5.4.2.7. Abkühlrate

Die Einstellung der Abkühlrate erfolgt anhand der Verweilzeit auf einer Prozessstufe, bzw. der Taktzeit des Bandvorschubs. Das hinterlegte Temperaturprofil ist linear über fünf Temperiermodule. Die Abkühlung erfolgt in $\Delta T = 10 \text{ K}$ zwischen den Modulen mit einer Starttemperatur $T_{Start} = 60 \text{ °C}$ und einer Endtemperatur von $T_{End} = 20 \text{ °C}$. Über die Verweilzeit auf den Modulen werden mittlere Abkühlraten von $0.27\text{--}1.6 \text{ K min}^{-1}$ erreicht. In Abbildung 5.25 sind die daraus resultierenden Partikelgrößenverteilungen dargestellt.

Ähnlich zur Beschreibung des Einflusses des Impfkristallanteils, ist auch hier zu erkennen, dass sich ein Schwellenwert für die Abkühlrate ergibt, an dem eine deutliche Verschiebung der Größenverteilung sichtbar ist. Geringe Abkühlraten zwischen $0.27\text{--}0.4 \text{ K min}^{-1}$ führen zu großen Kristallen. Durch die langsame Abkühlung wird ein ausreichender Stofftransport zur Kristalloberfläche und damit ein Kristallwachstum der vorhandenen Impfkristalle ermöglicht. Im Vergleich hierzu kommt es bei höheren Abkühlraten zwischen $0.8\text{--}1.6 \text{ K min}^{-1}$ zu kleineren Kristallgrößen. Hier tritt durch lokal hohe Übersättigungen aufgrund der schnelleren Abkühlung eine spontane Keimbildung ein. Es liegen somit mehr Kristallkeime vor, an denen die Exzesskristallmasse aufwachsen kann und es ergeben sich im Vergleich zu langsamen Abkühlraten mehr kleine Kristalle. Außerdem ist eine Tendenz hinsichtlich der Breite der Verteilungen erkennbar. Bei langsamen Abkühlraten nähert sich die Verteilung einer sigmoidalen Kurve mit enger Verteilungsbreite an. Im Vergleich dazu ist die Verteilung bei hohen Abkühlraten breiter. Dies lässt auch auf die spontane Keimbildung hindeuten, die ein Wachstum über mehrere Kristallgrößen verursacht. Es lässt

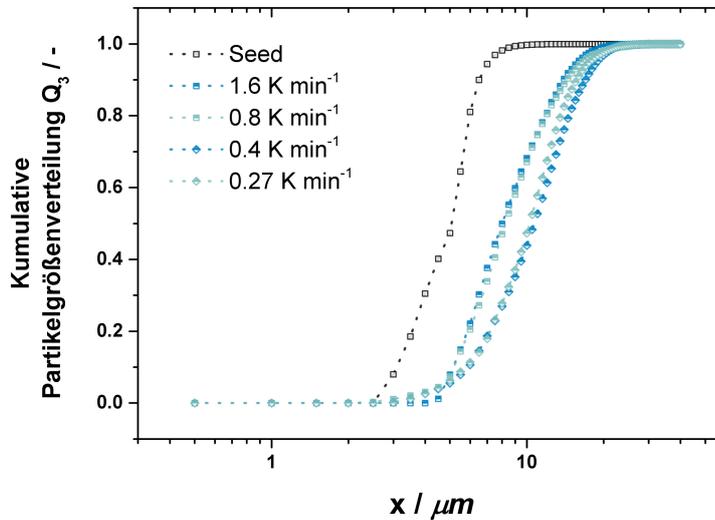


Abbildung 5.25.: Partikelgrößenverteilung des Kristallisats bei unterschiedlichen Abkühlraten

sich summieren, dass sich verschiedene Abkühlraten mit der apparativen Umsetzung über die Einstellung der Modultemperatur realisieren lassen und damit die kontinuierliche Kristallisation auf dem Bandkristallisator durchführbar ist.

5.4.2.8. Temperaturprofil

Nicht nur Abkühlrate oder Impfkristallanteil haben einen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung, sondern auch die Temperaturführung. Wibowo et.al [99] haben den Einfluss des Verlaufs des Temperaturprofils auf die resultierende Partikelgrößenverteilung, sowie auf Filtration und Trocknung untersucht. Dabei sind drei Temperaturprofile typisch für industrielle Batch-Kristallisationsprozesse.

In Abbildung 5.26 (a) ist eine Darstellung dieser Profile gezeigt, wobei Kurve 1 die natürliche Abkühlung, Kurve 2 die lineare Abkühlung und Kurve 3 die exponentielle Abkühlung darstellt. In Abbildung 5.26 (b) ist die Umsetzung dieser Profile mit der Einstellung der Modultemperaturen realisiert. Dabei erfolgte die Temperatureinstellung der 5 Module in einer solchen Weise, dass das gewünschte Profil resultiert. In Abbildung 5.26 (c) sind die entsprechenden Verläufe der Suspensionstemperatur zu sehen. Der ideale Verlauf der theoretischen Profile ist dabei nicht zu erreichen. Allerdings kann die ideale Abkühlkurve auch bei Batch-Prozessen im gerührten System nur bedingt erreicht werden, da auch hier Einflüsse wie die Wärmeübertragung innerhalb des Rührkessels und Mischwirkung durch das Rührorgan eine Abweichung von der idealen

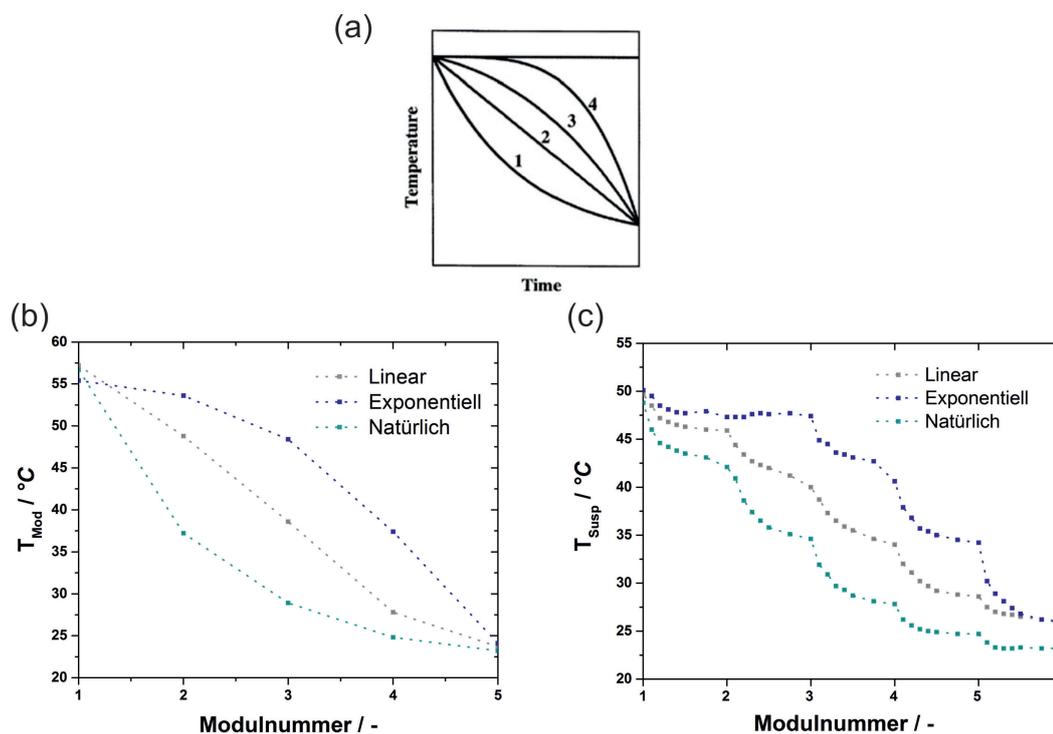


Abbildung 5.26.: (a) Klassische Temperaturprofile von industriellen Kristallisationen [99], (b) deren Umsetzung über die Modultemperatur und (c) der daraus resultierende Temperaturverlauf in der Suspension

Temperaturkurve bedingen. Hier ist die Kurve geprägt von den individuellen Abkühlkurven auf den jeweiligen Modulen. Dieser Umstand ist in Abbildung 5.27 detailliert erkennbar. Hierbei wird die Zustandsänderung der Suspensionstemperatur bei dem Wechsel zwischen zwei Modulen unterschiedlicher Temperatur dargestellt. Dabei ergibt sich eine grundsätzliche Differenz zwischen der Modultemperatur und Suspensionstemperatur bei hohen Werten, da die Verluste über den Apparat und an die Umgebung durch die Heizleistung nicht auszugleichen sind.

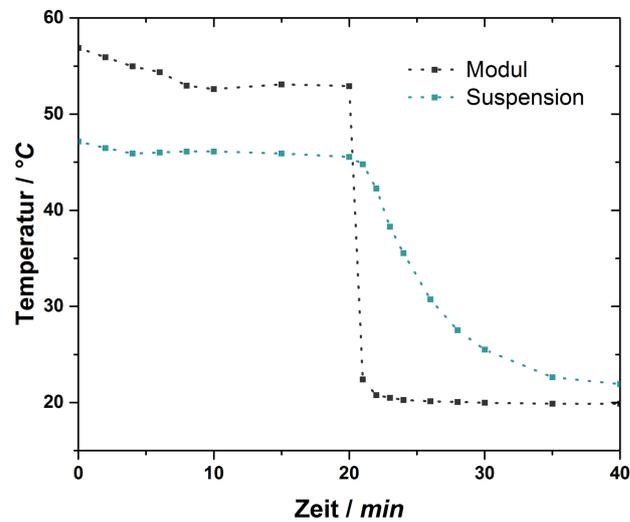


Abbildung 5.27.: Zeitlicher Temperaturverlauf der Suspension bei definierten Modultemperaturen

Während die Modultemperatur durch den Wechsel einer Sprungfunktion folgt, nähert sich die Suspensionstemperatur dieser Zustandsänderung einem natürlichen Verlauf folgend an. Daher ist durch die stufenweise Abkühlung dieses Apparatekonzepts nur eine Annäherung an eine ideale Abkühlkurve möglich. Die aus den Profilen resultierenden Partikelgrößenverteilungen des Kristallisats sind in Abbildung 5.28 zusammengestellt.

Dabei zeigt sich, dass die Abkühlrate auf die Kristallisation von Saccharose nur einen geringen Einfluss hat. Sowohl die exponentielle als auch die lineare Abkühlkurve resultieren in der gleichen Partikelgrößenverteilung des Kristallisats. Lediglich das natürliche Temperaturprofil weist eine leichte Tendenz zu kleineren Kristallgrößen auf. Dies lässt sich auf die zu Beginn der Kristallisation auftretenden höheren Abkühlraten zurückführen. Durch die geringe Stofftransportgeschwindigkeit ergeben sich lokal hohe Übersättigungen und somit spontane Keimbildung an diesen Stellen. Die Exzesskristallmasse wächst hierbei auf einer größeren Anzahl an Kristallen auf, sodass das Wachstum der Einzelkristalle im Vergleich zu den anderen Abkühlverläufen geringer ist. Daraus resultieren mehr Kristalle mit einer geringeren Größe. Die Einstellung der Modultemperaturen bei vorgegebener Modulzahl ermöglicht die Einstellung der genannten Temperaturkurven. Eine weitere Möglichkeit zur Variation des Temperaturprofils ist die Variation der Modulanzahl bei gleichbleibenden Kristallisationsbedingungen. Mit zunehmender Modulzahl kann somit ein gewünschtes Temperaturprofil genauer eingestellt werden. In Abbildung 5.29 ist die Einstellung des Temperaturverlaufes durch unterschiedliche Modulanzahlen dargestellt.

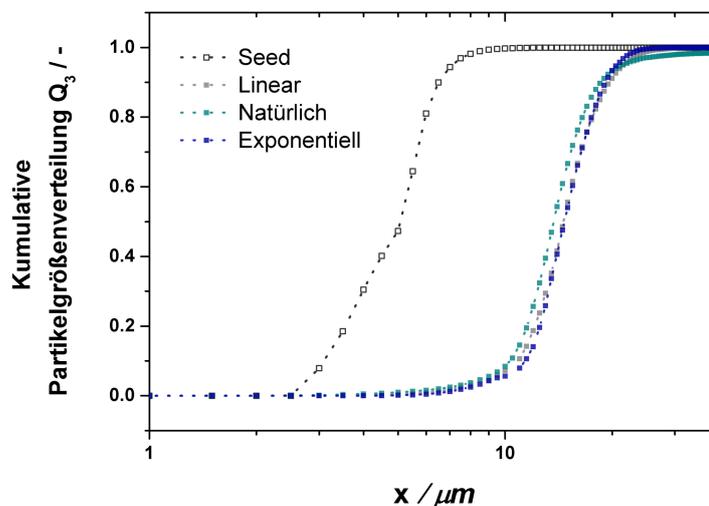


Abbildung 5.28.: Partikelgrößenverteilungen des Kristallisats bei unterschiedlichen Temperaturführungen durch Variation der Verweilzeit

Abbildung 5.29 (a) zeigt die jeweiligen Temperaturprofile und Abbildung 5.29 (b) die zugehörigen Partikelgrößenverteilungen. Dabei ist zu erkennen, dass die zugehörigen Verteilungen zu den Abkühlkurven mit 2 und 4, sowie 3 und 5 Modulen gruppiert auftreten. Der Unterschied zwischen den beiden gruppierten Verläufen liegt darin, dass bei 2 und 4 Modulen nach 50 min zwischen einem Wechsel der Temperaturen der Schwellenwert von 40 °C unterschritten wird. Bei dieser Temperatur weitet sich die metastabile Zone der Saccharose auf. Daher verbleiben diese beiden Systeme länger im Bereich des engeren metastabilen Bereichs. Gekoppelt mit der temporär hohen Abkühlrate kann es lokal zu Übersättigungen und der spontanen Keimbildung kommen. Daher liegen minimal kleinere Kristallgrößen vor. Grundsätzlich lässt sich anhand des Experiments zeigen, dass sich mit dem apparativen Aufbau verschiedene Temperaturprofile realisieren lassen, die einen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung haben. Damit ergibt sich ein weiterer Flexibilitätspunkt des Apparates, da so nicht nur die Abkühlrate über die Taktung des Systems variiert werden kann, sondern auch eine Beeinflussung der Temperaturführung umsetzbar ist.

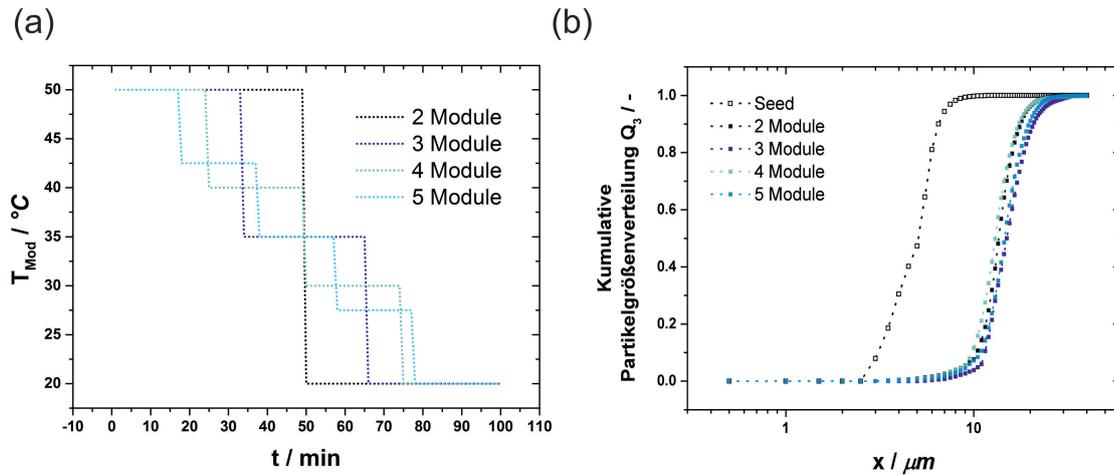


Abbildung 5.29.: (a) Temperaturverläufe und (b) Partikelgrößenverteilungen des Kristallisats bei unterschiedlichen Temperaturführungen durch Variation der Modulanzahl

5.5. Fazit

Die Entwicklung eines neuen Apparatekonzeptes, dessen Realisierung und Demonstration sind Ziel der Untersuchungen.

Die Grundidee des neuen Apparates basiert auf einem kontinuierlichen Vakuumbandfilter, auf dessen umlaufendem Band verschiedene Verfahrensschritte, wie Kristallisation, Fest-Flüssig-Trennung und Trocknung, stattfinden. Die Planung und der Bau des Apparates stellen dabei einen essenziellen Teil der Arbeit dar und zeigen sich aufgrund der Komplexität als Herausforderung. Mit einfachen, flexiblen und praktikablen Umsetzungen zur Vermittlung der Temperaturprofile ist die Integration der Kristallisation auf einem Vakuumbandfilter realisiert. Dabei liegt der Fokus zusätzlich zur Funktionalität auf der Modularität des Apparates. Durch den Austausch einzelner Module ist eine Erweiterung der verschiedenen verfahrenstechnischen Zonen möglich. Somit entspricht die bauliche Umsetzung des Konzeptes den Anforderungen Flexibilität und Kontinuität. Die besondere Herausforderung am Grundkonzept ist, zusätzlich zum baulichen Konzept, die Kristallisation in einer dünnen, ungerührten Schicht, die bisher nicht in der Literatur beschrieben ist. Als Modellsystem für die Charakterisierung dient Saccharose, da diese aufgrund der Stoffeigenschaften am besten zur Charakterisierung des Apparatekonzeptes geeignet ist. Der Vergleich mit einem konvektiven Energieeintrag zeigt dabei keinen Unterschied in der Größenverteilung des resultierenden Partikelkollektivs, sodass ein Qualitätsverlust durch die ruhende Schicht nicht zu erwarten ist. Die Reproduzierbarkeit wurde ebenfalls demonstriert, sodass mit dem grundsätzlichen Aufbau der Temperiermodule die gegebene Aufgabe realisierbar ist. Zudem ist gezeigt, dass Kristallisationszeit, Impfkristallanteil und Abkühlrate einen entscheidenden Einfluss auf die

Partikelgrößenverteilung haben.

Weiterhin ist die Umsetzung verschiedener Temperaturprofile über die Einstellung der Stufentemperatur, sowie der Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung des resultierenden Kristallisats gezeigt. Zusammenfassend ist eine Umsetzung der Idee eines integrierten Apparates zur Kristallisation, Filtration und Trocknung gelungen und die Kristallisation in einer dünnen, ungerührten Schicht reproduzierbar und ohne Qualitätsverluste durchführbar. Somit wurde ein neues Apparatekonzept entwickelt, gebaut und validiert.

6. Zusammenfassung und Ausblick

6.1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Fest-Flüssig-Trennung von kristallinen Aminosäuren, wobei die Betrachtung auf die Filtration als Abtrennprinzip beschränkt ist. Im Vordergrund stehen unterschiedliche Aspekte des Prozesses, die aktuelle Fragestellungen aus dem industriellen Umfeld adressieren. Die Betrachtungen gelten zunächst als Ansatz zur Prozess- und Planungsbeschleunigung bestehender Konzepte für die Produktion kristalliner Aminosäuren in Form der Modularisierung. Des Weiteren erfolgt die Charakterisierung des Einflusses der Filtration bei unterschiedlich induzierten Triebkräften auf die Agglomeration von kristallinen Aminosäuren. Hierbei stehen die Bewertung des gesamten Produktionsprozesses, sowie die Wahl der geeigneten Verfahrens im Fokus der Untersuchungen. Die Entwicklung eines neuen Apparatekonzepts zur integrierten Partikelerzeugung und -abtrennung erweitert die klassischen Verfahren des Downstream-Verfahrens von kristallinen Produkten. Eine Zusammenfassung der Schlussfolgerungen zu jedem Teilaspekt der Betrachtungen ist im Folgenden dargestellt.

Neue Strategien zur Prozessentwicklungsbeschleunigung

Die Untersuchungen haben die Beurteilung der Modularisierung im verfahrenstechnischen Umfeld zum Ziel. Die Schwierigkeit besteht in der Vielfältigkeit von Stoffsystemen in ihren Partikel- und physikochemischen Eigenschaften. Die Analyse der Filtrationseigenschaften verschiedener kristalliner Aminosäuresysteme zeigt die Schwierigkeit hinsichtlich dieses Ansatzes auf. Kristallsysteme variieren in ihrem Kristallhabitus sowohl zwischen verschiedenen Stoffen aufgrund der molekularen Struktur als auch durch Polymorphismus, der durch intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den Elementarbausteinen unterschiedliche äußere Erscheinungsformen bedingt. Die theoretische Auslegung einer Auswahl an kontinuierlichen Fest-Flüssig-Trennmodulen anhand der Filtrationseigenschaften stellt gleichzeitig die grundsätzliche Machbarkeit der Modularisierung dar. Obwohl sich die resultierenden Massenströme unterscheiden, liegen die Anforderungen innerhalb der möglichen Maschinenparameter. Diesen Umstand zeigt auch die Übertragung der Laborergebnisse auf einen kontinuierlichen Vakuumbandfilter. Dieser stellt das Modul Fest-Flüssig-Trennung

dar, dessen Betrieb zunächst diskontinuierlich mit einer Batch-Vorlage erfolgte. Sowohl die Maßstabsübertragung zwischen Laborexperimenten und Modul, als auch die erfolgreiche Abtrennung von verschiedenen kristallinen Systemen ist hiermit durchführbar. Durch die Integration des Fest-Flüssig-Trennmoduls in eine kontinuierliche Gesamtanlage mit Kristallisation und Verdampfung gelang es gute Übereinstimmung mit den vorangegangenen Untersuchungen zu erzielen. Als besondere Herausforderung ist dabei zu nennen, dass auch der Vergleich zwischen kontinuierlicher und diskontinuierlicher Kristallisation gute Übertragbarkeit auf dem Fest-Flüssig-Trennmodul zeigt. Somit ist die Modularisierung hinsichtlich der Fest-Flüssig-Trennung als machbar zu bewerten und die Demonstrationsanlage zeigt gleichzeitig den potentiellen Einsatz im industriellen Umfeld.

Beeinflussung der Kristallform durch den Fest-Flüssig-Trennschritt

Sowohl Kristallform als auch Größe haben einen entscheidenden Einfluss auf die Anwendungseigenschaften des Produktes. Daher sind Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen Prozessschritt und Eigenschaften von Bedeutung. Als beeinflusster Parameter steht die Agglomeration, aufgrund des Einflusses auf Auflösungs- und Transporteigenschaften, im Vordergrund der Untersuchungen. Die Kristallisation selbst hat naturgemäß den bedeutendsten Anteil an der Bildung von Kristallagglomeraten, aber auch die Fest-Flüssig-Trennung führt zu einer Veränderung der Kristallstruktur durch mechanische Belastung der Einzelkristalle oder unzureichende Entfeuchtung. Die Bewertung des Agglomerationszustandes basiert auf einer automatisierten Klassifikation und Bildauswertung mikroskopischer Aufnahmen der Kristallsuspensionen. Hierzu dienen die Verfahren der Diskriminanzanalyse und der Support-Vector-Machine. Beide Verfahren zeigen eine gute Anwendbarkeit auf die Kristallsysteme L-Alanin, L-Glutaminsäure und L-Phenylalanin, wobei sich in Abhängigkeit der spezifischen Kristallstrukturen jeweils ein Verfahren als besonders vorteilhaft empfiehlt. Anhand des entwickelten Verfahrens erfolgte die Charakterisierung des Einflusses der Filtration. Dabei zeigt sich zum einen ein Unterschied zwischen den Verfahren der Vakuum-, Druck- und zentrifugierenden Filtration, sowie zwischen den verschiedenen Kristallsystemen selbst. Summierend tritt die Agglomeration stets in Abhängigkeit der Kristallform, der physikochemischen Moleküleigenschaften wie Löslichkeit und des angewendeten Verfahrens auf. Dies bietet eine Bewertungsgrundlage bei der Auswahl und Auslegung von Prozessen, die kristalline Systeme verarbeiten. Gleichzeitig ist eine pauschale Aussage über das Abtrennverfahren nicht möglich. Die kristalline Form und Größe hat einen entscheidenden Einfluss auf die intermolekularen Wechselwirkungen von Van-der-Waals-Kräften über Elektrostatik bis hin zu Feststoffbrücken aus arteigenem Material. Daher ist eine ausführliche Charakterisierung des Kristallsystems vor der Bewertung des Prozesses wesentlich. Bei den Untersuchungen zeigt sich, dass eine Beschränkung der Agglomeration auf den Kristallisationsprozess nicht ausreichend

ist, um eine Prozesskette zu charakterisieren. Die Fest-Flüssig-Trennung hat ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf die Kristallstruktur des finalen Produktes. Die Kenntnisse über den Zusammenhang eines Verfahrensschrittes auf die agglomerierte Struktur des Produktes bieten dabei ein hohes Optimierungspotential der verfahrenstechnischen Prozesskette.

Entwicklung eines neuen Apparatkonzeptes zur integrierten Partikelerzeugung

Als weitere Option zur Effizienzsteigerung verfahrenstechnischer Produktionsprozesse steht die Entwicklung neuer modularer Apparate im Fokus der Untersuchungen. Dieser Teil der Arbeit hat die Neuentwicklung eines integrierten Apparates zur Partikelerzeugung und –abtrennung zum Ziel. Die verfahrenstechnischen Operationen Kristallisation, Filtration und Trocknung sind dabei auf einem Apparat, basierend auf dem Konzept des Vakuumbandfilters, vereint. In einer ersten Zone erfolgt die Kristallisation, im Anschluss die Filtration und abschließend die Trocknung. Der Kristallisationsbandfilter ist modular ausgelegt, sodass die Nachteile eines gekoppelten Verfahrens ausgeglichen und die Zonen der einzelnen Verfahrensoperationen flexibel anpassbar sind. Ausführliche Machbarkeitsstudien zur Kristallisation in einer dünnen, ruhenden Schicht zeigten zudem die hohe Effizienz des Verfahrens. Im Vergleich zu einer gerührten Batch-Kristallisation entstehen hinsichtlich der Kristalleigenschaften keine Nachteile bei gleichzeitig kontinuierlicher Betriebsweise. Die Parameter zum Betrieb der Anlage hinsichtlich Schichthöhe, Temperaturprofile und Animpfung sind nach Konstruktion und Bau des Kristallisationsbandfilters definiert. Entwicklung, Konstruktion und Bau dieses neuen Apparatkonzeptes zeigt die Weiterentwicklung und das Potential im Bereich der verfahrenstechnischen Maschinen. Auf Basis eines klassischen Apparates aus der Fest-Flüssig-Trennung ist anhand konstruktiver Anpassungen die Erschließung einer neuen Funktionalität möglich.

6.2. Ausblick

Die Abtrennung kristalliner Systeme bietet viele weitere Möglichkeiten zur Optimierung und Weiterentwicklung bestehender Verfahren. Auf dem Gebiet der *Modularisierung* ist bisher nur ein Bruchteil der praktischen Umsetzung erfolgt. Der Bau von weiteren Demonstrationsanlagen mit unterschiedlichen Fest-Flüssig-Trennapparaten stellen Herausforderungen an universitäre und industrielle Forschung. Simultan ist die Modellbildung der verfahrenstechnischen Prozesse zur Erhöhung des Automatisierungsgrades ein vielversprechender Ansatzpunkt zur Effizienzsteigerung. Im Bereich der *Formulierung* kristalliner Systeme über die gesamte Prozesskette sind ebenfalls noch eine Vielzahl an Untersuchungen durchzuführen. Diese Arbeit beschäftigte sich bereits mit einer Erweiterung der Betrachtungen auf verschiedene Kristallsysteme und den Einfluss der Filtration.

Hierbei ist eine Weiterentwicklung auf andere Stoffsysteme, sowie eine systematische Analyse der Zusammenhänge notwendig. Die Anwendung auf weitere Verfahren der Fest-Flüssig-Trennung, bzw. anderer verfahrenstechnischer Grundoperationen, ist ebenfalls wesentlich für die sichere Bewertung des Einflusses. Die Entwicklung und Umsetzung des neuen *Apparatekonzeptes* ist ein erster Schritt zur praxisnahen Anwendung eines solchen Apparates. Die Demonstration zeigt die grundsätzliche Machbarkeit. Eine Erweiterung auf verschiedene Stoffsysteme, Kristallisationsarten und Trocknungsverfahren ist zwingend notwendig. Eine Optimierung des Apparates ist zudem zielführend für die weitere Anwendung. Zudem handelt es sich bei dem betrachteten Apparat um eine Laborapparatur. Im industriellen Umfeld zur Produktion ist dieser nicht geeignet. Die Entwicklung eines kommerziellen Produktes ist dabei ebenfalls ein zukunftsweisender Ausblick.

7. Abkürzungen und Symbole

Lateinische Buchstaben

A	Fläche	m
$A_{Verlust}$	Verlustfläche	m
AgD	Agglomerationsgrad	-
a	Ordinatenabschnitt der Filtrationsgeraden	-
b	Steigung der Filtrationsgeraden	-
b_j	Diskriminanzkoeffizienz der Variable j	$\frac{1}{x_j}$
c	Konzentration in der ruhenden Grenzschicht	$g\ g^{-1}$
c_i	Konzentration am Ende der ruhenden Grenzschicht	$kg\ m^{-3}$
$c_{p,Susp}$	Wärmekapazität der Suspension	$J\ kg^{-1}\ K^{-1}$
DF	Diskriminanzfunktionswert	-
\overline{DF}_g	Gruppenschwerpunkt der Diskriminanzfunktion	-
GF	Gewichtungsfaktor	-
G_{Grow}	Wachstumsgeschwindigkeit	$m\ s^{-1}$
G_V	Enthalpie	J
EKM	Exzesskristallmasse	g
EKM_{max}	Maximale Exzesskristallmasse	g
e	Ordnung der Einbaureaktion	-
g	Erdbeschleunigung	$m^2\ s^{-1}$
h_{FK}	Filterkuchenhöhe	mm
I_g	Anzahl an Elementen in einer Gruppe	-
k_D	Diffusionskoeffizient	$m\ s^{-1}$
k_E	Einbaukoeffizient	$m\ s^{-1}$
$k_{Verlust}$	Wärmedurchgangskoeffizient	$W^2\ m^{-1}\ K^{-1}$
L	Zonenlänge beim Vakuumbandfilter	cm
M	Strömungsabhängiger Korrekturfaktor	-
m	Masse	g
$m_{p,tr}$	Trockenmasse einer Suspensionsprobe	g

$m_{p,fe}$	Suspensionsmasse	g
\dot{m}	Massenstrom	kg h ⁻¹
n	Drehzahl	min ⁻¹
PI	Treffergenauigkeit	%
p	Druck	Pa
p_c	Permeabilität des Filterkuchens	m
Q	Summenverteilung	μm ⁻¹
q	Dichteverteilung	μm ⁻¹
\dot{q}	Wärmestromdichte	J ² m ⁻¹ m ⁻¹
\dot{Q}	Wärmestrom	J m ⁻¹
R	Filtrationswiderstand	m ⁻¹
RF	Restfeuchte	g g ⁻¹
r	Radius	μm
r_c	Mittlere Abkühlrate	K min ⁻¹
s	Schichtdicke	mm
$span$	Verteilungsbreite	-
S_V	Spezifische Oberfläche	
t_2	Erreichen des stationären Zustandes des Kristallers	min
t_3	Zeitpunkt des Abfahrens des Kristallers	min
t_f	Filtrationszeit	min
T	Temperatur	°C
V	Volumen	m ³
\dot{V}	Volumenstrom	m ³ h ⁻¹
u	Bandvorschubgeschwindigkeit	m min ⁻¹
$v_{Stokes,Schwerefeld}$	Einzelkornsinkgeschwindigkeit im Erdschwerefeld	mm s ⁻¹
$v_{Stokes,Zentrifugalfeld}$	Einzelkornsinkgeschwindigkeit im Zentrifugalfeld	mm s ⁻¹
v_{Zaki}	Zonensinkgeschwindigkeit im Zentrifugalfeld	mm s ⁻¹
W_{IK}	Impfkristallanteil	g g ⁻¹
x	Partikeldurchmesser	μm
x_j	Merkmalsvariable	variabel
X	Beladung	g g ⁻¹
Y	Ausbeute	%
RZB	Relative Zentrifugalbeschleunigung	-

Griechische Buchstaben

α	Wärmedurchgangskoeffizient	$\text{J s}^{-2} \text{m}^{-1} \text{K}^{-1}$
α_1	Eintauchwinkel Trommelfilter	°
α_h	Höhenspezifischer Filtrationswiderstand	m^{-1}
ε	Porosität	-
λ	Wärmeleitfähigkeit	$\text{J s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{K}^{-1}$
η	Viskosität	Pa s
ρ	Dichte	kg m^{-3}

Indizes

*	Sättigungszustand
<i>Agglo</i>	Agglomerat
<i>AS</i>	Aminosäure
<i>aq</i>	Wasser
<i>automatisiert</i>	Automatisierte Ausführung
<i>Belt</i>	Bandfilter
<i>calc</i>	Kalkulation
<i>crys</i>	Kristall
<i>crys,l</i>	Kristallwasser
<i>crys,s</i>	Reiner Kristall
<i>End</i>	Ende
<i>F</i>	Filtrat
<i>FK</i>	Filterkuchen
<i>FM</i>	Filtermedium
<i>ges</i>	Gesamtes System
<i>gesättigt</i>	Gesättigte Lösung
<i>H</i>	Hohlraum
<i>IK</i>	Impfkristall
<i>l</i>	flüssige Phase
<i>Mod</i>	Modul
<i>m</i>	Masse
<i>manuell</i>	Manuelle Ausführung
<i>ML</i>	Mutterlauge
<i>Rotary</i>	Trommelfilter
<i>Sacc</i>	Saccharose
<i>Single</i>	Einzelkristall

<i>Solu</i>	Löslichkeit
<i>Start</i>	Beginn
<i>Susp</i>	Suspension
<i>s</i>	Feste Phase
<i>V</i>	Volumen

Abkürzungen

L-Ala	L-Alanin
L-Asp	L-Asparaginsäure
L-Glu	L-Glutaminsäure
L-Phe	L-Phenylalanin
A-AS	Aromatische Aminosäure
AgD	Agglomerationsgrad (<i>engl: agglomeration degree</i>)
DFA	Diskriminanzfunktionsanalyse
GF	Gewichtungsfaktor
HAZOP	Hazard and Operability
PGV	Partikelgrößenverteilung
REM	Rasterelektronenmikroskop
RZB	Relative Zentrifugalbeschleunigung
SVM	Support-Vector-Machine
Z-AS	Zyklische Aminosäure

Literatur

- [1] Leuchtenberger, W. und Plöcker, U. „Herstellung von Aminosäuren mit Hilfe biotechnologischer Methoden“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 60.1 (1988), S. 16–23.
- [2] Eggeling, L. und Bott, M. „A giant market and a powerful metabolism: L-lysine provided by *Corynebacterium glutamicum*“. In: *Applied microbiology and biotechnology* 99.8 (2015), S. 3387–3394.
- [3] Krämer, R. „Production of Amino Acids: Physiological and Genetic Approaches“. In: *Food Biotechnology* 18.2 (2007), S. 171–216.
- [4] Hermann, T. „Industrial production of amino acids by coryneform bacteria“. In: *Journal of Biotechnology* 104.1-3 (2003), S. 155–172.
- [5] Weuster-Botz, D., Karutz, M., Joks, B., Schärtges, D. und Wandrey, C. „Integrated development of fermentation and downstream processing of L-isoleucine production with *Corynebacterium glutamicum*“. In: *Applied microbiology and biotechnology* 46.3 (1996), S. 209–219.
- [6] Kusumoto, I. „Industrial production of L-glutamine“. In: *The Journal of nutrition* 131.9 Suppl (2001), 2552S–5S.
- [7] Kircher, M. und Pfefferle, W. „The fermentative production of l-lysine as an animal feed additive“. In: *Chemosphere* 43.1 (2001), S. 27–31.
- [8] Bohnet, M. *Mechanische Verfahrenstechnik*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2012.
- [9] Kumar, R., Vikramachakravarthi, D. und Pal, P. „Production and purification of glutamic acid: A critical review towards process intensification“. In: *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 81 (2014), S. 59–71.
- [10] Lier, S. und Grünewald, M. „Net Present Value Analysis of Modular Chemical Production Plants“. In: *Chemical Engineering & Technology* 34.5 (2011), S. 809–816.
- [11] Lier, S., Wörsdörfer, D. und Grünewald, M. „Wandlungsfähige Produktionskonzepte: Flexibel, Mobil, Dezentral, Modular, Beschleunigt“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 87.9 (2015), S. 1147–1158.

- [12] Kockmann, N. „Scale-up-fähiges Equipment für die Prozessentwicklung“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 84.5 (2012), S. 646–659.
- [13] Buchholz, S. „Future manufacturing approaches in the chemical and pharmaceutical industry“. In: *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 49.10 (2010), S. 993–995.
- [14] Urbas, L., Doherr, F., Krause, A. und Obst, M. „Modularisierung und Prozessführung“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 84.5 (2012), S. 615–623.
- [15] Terdenge, L.-M., Heisel, S., Schembecker, G. und Wohlgemuth, K. „Agglomeration degree distribution as quality criterion to evaluate crystalline products“. In: *Chemical Engineering Science* 133 (2015), S. 157–169.
- [16] Terdenge, L.-M. und Wohlgemuth, K. „Impact of agglomeration on crystalline product quality within the crystallization process chain“. In: *Crystal Research and Technology* 51.9 (2016), S. 513–523.
- [17] Terdenge, L.-M. und Wohlgemuth, K. „Effect of drying method on agglomeration degree of crystalline products“. In: *Chemical Engineering Science* 167 (2017), S. 88–97.
- [18] Heisel, S., Ernst, J., Emshoff, A., Schembecker, G. und Wohlgemuth, K. „Shape-independent particle classification for discrimination of single crystals and agglomerates“. In: *Powder Technology* 345 (2019), S. 425–437.
- [19] H. Chmiel, R. Takors und D. Weuster-Botz, Hrsg. *Bioprozesstechnik*. 4. Aufl. 2018.
- [20] Yokota, A. und Ikeda, M. *Amino acid fermentation*. Bd. 159. *Advances in biochemical engineering/biotechnology*. 2017.
- [21] Scheper, T., Babel, W., Blanch, H. W., Endo, I., Enfors, S.-O., Fiechter, A., Hoare, M., Mattiasson, B., Sahm, H., Schügerl, K., Stephanopoulos, G., Stockar, U. v., Tsao, G. T., Villadsen, J., Wandrey, C., Zhong, J.-J., Faurie, R., Thommel, J., Bathe, B., Debabov, V. G., Huebner, S., Ikeda, M., Kimura, E., Marx, A., Möckel, B., Mueller, U. und Pfefferle, W. *Microbial Production of l-Amino Acids*. Bd. 79. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2003.
- [22] CLONINGER, M. R. und BALDWIN, R. E. „L-ASPARTYL-L-PHENYLALANINE METHYL ESTER (ASPARTAME) AS A SWEETENER“. In: *Journal of Food Science* 39.2 (1974), S. 347–349.
- [23] Biolo, G., Tipton, K. D., Klein, S. und Wolfe, R. R. „An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein“. In: *The American journal of physiology* 273.1 Pt 1 (1997), E122–9.

- [24] Roveratti, M. C., Jacinto, J. L., Oliveira, D. B., da Silva, Rubens Alexandre, Andraus, Rodrigo Antonio Carvalho, de Oliveira, Erick Prado, Ribeiro, A. S. und Aguiar, A. F. „Effects of beta-alanine supplementation on muscle function during recovery from resistance exercise in young adults“. In: *Amino acids* 51.4 (2019), S. 589–597.
- [25] Liu, Y., Wang, X., Hou, Y., Yin, Y., Qiu, Y., Wu, G. und Hu, C.-A. A. „Roles of amino acids in preventing and treating intestinal diseases: recent studies with pig models“. In: *Amino acids* 49.8 (2017), S. 1277–1291.
- [26] Yi, D., Li, B., Hou, Y., Wang, L., Di Zhao, Chen, H., Wu, T., Zhou, Y., Ding, B. und Wu, G. „Dietary supplementation with an amino acid blend enhances intestinal function in piglets“. In: *Amino acids* 50.8 (2018), S. 1089–1100.
- [27] Arakawa, T., Tsumoto, K., Kita, Y., Chang, B. und Ejima, D. „Biotechnology applications of amino acids in protein purification and formulations“. In: *Amino acids* 33.4 (2007), S. 587–605.
- [28] Österberg, T. und Wadsten, T. „Physical state of l-histidine after freeze-drying and long-term storage“. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 8.4 (1999), S. 301–308.
- [29] Silber, B. Y. und Schmitt, J. „Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep“. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 34.3 (2010), S. 387–407.
- [30] Hacking, A. J. und Hacking, A. J. *Economic aspects of biotechnology*. Bd. 3. Cambridge studies in biotechnolog. Cambridge und New York: Cambridge University Press, 1987.
- [31] Kayser, O. und Aversch, N. *Technische Biochemie*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden, 2015.
- [32] Schade, B. und Juergen-Hinrich Fuhrhop, a. „Amino acid networks“. In: *New Journal of Chemistry* 22.2 (1998), S. 97–104.
- [33] Fleck, M. und Petrosyan, A. M. *Salts of Amino Acids: Crystallization, Structure and Properties*.
- [34] Boeyens, Jan C. A und Ogilvie, J. F. *Models, Mysteries and Magic of Molecules*. Dordrecht: Springer, 2008.
- [35] Chmiel, H. *Bioprozesstechnik*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2011.
- [36] Pogliani, L. „Molecular Connectivity Model for Determination of Isoelectric Point of Amino Acids“. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 81.4 (1992), S. 334–336.
- [37] Needham, T. E., Paruta, A. N. und Gerraughty, R. J. „Solubility of Amino Acids in Pure Solvent Systems“. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 60.4 (1971), S. 565–567.
- [38] Kind, M. *Thermische verfahrenstechnik: Grundlagen und methoden*. Berlin: Springer, 2005.

- [39] Lacmann, R., Herden, A. und Mayer, C. „Kinetics of Nucleation and Crystal Growth“. In: *Chemical Engineering & Technology* 22.4 (1999), S. 279–289.
- [40] Chen, J., Sarma, B., Evans, James M. B. und Myerson, A. S. „Pharmaceutical Crystallization“. In: *Crystal Growth & Design* 11.4 (2011), S. 887–895.
- [41] Hofmann, G. *Kristallisation in der industriellen Praxis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- [42] Kind, M. „Industrielle Kristallisation“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 75.10 (2003), S. 1487–1490.
- [43] Mohan, R., Koo, K.-K., Strege, C. und Myerson, A. S. „Effect of Additives on the Transformation Behavior of l -Phenylalanine in Aqueous Solution“. In: *Industrial & Engineering Chemistry Research* 40.26 (2001), S. 6111–6117.
- [44] Dalhus, B. und Henrik Grbitz, C. „Crystal structures of hydrophobic amino acids: interaction energies of hydrogen-bonded layers revealed by ab initio calculations“. In: *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 675.1-3 (2004), S. 47–52.
- [45] Moggach, S. A., Parsons, S. und Wood, P. A. „High-pressure polymorphism in amino acids“. In: *Crystallography Reviews* 14.2 (2008), S. 143–184.
- [46] Cashell, C., Corcoran, D. und Hodnett, B. K. „Control of polymorphism and crystal size of L-glutamic acid in the absence of additives“. In: *Journal of Crystal Growth* 273.1-2 (2004), S. 258–265.
- [47] Schöll, J., Bonalumi, D., Vicum, L., Mazzotti, M. und Müller, M. „In Situ Monitoring and Modeling of the Solvent-Mediated Polymorphic Transformation of l -Glutamic Acid“. In: *Crystal Growth & Design* 6.4 (2006), S. 881–891.
- [48] Shan, G. „Control of solvent-mediated transformation of crystal polymorphs using a newly developed batch crystallizer (WWDJ-crystallizer)“. In: *Chemical Engineering Journal* 85.2-3 (2002), S. 169–176.
- [49] Boldyreva, E. V., Drebuschak, V. A., Drebuschak, T. N., Paukov, I. E., Kovalevskaya, Y. A. und Shutova, E. S. „Polymorphism of L-Glycine: Part I Relative Stability of the Polymorph“. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 73.2 (2003), S. 409–418.
- [50] Boldyreva, E. V., Drebuschak, V. A., Drebuschak, T. N., Paukov, I. E., Kovalevskaya, Y. A. und Shutova, E. S. „Polymorphism of L-Glycine: Part II Polymorphic Transition“. In: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 73.2 (2003), S. 419–428.
- [51] Jönsson, P. G., Kvik, Å. und . „Precision neutron diffraction structure determination of protein and nucleic acid components. III. The crystal and molecular structure of the amino acid alpha-glycine“. In: *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry* 28.6 (1972), S. 1827–1833.

- [52] Iitaka, Y. „The crystal structure of beta-glycine“. In: *Acta Crystallographica* 13.1 (1960), S. 35–45.
- [53] Torbeev, V. Y., Shavit, E., Weissbuch, I., Leiserowitz, L. und Lahav, M. „Control of Crystal Polymorphism by Tuning the Structure of Auxiliary Molecules as Nucleation Inhibitors. The beta-Polymorph of Glycine Grown in Aqueous Solutions“. In: *Crystal Growth & Design* 5.6 (2005), S. 2190–2196.
- [54] Kitamura, M. und Ishizu, T. „Kinetic effect of L-phenylalanine on growth process of L-glutamic acid polymorph“. In: *Journal of Crystal Growth* 192.1-2 (1998), S. 225–235.
- [55] Cashell, C., Corcoran, D. und Hodnett, B. K. „Effect of Amino Acid Additives on the Crystallization of l -Glutamic Acid“. In: *Crystal Growth & Design* 5.2 (2005), S. 593–597.
- [56] Kitamura, M. und Nakamura, T. „Inclusion of amino acids and the effect on growth kinetics of l-glutamic acid“. In: *Powder Technology* 121.1 (2001), S. 39–45.
- [57] Vijayan, N., Rajasekaran, S., Bhagavannarayana, G., Ramesh Babu, R., Gopalakrishnan, R., Palanichamy, M. und Ramasamy, P. „Growth and Characterization of Nonlinear Optical Amino Acid Single Crystal: l -Alanine“. In: *Crystal Growth & Design* 6.11 (2006), S. 2441–2445.
- [58] Lechuga-Ballesteros, D. und Rodriguez-Hornedo, N. „The Relation between Adsorption of Additives and Crystal Growth Rate of L-Alanine“. In: *Journal of Colloid and Interface Science* 157.1 (1993), S. 147–153.
- [59] Lehmann, M. S., Koetzle, T. F. und Hamilton, W. C. „Precision neutron diffraction structure determination of protein and nucleic acid components. I. Crystal and molecular structure of the amino acid L-alanine“. In: *Journal of the American Chemical Society* 94.8 (1972), S. 2657–2660.
- [60] Simpson, H. J. und Marsh, R. E. „The crystal structure of L -alanine“. In: *Acta Crystallographica* 20.4 (1966), S. 550–555.
- [61] Funnell, N. P., Dawson, A., Francis, D., Lennie, A. R., Marshall, W. G., Moggach, S. A., Warren, J. E. und Parsons, S. „The effect of pressure on the crystal structure of l-alanine“. In: *CrystEngComm* 12.9 (2010), S. 2573.
- [62] Kitamura, M. „Polymorphism in the crystallization of L-glutamic acid“. In: *Journal of Crystal Growth* 96.3 (1989), S. 541–546.
- [63] Kitamura, M. und Ishizu, T. „Growth kinetics and morphological change of polymorphs of L-glutamic acid“. In: *Journal of Crystal Growth* 209.1 (2000), S. 138–145.
- [64] Sakata, Y. „Studies on the Polymorphism of l -Glutamic Acid“. In: *Agricultural and Biological Chemistry* 25.11 (2014), S. 829–837.

- [65] Caetano, E., Fulco, U. L., Albuquerque, E. L., de Lima Costa, A.H., Costa, S. N., Silva, A. M., Sales, F. und Freire, V. N. „Anhydrous proline crystals: Structural optimization, optoelectronic properties, effective masses and Frenkel exciton energy“. In: *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 121 (2018), S. 36–48.
- [66] Anlauf, H. „Untersättigung und/oder Konsolidierung - Grenzen der mechanischen Entfeuchtung von Filterkuchen“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 86.1-2 (2014), S. 149–160.
- [67] Rushton, A., Ward, A. S. und Holdich, R. G. *Solid-liquid filtration and separation technology*. 2nd, completely rev. ed. Weinheim und New York: Wiley-VCH, 2000.
- [68] Matthias Stieß. *Mechanische Verfahrenstechnik 2*. Springer Berlin Heidelberg, 1997.
- [69] Anlauf, H. „Filter oder Zentrifuge - Aspekte für Auswahlkriterien auf der Grundlage vergleichender Untersuchungen“. In: *Chemie - Ingenieur - Technik* 60.3 (1988), S. 216–217.
- [70] Gasper, H. „Projektierung und Optimierung von Fest/Flüssig-Filtrationssystemen“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 76.6 (2004), S. 746–750.
- [71] Wakeman, R. J. und Tarleton, E. S. *Solid/liquid separation: Scale-up of industrial equipment*. Oxford: Elsevier, 2005.
- [72] Chemieingenieurwesen, V.-G. V. und. *Filtrierbarkeit von Suspensionen - Bestimmung des Filterkuchenwiderstandes*. Berlin, 1997.
- [73] Anlauf, H. „Standardfiltertests zur Bestimmung des Kuchen- und Filtermediumwiderstandes bei der Feststoffabtrennung aus Suspensionen“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 66.8 (1994), S. 1069–1071.
- [74] Ioannis Nicolaou, Hrsg. *Cake forming filtration - from the theory based laboratory tests to the reliable selection and optimal design of filter apparatus*. 2015.
- [75] Nicolaou, I. „Kuchen bildende Filtration von Suspensionen und Filterberechnung“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 75.9 (2003), S. 1206–1220.
- [76] Iritani, E., Katagiri, N. und Kanetake, S. „Determination of cake filtration characteristics of dilute suspension of bentonite from various filtration tests“. In: *Separation and Purification Technology* 92 (2012), S. 143–151.
- [77] Matthias Stieß. *Mechanische Verfahrenstechnik - Partikeltechnologie 1*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009.
- [78] Schwister, K. und Leven, V. *Verfahrenstechnik für Ingenieure*. München: Carl Hanser Verlag GmbH & Co. KG, 2013.

- [79] Detloff, T., Sobisch, T. und Lerche, D. „Particle size distribution by space or time dependent extinction profiles obtained by analytical centrifugation (concentrated systems)“. In: *Powder Technology* 174.1-2 (2007), S. 50–55.
- [80] Löbnitz, L., Singer, J., Anlauf, H. und Nirschl, H. „Separation Characteristics of Crystalline Amino Acids with Regard to the Modularization Idea“. In: *Chemical Engineering & Technology* 40.9 (2017), S. 1577–1583.
- [81] Hohmann, L., Löbnitz, L., Menke, C., Santhirakumaran, B., Stier, P., Stenger, F., Dufour, F., Wiese, G., Zur Horst-Meyer, S., Kusserow, B., Zang, W., Nirschl, H. und Kockmann, N. „Continuous Downstream Processing of Amino Acids in a Modular Miniplant“. In: *Chemical Engineering & Technology* 41.6 (2018), S. 1152–1164.
- [82] Ljuba Woppowa. „12 Thesen für das Überleben: Tutzing-Symposium 2018 thematisiert die Digitalisierung in der Prozessindustrie“. In: *CITPlus* 21.6 (2018).
- [83] Kockmann, N. „100 % Digital in der Prozessindustrie - Eindrücke und Ergebnisse vom Tutzing-Symposium 2018“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 90.11 (2018), S. 1621–1627.
- [84] Kockmann, N. „Modulare chemische Reaktoren für die Prozessentwicklung und Produktion in kontinuierlichen Mehrzweckanlagen“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 87.9 (2015), S. 1173–1184.
- [85] Bieringer, T., Buchholz, S. und Kockmann, N. „Future Production Concepts in the Chemical Industry: Modular - Small-Scale - Continuous“. In: *Chemical Engineering & Technology* 36.6 (2013), S. 900–910.
- [86] Jiménez-González, C., Poehlauer, P., Broxterman, Q. B., Yang, B.-S., Am Ende, D., Baird, J., Bertsch, C., Hannah, R. E., Dell’Orco, P., Noorman, H., Yee, S., Reintjens, R., Wells, A., Massonneau, V. und Manley, J. „Key Green Engineering Research Areas for Sustainable Manufacturing: A Perspective from Pharmaceutical and Fine Chemicals Manufacturers“. In: *Organic Process Research & Development* 15.4 (2011), S. 900–911.
- [87] Hessel, V., Kralisch, D., Kockmann, N., Noël, T. und Wang, Q. „Novel process windows for enabling, accelerating, and uplifting flow chemistry“. In: *ChemSusChem* 6.5 (2013), S. 746–789.
- [88] Hady, Ł. und Wozny, G. „Multikriterielle Aspekte der Modularisierung bei der Planung verfahrenstechnischer Anlagen“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 84.5 (2012), S. 597–614.
- [89] Hohmann, L., Kössl, K., Kockmann, N., Schembecker, G. und Bramsiepe, C. „Modules in process industry – A life cycle definition“. In: *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 111 (2017), S. 115–126.

- [90] Fleischer, C., Wittmann, J., Kockmann, N., Bieringer, T. und Bramsiepe, C. „Sicherheits-technische Aspekte bei Planung und Bau modularer Produktionsanlagen“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 87.9 (2015), S. 1258–1269.
- [91] Lang, J., Stenger, F. und Schütte, R. „Chemieanlagen der Zukunft - Unikate und/oder Module“. In: *Chemie Ingenieur Technik* (2012), n/a–n/a.
- [92] Hohmann, L., Gorny, R., Klaas, O., Ahlert, J., Wohlgemuth, K. und Kockmann, N. „Design of a Continuous Tubular Cooling Crystallizer for Process Development on Lab-Scale“. In: *Chemical Engineering & Technology* 39.7 (2016), S. 1268–1280.
- [93] Schmalenberg, M., Krieger, W. und Kockmann, N. „Modular Coiled Flow Inverter with Narrow Residence Time Distribution for Process Development and Production“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 91.5 (2019), S. 567–575.
- [94] Mascia, S., Heider, P. L., Zhang, H., Lakerveld, R., Benyahia, B., Barton, P. I., Braatz, R. D., Cooney, C. L., Evans, James M. B., Jamison, T. F., Jensen, K. F., Myerson, A. S. und Trout, B. L. „End-to-end continuous manufacturing of pharmaceuticals: Integrated synthesis, purification, and final dosage formation“. In: *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 52.47 (2013), S. 12359–12363.
- [95] Helling, C., Fröhlich, H., Eggersglüss, J. und Strube, J. „Fundamentals towards a Modular Microstructured Production Plant“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 70.4 (2012), n/a–n/a.
- [96] Bell, T. A. „Challenges in the scale-up of particulate processes—an industrial perspective“. In: *Powder Technology* 150.2 (2005), S. 60–71.
- [97] Löbnitz, L., Böser, M. und Nirschl, H. „Influence of Filtration on the Agglomeration Degree of Two Crystalline Amino Acids“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 90.4 (2018), S. 464–471.
- [98] Schorsch, S. „Imaging Systems, Analysis Protocols, and Modelling Tools for Particle Shape Monitoring for Crystallization“. Diss. ETH Zurich, 2014.
- [99] Wibowo, C., Chang, W.-C. und Ng, K. M. „Design of integrated crystallization systems“. In: *AIChE Journal* 47.11 (2001), S. 2474–2492.
- [100] Blagden, N., Matas, M. de, Gavan, P. T. und York, P. „Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates“. In: *Advanced drug delivery reviews* 59.7 (2007), S. 617–630.
- [101] Rasenack, N. und Müller, B. W. „Crystal habit and tableting behavior“. In: *International journal of pharmaceutics* 244.1-2 (2002), S. 45–57.
- [102] Wieckhusen, D. „The Development of API Manufacturing Processes – Targets and Strategies“. In: *CHIMIA International Journal for Chemistry* 60.9 (2006), S. 598–604.

- [103] Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H. und Tchoreloff, P. „Lamination of pharmaceutical tablets due to air entrapment: Direct visualization and influence of the compact thickness“. In: *International journal of pharmaceutics* 478.2 (2015), S. 702–704.
- [104] Kawashima, Y., Okumura, M. und Takenaka, H. „Spherical crystallization: Direct spherical agglomeration of salicylic Acid crystals during crystallization“. In: *Science (New York, N.Y.)* 216.4550 (1982), S. 1127–1128.
- [105] Chow, K., Tong, H. H. Y., Lum, S. und Chow, A. H. L. „Engineering of pharmaceutical materials: An industrial perspective“. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97.8 (2008), S. 2855–2877.
- [106] Han, X., Ghoroi, C., To, D., Chen, Y. und Davé, R. „Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles“. In: *International journal of pharmaceutics* 415.1-2 (2011), S. 185–195.
- [107] Babick, F. *Suspensions of Colloidal Particles and Aggregates*. Bd. 20. Cham: Springer International Publishing, 2016.
- [108] Cano, H., Gabas, N. und Canselier, J. „Experimental study on the ibuprofen crystal growth morphology in solution“. In: *Journal of Crystal Growth* 224.3-4 (2001), S. 335–341.
- [109] Ålander, E. M., Uusi-Penttilä, M. S. und Rasmuson, Å. C. „Characterization of paracetamol agglomerates by image analysis and strength measurement“. In: *Powder Technology* 130.1-3 (2003), S. 298–306.
- [110] Faria, N., Pons, M. N., Feye de Azevedo, S., Rocha, F. A. und Vivier, H. „Quantification of the morphology of sucrose crystals by image analysis“. In: *Powder Technology* 133.1-3 (2003), S. 54–67.
- [111] Ferreira, A., Faria, N., Rocha, F., Feye de Azevedo, S. und Lopes, A. „Using Image Analysis to Look into the Effect of Impurity Concentration in NaCl Crystallization“. In: *Chemical Engineering Research and Design* 83.4 (2005), S. 331–338.
- [112] Ochsenbein, D. R., Vetter, T., Schorsch, S., Morari, M. und Mazzotti, M. „Agglomeration of Needle-like Crystals in Suspension: I. Measurements“. In: *Crystal Growth & Design* 15.4 (2015), S. 1923–1933.
- [113] Lekhal, A., Girard, K. P., Brown, M. A., Kiang, S., Glasser, B. J. und Khinast, J. G. „Impact of agitated drying on crystal morphology: KCl–water system“. In: *Powder Technology* 132.2-3 (2003), S. 119–130.
- [114] *DIN 66160:2017-02, Messen disperser Systeme _ - Begriffe*. Berlin, 2017.

- [115] *DIN EN ISO 18451-1: 2017-12, Pigmente, Farbstoffe und Füllstoffe - Begriffe - Teil 1: Allgemeine Begriffe (ISO_18451-1:2015); Deutsche und Englische Fassung EN_ISO_18451-1:2017*. Berlin, 2017.
- [116] Vučak, M., Pons, M. N., Perić, J. und Vivier, H. „Effect of precipitation conditions on the morphology of calcium carbonate: Quantification of crystal shapes using image analysis“. In: *Powder Technology* 97.1 (1998), S. 1–5.
- [117] Lindenberg, C., Schöll, J., Vicum, L., Mazzotti, M. und Brozio, J. „l -Glutamic Acid Precipitation: Agglomeration Effects“. In: *Crystal Growth & Design* 8.1 (2008), S. 224–237.
- [118] Nagy, Z. K., Fevotte, G., Kramer, H. und Simon, L. L. „Recent advances in the monitoring, modelling and control of crystallization systems“. In: *Chemical Engineering Research and Design* 91.10 (2013), S. 1903–1922.
- [119] Suthaharan, S. *Machine Learning Models and Algorithms for Big Data Classification*. Bd. 36. Boston, MA: Springer US, 2016.
- [120] Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W. und Weiber, R. *Multivariate Analysemethoden*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016.
- [121] Ng, A. und Soo, K. *Data Science – was ist das eigentlich?! Algorithmen des maschinellen Lernens verständlich erklärt*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018.
- [122] Black, S. N. und Davey, R. J. „Crystallisation of amino acids“. In: *Journal of Crystal Growth* 90.1-3 (1988), S. 136–144.
- [123] Cornehl, B. *Bruch von Proteinkristallen im mechanischen Trennprozess*. 1. Aufl. Verfahrenstechnik. München: Dr. Hut, 2014.
- [124] Merkus, H. G. *Particle size measurement: Fundamentals, practice, quality*. Bd. v. 17. Particle technology series. [New York?]: Springer, 2009.
- [125] Yen, J. C., Chang, F. J. und Chang, S. „A new criterion for automatic multilevel thresholding“. In: *IEEE transactions on image processing : a publication of the IEEE Signal Processing Society* 4.3 (1995), S. 370–378.
- [126] Huang, L.-K. und Wang, M.-J. J. „Image thresholding by minimizing the measures of fuzziness“. In: *Pattern Recognition* 28.1 (1995), S. 41–51.
- [127] Hegnauer, B. und Thurner, F. „Filterzentrifugen für die pharmazeutische Industrie“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 79.11 (2007), S. 1833–1844.
- [128] Cauwenberg, V., Vergossen, P., Stankiewicz, A. und Kierkels, H. „Integration of reaction and separation in manufacturing of pharmaceuticals: Membrane-mediated production of S-ibuprofen“. In: *Chemical Engineering Science* 54.10 (1999), S. 1473–1477.

- [129] Minotti, M., Doherty, M. F. und Malone, M. F. „Design for Simultaneous Reaction and Liquid–Liquid Extraction“. In: *Industrial & Engineering Chemistry Research* 37.12 (1998), S. 4748–4755.
- [130] Thurner, F. „Der Titus-Nutsch-Trockner - Neue Wege der Produktisolierung“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 62.9 (1990), S. 753–755.
- [131] Thurner, F. „Kombination von mechanischer und thermischer Trocknung“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 67.7 (1995), S. 843–852.
- [132] Gehrman, D. und Schweigler, N. *Device for continuous filtration and drying of a solid suspension*. Canada Patent CA2134318A1. 1993.
- [133] Craig, Y. J. *Semicontinuous combined filter and drier*. US Patent US2736434A. 1952.
- [134] Schweigler, N., Gehrman, D., Bamberger, T. und Tichy, J. „Kontinuierliche Filtration und Trocknung auf einem neuartigen Filtertrockner (Konfilitro)“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 67.9 (1995), S. 1186–1187.
- [135] Li, J., Trout, B. L. und Myerson, A. S. „Multistage Continuous Mixed-Suspension, Mixed-Product Removal (MSMPR) Crystallization with Solids Recycle“. In: *Organic Process Research & Development* 20.2 (2015), S. 510–516.
- [136] Mullin, J. W. *Crystallization*. 4th ed. Oxford: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2001.
- [137] Baehr, H. D. und Stephan, K. *Wärme- und Stoffübertragung*. 10. Aufl. 2019. Berlin, Heidelberg und Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg und Springer Vieweg, 2019.
- [138] Vavrincz, G. „Neue Tabelle über die Löslichkeit reiner Saccharose in Wasser“. In: *Zuckerindustrie* 12 (1962), S. 481–487.
- [139] Pot, A. „Industrial sucrose crystallisation: A study on the development of crystal size distributions in continuous and batch sucrose suspension crystallisers“. In: (1983).
- [140] Maurandi, V. „Nucleation kinetics in supersaturated solutions-a review [sugar industry]“. In: *Zuckerindustrie* (1981).
- [141] Vasatko, J. und Smelik, A. „CRYSTALLIZATION OF SUCROSE D-GLUCOSE AND D-FRUCTOSE FROM SUPERSATURATED SOLUTIONS OF METASTABLE ZONE“. In: *Zucker* 21.6 (1968), S. 144–&.
- [142] Hartel, R. W. „Crystallization in foods“. In: *Handbook of industrial crystallization*. Elsevier, 2002, S. 287–304.
- [143] Riedel, L. „Wärmeleitfähigkeitsmessungen an Zuckerlösungen, Fruchtsäften und Milch“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 21.17-18 (1949), S. 340–341.

- [144] Elahi, M. *Untersuchungen zur Optimierung der Kühlrate der Kühlungskristallisation von Nachproduktkristallsuspensionen bei der Saccharosegewinnung*. 2004.

Tabelle A.1.: Verwendete Materialien

Material	Hersteller
<i>L-Alanin</i>	Amino Factory, Scheidegg (Germany) und Evonik Industries AG, Essen (Germany)
<i>L-Glutaminsäure</i>	Merck KGaA, Darmstadt (Germany) und Carl-Roth GmbH & Co KG, Karlsruhe (Germany)
<i>Aromatische Aminosäure (A-AS)</i>	Evonik Industries AG, Essen (Germany)
<i>Flüssiggummi</i>	Flüssiggummi PUR, Mibenco GmbH, Karlstein am Main (Germany)
<i>Saccharose</i>	Südzucker AG, Mannheim (Germany)
<i>Zyklische Aminosäure (A-AS)</i>	Evonik Industries AG, Essen (Germany)

Tabelle A.2.: Verwendete Geräte

Gerät	Hersteller
<i>Bandfilter</i>	BHS Sonthofen GmbH, Sonthofen (Germany)
<i>CP-Zelle</i>	Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik, Karlsruhe (Germany)
<i>Drucknutsche</i>	BHS Sonthofen GmbH, Sonthofen (Germany)
<i>Filtermedium</i>	SEFAR AG, Heiden (Switzerland)
<i>Konfektionierte Zahnriemen</i>	Spezialanfertigung, IGAT GmbH & Co. KG, Düsseldorf (Germany)
<i>Laserabstandsmesser</i>	LK GD 500, Keyence Deutschland GmbH, Neu-Isenburg (Germany)
<i>Laser-Scanning-Mikroskop</i>	VK-X 100 series, Keyence Deutschland GmbH, Neu-Isenburg (Germany)
<i>Lichtmikroskop</i>	Leica Camera AG, Wetzlar (Germany)
<i>LUMISizer</i>	LUM GmbH, Berlin (Germany)
<i>Membran-Vakuumpumpe</i>	Laboport N938.50K T.18, KNF Neuberger GmbH, Freiburg (Germany)
<i>Refraktometer</i>	DR 301-95, A. Krüss Optronik GmbH, Hamburg (Germany)
<i>Silikon-Heizmatten</i>	12 V, RS Components GmbH, Mörfelden-Walldorf (Germany)
<i>Thermoelement Typ K</i>	RS Components GmbH, Mörfelden-Walldorf (Germany)
<i>Thermostat</i>	Modell F34, Julabo GmbH, Seelbach (Germany)
<i>Tischzentrifuge</i>	5430, Eppendorf AG, Hamburg (Germany)
<i>Vakuumfiltrationseinheit</i>	Sartorius AG, Göttingen (Germany)
<i>Vakuumpumpe</i>	TLV 15(07), Gardner Denver, Inc, Milwaukee, (USA)

Tabelle A.3.: Verwendete Software

Software	Hersteller
<i>Image J</i>	Open Source
<i>MatLab</i>	The MathWorks, Inc.
<i>SPSS</i>	IBM SPSS Statistics 25
<i>LabVision</i>	HitecZang GmbH, Herzogenrath
<i>R&I CAD</i>	HitecZang GmbH, Herzogenrath

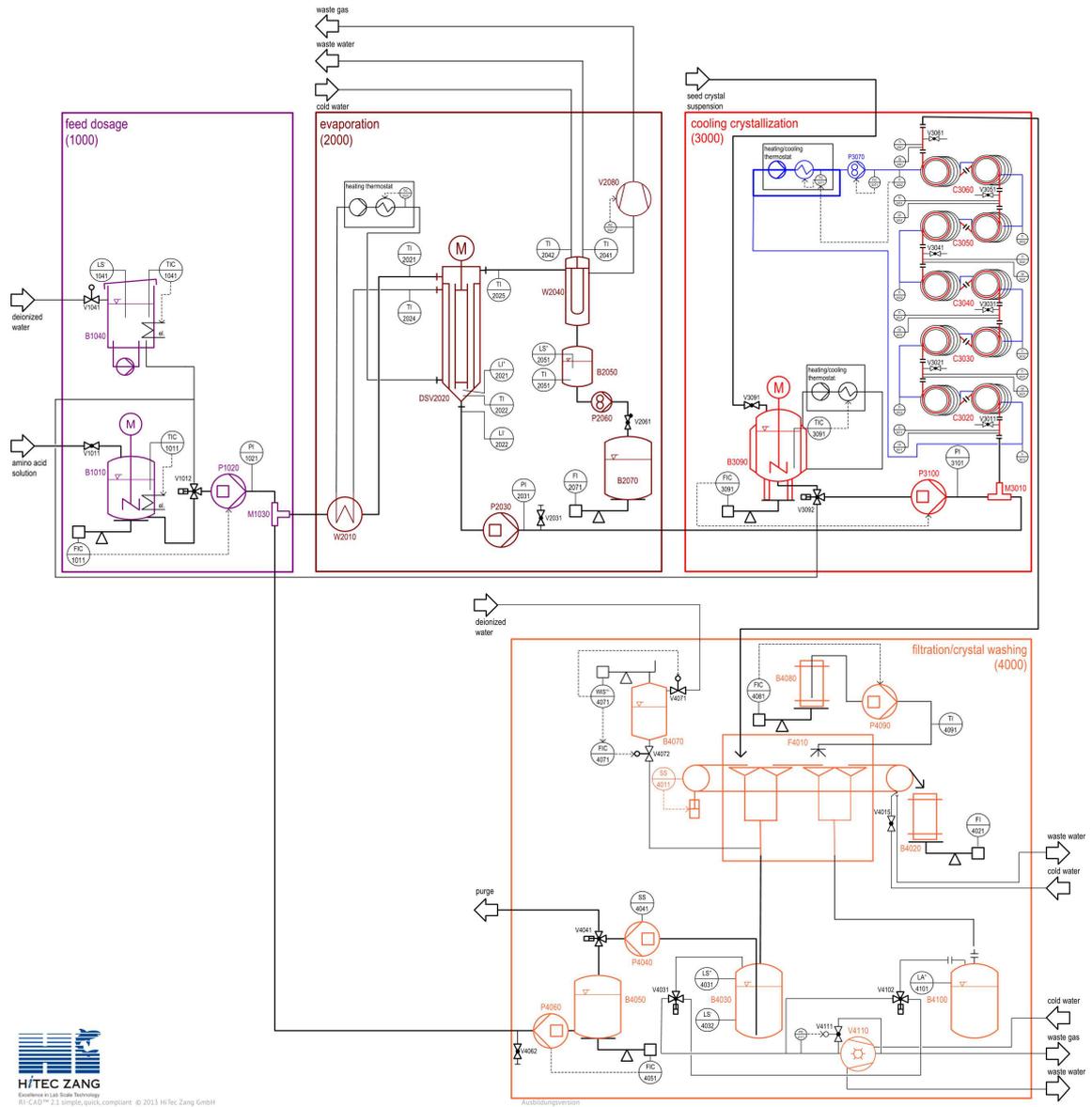


Abbildung A.2.: Rohrleitungsschema der kontinuierlichen Gesamtanlage

Tabelle A.4.: Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse für das L-Glutaminsäure-Kristallsystem

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
<i>Elongation</i>	0.983	-0.059	-0.012	-0.040
<i>Wadell-Sphärizität</i>	0.978	-0.054	-0.118	-0.024
<i>Area Ratio</i>	0.963	-0.054	-0.114	-0.012
<i>Roundness</i>	-0.869	-0.017	0.129	0.019
<i>Projektionsflächenäquivalenter Partikeldurchmesser</i>	-0.075	0.948	-0.068	0.119
<i>Partikelumfang</i>	-0.043	0.934	-0.251	0.090
<i>Solidity</i>	-0.063	-0.194	0.926	-0.082
<i>Circularity</i>	-0.368	-0.396	0.761	-0.151
<i>Area Fraction</i>	0.082	-0.306	-0.598	0.596
<i>Graustufenmittelwert</i>	-0.007	-0.053	0.389	-0.891
<i>Graustufenstandardabweichung</i>	-0.129	0.352	0.133	0.812

Tabelle A.5.: Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse für das L-Alanin-Kristallsystem

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3
<i>Elongation</i>	0.974	-0.046	0.067
<i>Wadell-Sphärizität</i>	0.987	0.045	0.013
<i>Area Ratio</i>	0.992	0.049	0.015
<i>Roundness</i>	-0.940	-0.059	-0.028
<i>Projektionsflächenäquivalenter Partikeldurchmesser</i>	-0.105	0.896	0.127
<i>Partikelumfang</i>	-0.025	0.969	0.025
<i>Solidity</i>	-0.023	-0.828	0.286
<i>Circularity</i>	-0.306	-0.868	0.206
<i>Area Fraction</i>	-0.013	0.100	-0.953
<i>Graustufenmittelwert</i>	0.094	-0.277	0.699
<i>Graustufenstandardabweichung</i>	-0.002	0.102	0.647

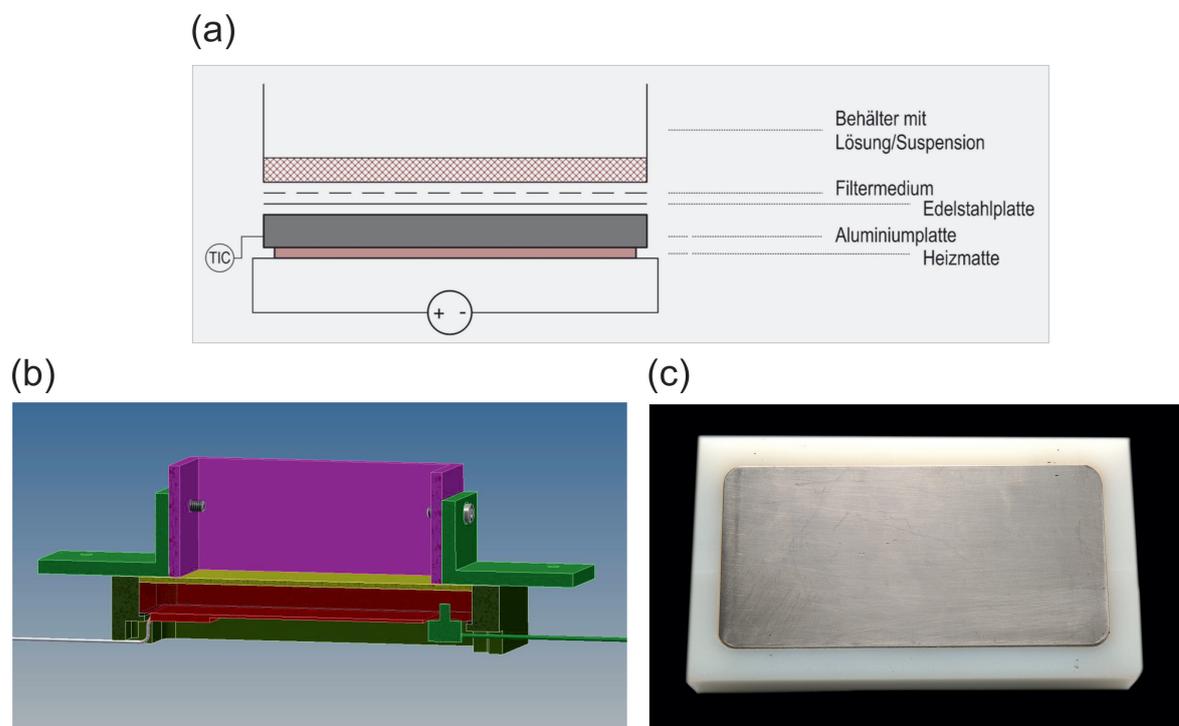


Abbildung A.3.: (a) Schematische Darstellung, (b) Konstruktionszeichnung und (c) Umsetzung des Trocknungsmoduls

