



ENPRO – VoPa

Als Teil der Initiative
**Energieeffizienz und Prozessbeschleunigung in
der chemischen Industrie**

Gemeinsamer Abschlussbericht

| | |
|---------------------------------|--|
| Förderkennzeichen: | 03ET1652A-F |
| Federführende Stelle: | Karlsruher Institut für Technologie (KIT) Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (MVM) – Verfahrenstechnische Maschinen Straße am Forum 8 76131 Karlsruhe |
| Verantwortlicher Projektleiter: | Prof. Dr.-Ing. Hermann Nirschl |
| Berichtszeitraum: | 01. Mai 2019 - 31. Dezember 2022 |
| Fälligkeitsdatum: | 11. Februar 2023 |
| Einreichungsdatum: | 10. Februar 2023 |

INHALT

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Kurzdarstellung | 4 |
| 1.1 | Adressen der Projektpartner | 4 |
| 1.2 | Einführung und Projektziele | 4 |
| 1.3 | Voraussetzungen | 5 |
| 1.4 | Arbeitsplan | 6 |
| 1.5 | Stand der Technik | 7 |
| 1.6 | Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse im Projekt | 8 |
| 1.7 | Zusammenarbeit mit anderen Stellen..... | 9 |
| 2 | Eingehende Darstellung..... | 10 |
| 2.1 | Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse | 10 |
| 2.1.1 | Entwicklung und Ausarbeitung eines grundlegenden Konzepts | 10 |
| 2.1.2 | Lösungskristallisation auf einem integrierten Apparat..... | 13 |
| 2.1.3 | Fest-Flüssig-Trennung und Waschung der Kristallsuspension | 22 |
| 2.1.4 | Trocknung und Kuchenabnahme des Zielprodukts..... | 27 |
| 2.1.5 | Entwicklung und Integration von Messtechnik | 30 |
| 2.1.6 | Modellierungsansatzes zur automatischen Steuerung der Partikeleigenschaften 34 | |
| 2.1.7 | Demonstration im industriellen Umfeld | 47 |
| 2.1.8 | Abschätzung des Energie- und Ressourceneinsparpotentials..... | 52 |
| 2.2 | Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises..... | 54 |
| 2.3 | Bewertung der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit | 54 |
| 2.4 | Verwertbarkeit der Ergebnisse | 60 |
| 2.5 | Ergebnisse von dritter Stelle | 61 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.6 | Veröffentlichungen, wissenschaftliche Vorträge und studentische Abschlussarbeiten..... | 61 |
| 2.6.1 | Publikationen | 61 |
| 2.6.2 | Wissenschaftliche Vorträge und Poster | 62 |
| 2.6.3 | Studentische Abschlussarbeiten | 64 |
| 3 | Literaturverzeichnis | 68 |

1 Kurzdarstellung

1.1 Adressen der Projektpartner

Zuwendungsempfänger mit Förderkennzeichen:

| Projektpartner | Adresse | Förderkennzeichen |
|--|--|-------------------|
| BHS-Sonthofen GmbH <i>Abkürzung: BHS</i> | An der Eisenschmelze 47 87527 Sonthofen | 03ET1652A |
| Clariant Produkte GmbH <i>Abkürzung: Clariant</i> | Brüningstraße 50 65929 Frankfurt | 03ET1652B |
| HiTec Zang GmbH <i>Abkürzung: HiTec Zang</i> | Ebertstraße 28-32 52134 Herzogenrath | 03ET1652C |
| SONOTEC GmbH <i>Abkürzung: SONOTEC</i> | Nauendorfer Straße 2 06112 Halle/Saale | 03ET1652D |
| Karlsruher Institut für Technologie <i>Abkürzung: KIT</i> | Straße am Forum 8 76131 Karlsruhe | 03ET1652E |
| Technische Universität Dortmund <i>Abkürzung: TUDO</i> | Emil-Figge-Straße 68 44227 Dortmund | 03ET1652F |

1.2 Einführung und Projektziele

In nahezu allen Industriezweigen sind Unternehmen mit ständig wechselnden Herausforderungen konfrontiert. In der chemischen und pharmazeutischen Industrie reichen diese vom zunehmenden globalen Wettbewerb über vorhandene, aber nicht ausgeschöpfte Ressourcen- und Energieeinsparpotenziale bis hin zu wachsender Marktvolatilität, kurzen Produktlebenszyklen, steigenden Qualitätsanforderungen und dem Wunsch nach individuellen Produkten in kleinen Mengen [1–3]. Um den Herausforderungen erfolgreich zu begegnen und damit einen langfristigen Unternehmenserfolg zu sichern, sind innovative Lösungen gefragt. Dazu gehören neben der Entwicklung neuer Anlagenkonzepte u.a. auch eine modulare und kleinskalige Bauweise, die Überführung des Batchbetriebs in eine kontinuierliche Form, die Erhöhung des Automatisierungsgrades und die Integration verschiedener Unit-Operations in einen Prozessapparat [1].

Unter Berücksichtigung der angeführten Aspekte sollte im Verbundvorhaben ENPRO2.0-VoPa („Vollintegrierte Partikelerzeugung, -wachstum und -abscheidung in einer kontinuierlichen Pilotanlage“) ein **modulares, kleinskaliges, quasi-kontinuierliches** und **hochautomatisiertes Apparatekonzept** für die Herstellung und Abtrennung von kristallinen Stoffsystemen entwickelt werden. Die dazu auf einer **Einzelanlage** realisierte Prozesskette kombiniert die Verfahrensschritte Kristallisation, Fest-Flüssig-Trennung und Trocknung und ist schematisch im Blockfließbild in Abbildung 1 dargestellt.

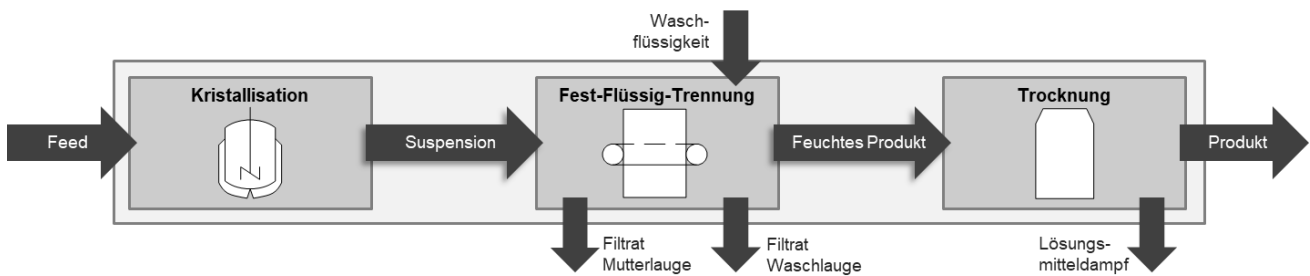


Abbildung 1: Blockfließbild der Prozesskette. Das integrierte Konzept kombiniert die Unit-Operations Kristallisation, Fest-Flüssig-Trennung und Trocknung auf einer Einzelanlage und ermöglicht ausgehend von einem Feedstrom die Herstellung, sowie nachfolgende mechanische und thermische Entfeuchtung des Zielprodukts.

Zusätzlich zum Proof-of-Concept im Labormaßstab lag der Fokus außerdem auf der Konstruktion, Fertigung und Inbetriebnahme einer Pilotanlage im industriellen Umfeld sowie auf der Detektion und auf der Bewertung von aus dem Apparatekonzept resultierenden Einsparpotentialen. Von besonderem Interesse waren dabei

- die modulare und integrierte Bauweise,
- der Einfluss der Prozessführung,
- die Prozessmodellierung,
- die Automatisierung und Messtechnik sowie
- die Skalierbarkeit des Konzepts.

1.3 Voraussetzungen

In den letzten Jahren erfahren kleinskalige, modulare und kontinuierliche Prozesse zur Herstellung partikulärer Produkte einer stetig wachsenden Bedeutung. Dies hat mehrere Gründe:

1. Skalierbarkeit: Kleinskalkige Verfahren sorgen für eine gute Skalierbarkeit, was beim Übergang vom Labor- zum Pilotmaßstab und dann zur Produktion im kommerziellen Maßstab essentiell ist.
2. Flexibilität: Modulare Verfahren ermöglichen eine einfache Modifizierung des Produktionsprozesses, was wichtig ist, wenn eine Vielzahl unterschiedlicher Produkte hergestellt oder Änderungen am Produktionsprozess angedacht sind.
3. Effizienz: Kontinuierliche Prozesse ermöglichen eine effiziente Nutzung von Ressourcen wie Energie und Rohstoffen und führen somit zu niedrigeren Produktionskosten.
4. Qualitätskontrolle: Eine Produktion in kleinerem Maßstab ermöglicht eine bessere Kontrolle des Produktionsprozesses, was wiederum in einem einheitlichen Produkt mit hoher Qualitätsgüte resultiert.
5. Agrochemie, Spezialchemie und Pharmazie sind hochspezialisierte Bereiche, sodass die Produktion der Wirkstoffe, Zwischenprodukte und Endprodukte präzise, effizient, genau und konsistent sein muss.

1.4 Arbeitsplan

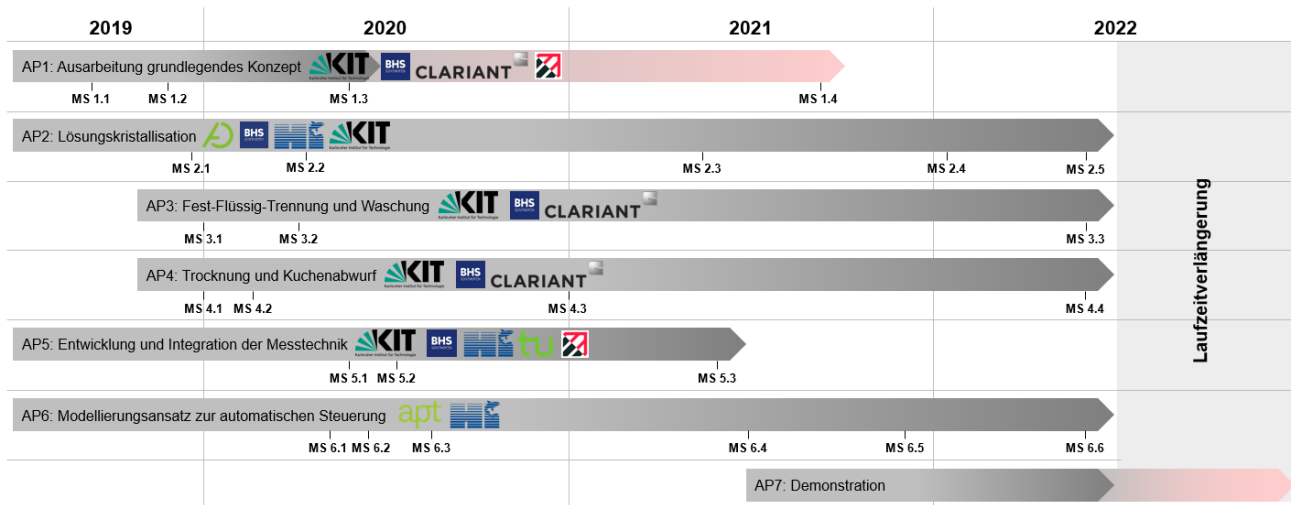


Abbildung 2: Arbeitspakete, Meilensteine und Zuständigkeiten.

Das Gesamtvorhaben umfasste die im folgenden aufgeführten Arbeitspakete (AP1 - AP7) Meilensteine (MS 1.1 – MS 6.6).

AP1: Entwicklung und Ausarbeitung eines grundlegenden Konzepts (Lead: KIT)

- MS 1.1: Festlegung Randbedingungen für konstruktive Gestaltung.
- MS 1.2: Definition Lastenheft.
- MS 1.3: Aufbau und Inbetriebnahme der Laboranlage.
- MS 1.4: Aufbau und Inbetriebnahme der Pilotanlage.

AP2: Lösungskristallisation auf einem integrierten Apparat (Lead TUDO-AD)

- MS 2.1: Aufbau der Laboranlage.
- MS 2.2: Benchmarkversuche und Validierung der Ergebnisse des KIT.
- MS 2.3: Integration von Messtechnik.
- MS 2.4: Entwicklung von Prozessfunktionen für die Kristallisation.

AP3: Fest-Flüssig-Trennung und Waschung der Kristallsuspension (Lead: KIT)

- MS 3.1: Identifikation Einflussparameter bei der Fest-Flüssig-Trennung.
- MS 3.2: Identifikation Einflussparameter bei der Waschung.
- MS 3.3: Ermittlung von Prozessfunktionen für die Fest-Flüssig-Trennung und Waschung.

AP4: Trocknung und Kuchenabwurf des Zielprodukts (Lead: KIT)

- MS 4.1: Konzeptionierung Kuchenabnahme.
- MS 4.2: Identifikation Einflussparameter bei der Kontakttrocknung.
- MS 4.3: Funktionalitätsnachweis der Kuchenabnahmevorrichtung.

- MS 4.4: Ermittlung von Prozessfunktionen für die Trocknung.

AP5: Entwicklung und Integration von Messtechnik (Lead: KIT)

- MS 5.1: Festlegung Messgrößen und Messstellen.
- MS 5.2: Konzeptionierung und Entwicklung geeigneter Messtechnik.
- MS 5.3: Charakterisierung und Prozessintegration der Messtechnik.

AP6: Entwicklung eines Modellierungsansatzes zur automatisierten Steuerung der Partikeleigenschaften (Lead: TUDO-APT)

- MS 6.1: Abschätzen des Betriebsfensters im Rahmen eines semi-empirischen Modells.
- MS 6.2: Analyse des Verbesserungspotenzials des semi-empirischen Modells.
- MS 6.3: Modellierungsansatz zur Beschreibung der Kristallisationsphänomene.
- MS 6.4: Modellvalidierung und Analyse des Modellverbesserungspotenzials.
- MS 6.5: Verknüpfung des Modells mit der Automatisierungstechnik.
- MS 6.6: Funktionstest an der Pilotanlage.

AP7: Demonstration im industriellen Umfeld (Lead: Clariant)

1.5 Stand der Technik

Die Kristallisation ist einer der wichtigsten Prozessschritte bei der Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe (APIs) und ist in mehr als 90 % der Produktionsrouten enthalten, entweder zur Reinigung oder als reiner Feststoffbildungsschritt [4,5]. Bei kristallinen Wirkstoffen haben die Prozessbedingungen während der Feststoffbildung, der Kristallisation, einen wesentlichen Einfluss auf die Eigenschaften des Endprodukts [6,7], was die umfangreiche Forschung in diesem Prozessbereich rechtfertigt [6,8–11]. Infolgedessen ist eine Vielzahl von Verfahren, Konzepten und Apparaten entstanden, die in letzter Zeit einen Paradigmenwechsel hin zu modularen, kleintechnischen und kontinuierlichen Anlagen und Prozessen erfahren [6,7,12,13]. Aus verschiedenen Gründen, wie z.B. Skalierbarkeit, Konsistenz, Kontrollierbarkeit, geringerer Bedarf an manueller Arbeit und Energieeffizienz, sind kontinuierliche Prozesse auf dem Vormarsch und die technologische Reife schreitet stetig voran [7,12,14–17]. Anders als in der Massenkristallisationsindustrie wird in der Feinchemie und der pharmazeutischen Industrie immer noch die chargenweise Herstellung der Güter bevorzugt [12,15,17]. Kleine Produktionsvolumina und der Mangel an leicht verfügbaren kleinen und kontinuierlichen Lösungen für die Verarbeitung von Feststoffen, wie z. B. Kristallisation und Fest-Flüssig-Trennung, insbesondere die Integration beider Verfahren, sind kaum vorhanden [6]. Daher sind kleintechnische Kristallisationsverfahren und entsprechende Anlagenkonzepte Gegenstand aktueller Forschung mit Fokus auf röhrenförmigen und kontinuierlichen Rührkesselkonzepten [9,18–21]. Aktuelle Herausforderungen sind insbesondere die Kopplung der

Feststoffbildung in der Suspension und der anschließende Fest-Flüssig-Trennschritt sowie der nachfolgende Wasch- und Trocknungsschritt, der für die Endproduktbildung notwendig ist. Obwohl in [12,20,22–24] diskutiert, wird eine Integration von Prozessschritten zu einem durchgängigen System von der Lösung bis zum trockenen kristallinen Produkt bisher nur in wenigen Publikationen untersucht.

Hohmann et al. entwickelten ein industrielles Produktionssystem, das eine röhrenförmige kontinuierliche Kühlkristallisation mit einem nachfolgenden Bandfilter zur Fest-Flüssig-Trennung integriert [25]. Mögliche Anbindungsstrategien eines neuartigen kontinuierlichen Filtrationskarussells (CFC) an kontinuierliche Kristallisationsapparate wurden von Acevedo et al. [22] und Liu et al. [23] untersucht. Die Weiterverarbeitung wie Waschen und Trocknen wird noch weniger behandelt. Steenweg et al. konnte einen röhrenförmigen Kristallisationsapparat mit einem neuartigen kontinuierlichen Vakuumschneckenfilter (CVSF) verbinden [20,26,27]. Der CVSF ist in der Lage, Fest-Flüssig-Trennung, Waschen und Trocknen durchzuführen. Ein frei fließendes, kristallines Endprodukt mit einer Restfeuchte von bis zu 1 % war somit gewinnbar [26].

Die Fortschritte in der kontinuierlichen Verarbeitung gehen Hand in Hand mit denen der modularen Anlagen und Konzepte. Häufig wechselnde Bedürfnisse und Anforderungen erfordern eine flexible und sogar multifunktionale Produktion [28,29].

Die Kühlkristallisation ist nicht nur ein hochkomplexer Schritt, sondern beeinflusst auch alle nachfolgenden Arbeitsschritte und hat daher einen großen Einfluss auf die Endprodukteigenschaften. Folglich muss ein hoher Forschungsaufwand betrieben werden, um geeignete Kristallisationsbedingungen für ein Stoffsystem zu ermitteln und den Prozess der Interaktion zu berücksichtigen.

1.6 Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse im Projekt

Im Folgenden sind die wichtigsten Ergebnisse und Kennzahlen des Projekts stichpunktartig zusammengefasst.

Labormaßstab:

- Erfolgreicher Proof-of-Concept im Labormaßstab.
- Nachweis der Anlagenflexibilität:
 - Realisierung beliebiger Abkühlverläufe.
 - Herstellung von nieder- und hochviskosen Stoffsystemen.
 - Realisierung unterschiedlicher Kristallisationsarten (Kühlungs-, Verdampfungs- und Fällungskristallisation).

Pilotmaßstab:

- Erfolgreiche Demonstration der Anlagenfunktionalität im industriellen Umfeld.
- Übertragung der Ergebnisse aus dem Labor- in den Pilotmaßstab möglich.

Sonstiges:

- Vorhersage von Temperaturverläufen und Ausbeuten durch Populationsbilanzmodell.
- Energieeinsparung und Prozessbeschleunigung durch...
 - ... Modularen Aufbau nach VDI 2776.
 - ... Wegfall von Peripherie durch integrierte Bauweise.
 - ... (Quasi-)kontinuierliche Betriebsweise.
 - ... Automatisierung und Modellierung.
 - ... maßstabsunabhängige Skalierbarkeit.

Publikationen und studentische Arbeiten:

- Anzahl peer-reviewed Publikationen: 7.
- Anzahl Konferenzbeiträge (Vorträge / Poster): 22 (13 / 9).
- Anzahl studentische Abschlussarbeiten: 38 (21 Bachelorarbeiten / 17 Masterarbeiten).

1.7 Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Im Rahmen des Forschungsvorhabens erfolgten Kooperationen mit denen im Nachgang aufgeführten Personen und Projekten aus der ENPRO-Initiative.

- *Doktorandenworkshops*: Regelmäßiger persönlicher und virtueller Austausch mit den Projekten ORCA, TeiA, SkaMPi, HECTOR, MoProLog und KoPPoNA 2.0.
- *SkaMPi*: Mehrmaliger telefonischer Austausch bezüglich Technologiematrix und Projektschnittstellen.
- *TeiA*: Kontinuierlicher Wissens-, Informations- und Ergebnistransfer während der kompletten Projektlaufzeit aufgrund der bilateralen Beteiligung seitens der TUDO-AD.
- *ORCA*: Regelmäßiger telefonischer Kontakt bezüglich Orchestrierung und Modularisierung (v.a. zu VDI 2776).
- *ModuLA*: Regelmäßiger Austausch und Ausarbeitung eines gemeinsamen Fallszenarios (siehe Abschlussbericht ModuLA).

2 Eingehende Darstellung

2.1 Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über die erzielten Ergebnisse.

2.1.1 Entwicklung und Ausarbeitung eines grundlegenden Konzepts

Das grundlegende Anlagenkonzept ist an einen klassischen Taktbandfilter angelehnt (siehe Abbildung 3). Im Gegensatz zur konventionellen Bauweise sind die Vakuumschalen unterhalb des Filtermediums durch flexible und beliebig miteinander kombinierbaren Funktionseinheiten substituiert. Während sich in der Kristallisationszone Temperiersegmente befinden, sind im Bereich der Fest-Flüssig-Trennung Filtrationsmodule verbaut. Zur finalen Trocknung der kristallinen Bestandteile kommen abermals Temperiereinheiten zum Einsatz. Der eigentliche Herstellungs- und Abtrennungsprozess findet oberhalb des Filtermediums statt. Um diesbezüglich reproduzierbare Prozessbedingungen zu schaffen und zudem ein unkontrolliertes Auslaufen von Flüssigkeit zu vermeiden, ist eine Einteilung in verschiedene Segmente notwendig (Segmentgröße entspricht dabei jeweils der Abmessung einer Funktionseinheit). Hierzu dienen entweder aufgesetzte Verfahrensräume (Laboranlage) oder umherlaufende Trennbleche (Pilotanlage).

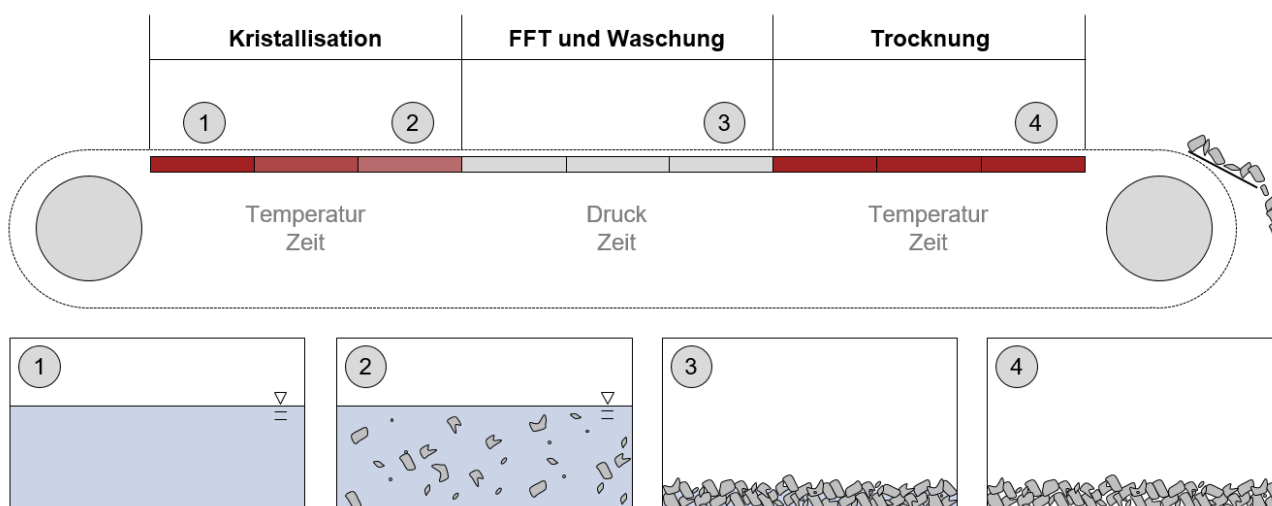


Abbildung 3: Anlagenkonzept und Prozessablauf. Die integrierte Apparatur kombiniert die Verfahrensschritte Kristallisation, Fest-Flüssig-Trennung, Waschung und Trocknung miteinander und ist an einen klassischen Taktbandfilter angelehnt. Zur Beginn erfolgt die Aufgabe von angesaugter Lösung. Diese wird nachfolgend abgekühlt, wodurch kristalline Strukturen entstehen. Im Anschluss daran findet eine Separation der festen und flüssigen Bestandteile sowie eine Waschung und Trocknung des Haufwerks statt. Am Ende der Bandstrecke wird der partikuläre Filterkuchen von der Anlage abgenommen.

Neben dem prinzipiellen Aufbau ist in Abbildung 3 auch der schematische Verfahrensablauf dargestellt. In einem ersten Schritt erfolgt die Aufgabe einer angesaugten, gesättigten Lösung. Selbige wird in der nachfolgenden Kristallisationszone sukzessive abgekühlt, wodurch

sich im System eine Übersättigung einstellt. Diese baut sich wiederum durch die Ausbildung von kristallinen Strukturen ab. In einem nächsten Abschnitt kommt es zur Separation der festen und flüssigen Bestandteile durch das Anlegen einer Druckdifferenz. Das dabei entstehende Haufwerk wird anschließend gewaschen, durch den Eintrag von thermischer Energie entfeuchtet und am Ende der Bandstrecke vom Filter abgenommen. Zur Entfernung von etwaigen Verunreinigungen auf dem Filtermedium dient eine in die Rückführung integrierte Wascheinheit (hier nicht dargestellt, siehe dazu Abbildung 4).

Apparative Umsetzung Laboranlage

Die Abbildung 4 zu entnehmende Laborapparatur weist eine Länge von 1340 mm, eine Breite von 350 mm und eine Höhe von 510 mm auf. Zur Steuerung dient ein übergeordnetes Prozessleitsystem.

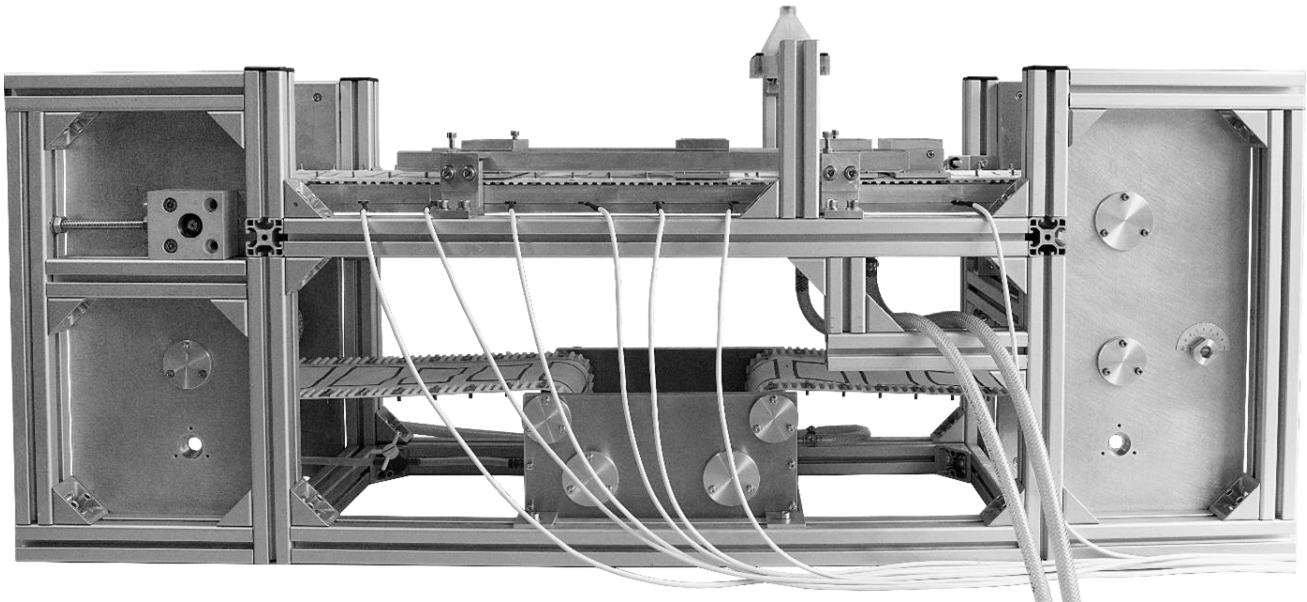


Abbildung 4: Bild der Laboranlage in Karlsruhe.

Unterhalb des Filtermediums bietet der modifizierte Bandfilter Platz für bis zu neun Funktionseinheiten. Die Basis jeder Funktionseinheit ist ein 142 mm x 80 mm x 25 mm großer Polyethylen-Rahmen. Die schlechte Wärmeleitfähigkeit des Kunststoffs sorgt dafür, dass sich zwei nebeneinander befindliche Funktionseinheiten nicht beeinflussen. In das Innere des Rahmens sind je nach Ausführung unterschiedliche Bauteile eingefasst. In diesem Zusammenhang beinhalten die Temperiersegmente eine Heizmatte, eine Aluminiumplatte und ein dünnes Edelstahlblech. Das Blech vermeidet den Kontakt zwischen Aluminium und Produkt und verhindert ungewünschte chemische Reaktionen, wie z.B. Oxidationsvorgänge. Die Filtrationseinheiten sind aus einer Aluminiumwanne, einer 3D gedruckten Flachdichtung und einer Lochplatte zusammengesetzt. Die Lochplatte fungiert während der Fest-Flüssig Tren-

nung als Stützstruktur. Aufgrund der identischen Außenmaße von Temperier- und Filtrationseinheit ist eine beliebige Anordnung der Einzelsegmente auf dem Filter möglich, was wiederum eine schnelle Adaption an wechselnde Stoffsysteme oder volatile Märkte erlaubt.

Oberhalb der Funktionseinheiten befindet sich das Filtermedium. Hierbei handelt es sich um ein monofiles Gewebe mit einer Maschenweite von 22 µm. Um ein Austreten der Lösung durch Kapillareffekte innerhalb des Filtermediums zu unterbinden ist sowohl auf die Ober- als auch auf die Unterseite des Gewebes eine Schicht Flüssiggummi aufgetragen. Die Kontur dieser Schicht entspricht dabei der Form des aufgesetzten Verfahrensraums. Das Filtertuch ist an zwei Kunststoffriemen befestigt, wobei deren Zähne teilweise durch Metallmitnehmer ersetzt sind. Zur Bewegung der Riemen dient ein Elektromotor.

Über dem Band sind rechteckige Verfahrensräume lokalisiert. Auf der Unterseite ist eine Dichtung aufgebracht. An den beiden Stirnseiten des Bauteils sind Metallwinkel angeschraubt. Zur exakten Positionierung und zum Transport des Verfahrensraums sind die Winkel mit Bohrungen passend zu den Metallmitnehmern der Zahnriemen versehen.

Um Verunreinigungen aus dem Haufwerk auszutragen ist eine Vorrichtung zur Wäsche des Filterkuchens in der Fest-Flüssig-Trennzone verbaut. Die Baugruppe besteht aus einem universell einsetzbaren Oberteil, einer Flachdichtung und einem individuell auf die Prozessparameter und das Stoffsystem angepassten Unterteil. Bei den Komponenten handelt es sich jeweils um 3D gedruckte Photopolymere. Um eine möglichst homogene Verteilung der Waschflüssigkeit über die gesamte Austrittsfläche zu erreichen, ist der Innenraum des Oberteils mit einem Strömungsteiler versehen. Das Unterteil besitzt Auslaufkegel um ein unkontrolliertes Zusammenlaufen der austretenden Waschflüssigkeit zu verhindern.

Am Ende der Bandstrecke erfolgt die Abnahme des Haufwerks vom Filter. Zu diesem Zweck ist ein Schaber in den Prozess integriert. Das Bauteil setzt sich aus einer Aluminiumwelle, einer Halterung und einer 3D gedruckten Lippe zusammen. Durch die modulare Bauweise des Schabers ist eine Variation des Abnahmewinkels sowie des Materials und der Geometrie der Abnahmelippe möglich. Neben einem einfachen Austausch von beschädigten Komponenten bietet die Vorrichtung somit eine hohe Individualität und Flexibilität.

Zur Reinigung des benutzten Filtermediums kommt eine Waschwanne aus Aluminium zum Einsatz. Die Wanne ist mit einem separaten Zu- und Ablauf für die Waschflüssigkeit versehen und dient dazu, das rücklaufende Filtertuch von vorhandenen Rückständen und Ablagerungen zu befreien.

Apparative Umsetzung Pilotanlage

Der grundsätzliche Aufbau und das Funktionsprinzip der Pilotanlage sind analog zu der im vorherigen Kapitel beschriebenen Laborapparatur. Lediglich bei der Art der Zonentrennung sind signifikante Unterschiede vorhanden: Während diese bei der Laborausführung durch auf

den Filter aufgesetzte Verfahrensräume realisiert ist, kommen bei der Pilotanlage (siehe Abbildung 5) umlaufende Trennbleche zum Einsatz.

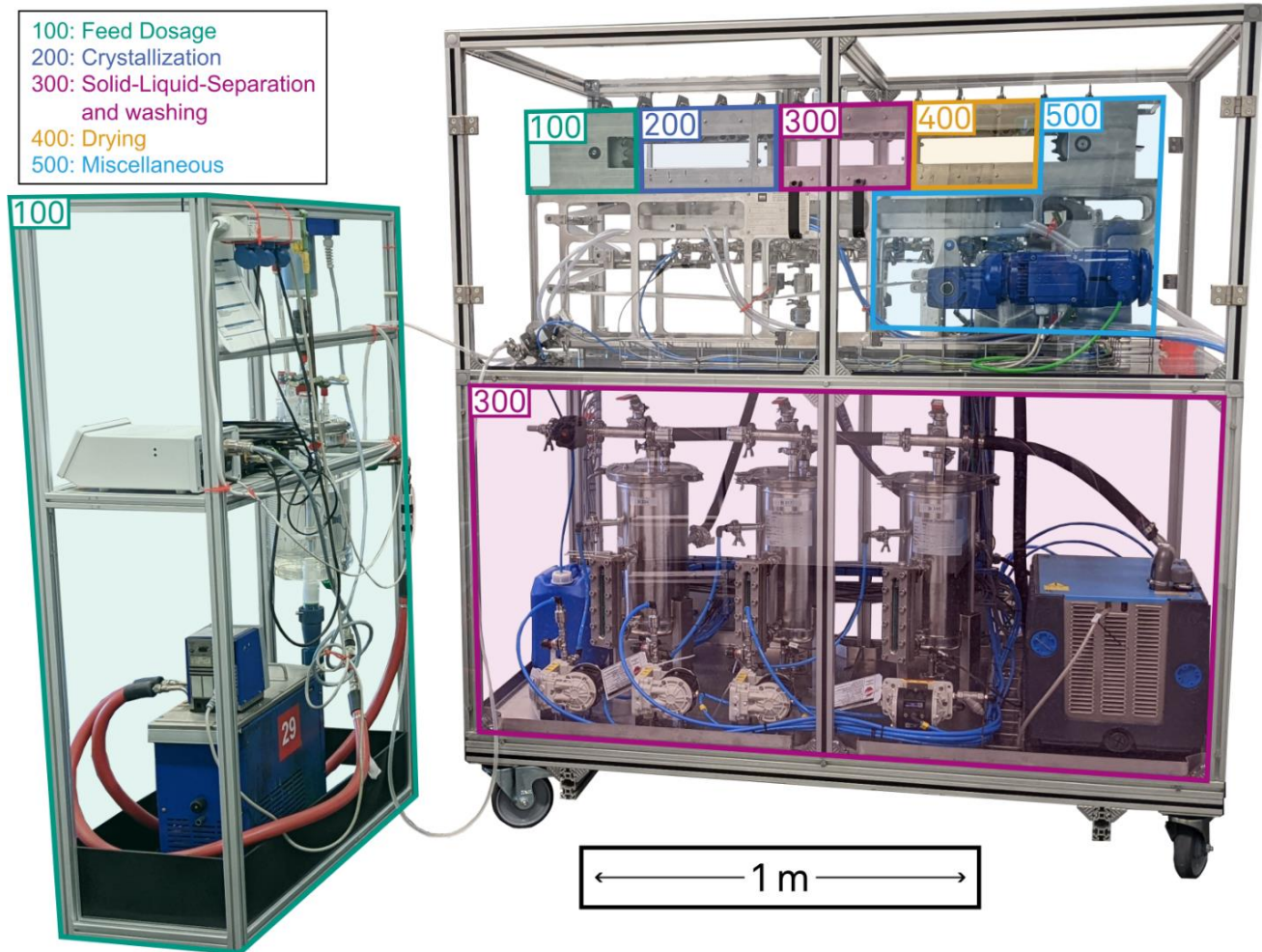


Abbildung 5: Bilder der in Frankfurt bei Clariant betriebenen Pilotanlage. Die Konstruktion und der Aufbau erfolgte durch die BHS-Sonthofen. Zur Steuerung und zum Prozessmonitoring dient Equipment der Projektpartner HiTec Zang und Sonotec.

2.1.2 Lösungskristallisation auf einem integrierten Apparat

Für die Lösungskristallisation wurden im Rahmen dieses Projektes verschiedene Aspekte untersucht, die sowohl zur Charakterisierung der Anlage beitragen als auch den Betrieb gewährleisten und die Prozessentwicklung beschleunigen.

Hydrodynamische Charakterisierung der Durchmischung im rechteckigen Behälter

Da über den Deckel zwei Röhrelemente in die Suspension ragen und, im Vergleich zur ruhenden Schicht, für Durchmischung sorgen wurde sich das Suspensionsverhalten in der untypischen Behälterform angeschaut um mögliche Optima bezüglich Rührerart, Größe und Drehzahl zu ermitteln. Wünschenswert sind möglichst geringe Totzonen bei geringem Energieeintrag. Hierfür wurde im Rahmen einer Abschlussarbeit ein simulativer und

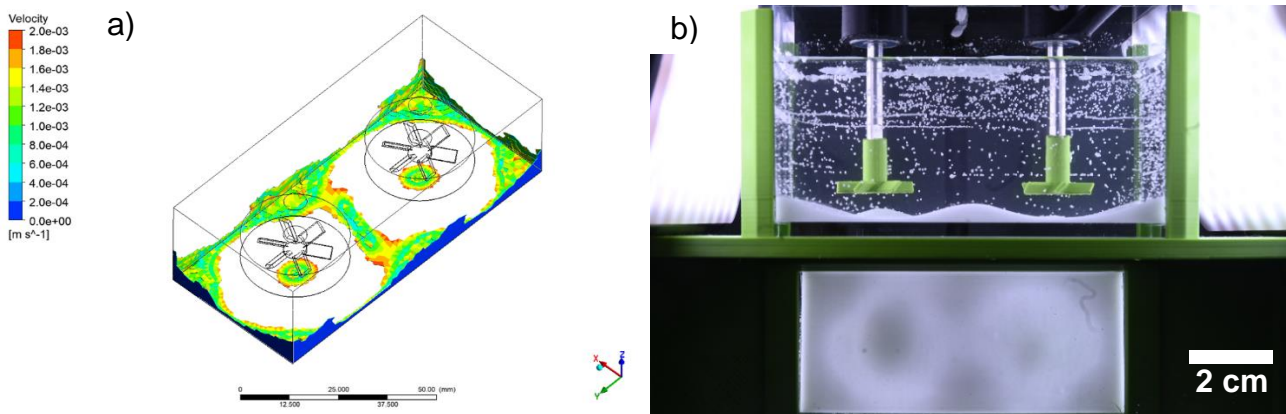


Abbildung 6: a) zeigt das Ergebnis einer CFD Simulation bei einer Lösung mit 50 mPas und bei 600 rpm. Hier sind alle Volumenelemente eingefärbt in denen Glaskugeln mit 300 μm Durchmesser nicht mehr suspendiert werden können. In b) ist der experimentelle Aufbau zu sehen mit dem die Simulationen validiert werden sollen. Die Rührer sind hier nicht in Betrieb.

experimenteller Ansatz gewählt. In Abbildung 6 b) ist der experimentelle Aufbau zu sehen. Hiefür wurde ein PMMA Behälter mit Boden gefertigt. Über einen Spiegel kann mit einem einzelnen Foto seitlich und von unten in den Behälter geschaut werden. Über die bedeckte Bodenfläche können so qualitative aussagen über die Durchmischung im Behälter getroffen werden. In Abbildung 6 a) ist das Ergebnis einer CFD-Simulation abgebildet. Für 600 rpm bei 50 mPas reicht die Geschwindigkeit in den gefärbten Bereichen nicht aus um Glaskugeln mit 300 μm in Schwebelage zu halten.

Online Monitoring und Messung von Stoffeigenschaften

Der Ultraschallsensor mit erweiterter Messelektronik ist vom Projektpartner Sonotec ausgeliefert worden und von der mechanischen Werkstatt angepasst worden. Ein neuer Deckel wurde erstellt und gefertigt. Dieser hält nun neben dem Motor, den Rührern und dem Temperatursensor auch den Ultraschallsensor. Dieser befindet sich zwischen den Rührern und ist so positioniert, dass beide Zinken der Gabel 10 mm in die Suspension tauchen. Über Systematische Untersuchungen konnten Zusammenhänge zwischen dem Sensorsignal und des Feststoffanteils in der Kristallsuspension aufgezeigt werden.

Weiterhin wurde ein optischer Sensor entwickelt, der über zwei Lichtleiter in die Kristallsuspension eingetaucht wird und dessen Signal ebenfalls von der Feststoffbeladung und der Größe der Partikeln abhängt. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Sensor für die Detektion der metastabilen Zonenweite geeignet ist. Abbildung 7 a) zeigt Fotos zu verschiedenen Zeitpunkten der Kristallisation von bei 60 °C gesättigter L-Alanin Lösung (betrieben auf oben beschriebenen Charakterisierungsmodul). In b) ist das gefahrene Temperaturprofil zu sehen (Extra für diesen Zweck wurden Behälter aus PMMA gefertigt, welche eine optische Zugänglichkeit und somit das Aufnehmen von Fotos erlauben). Am Sensorsignal lässt sich deutlich erkennen, dass entstandene Kristalle erkannt werden. Der

optische Sensor bietet einen deutlich kleineren Fußabdruck als der akustische Sensor bei gleichbleibendem Informationsgehalt.

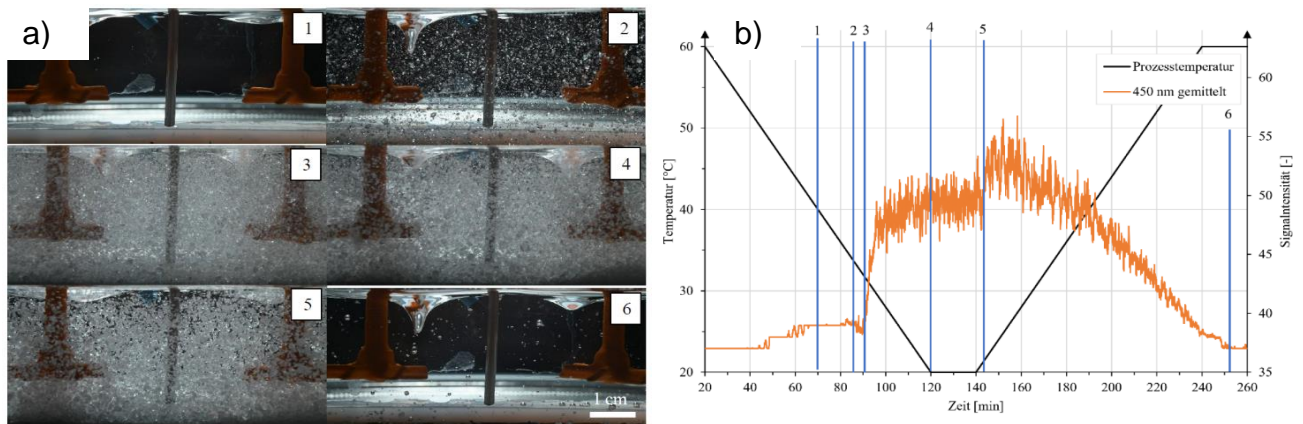


Abbildung 7: Die Fotos in a) zeigen 6 verschiedene Zeitpunkte der Kristallisation von L-Alanin mit dem in b) gezeigten Temperaturprofil. In orange ist das Signal eines optischen Sensors aufgezeigt welcher über 2 Lichtleiter in die Suspension eingetaucht ist. Die ansteigende Signalintensität ist ein Indiz für Kristallbildung und -wachstum. Die Abflachung selbiger Kenngröße ab etwa 160 Minuten geht mit dem Aufheizen und somit der Auflösung der kristallinen Strukturen einher. Die Zahlen in a) entsprechen denen in b).

Da die Behälter des Prozesses aus undurchsichtigem Aluminium gefertigt wurden kann die metastabile Zonenweite (MZW), welche spezifisch für Stoffsystem und Anlage ist, nicht mit dem Menschlichen Auge bestimmt werden. Über verschiedene Versuche (Abkühlen von L-Alanin Lösung gesättigt bei 60°C, 50°C und 40°C mit 0,4 K/min) konnte die MZW bestimmt werden indem der Zeitpunkt, an dem das Sensorsignal signifikante Ausschläge aufzeigt, ausgewertet wurde. Abbildung 8 zeigt die so erstellte Übersättigungslinie sowie die von Wohlgemuth ermittelte Übersättigungslinie. Die Abweichungen können durch die sich unterscheidenden Aufbauten erklärt werden.

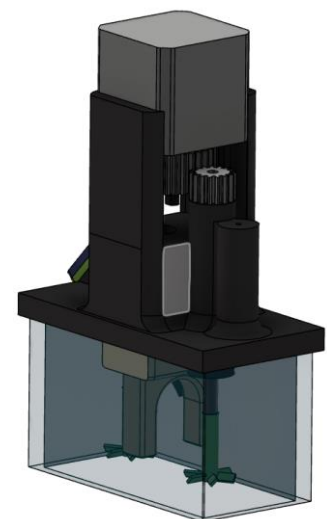
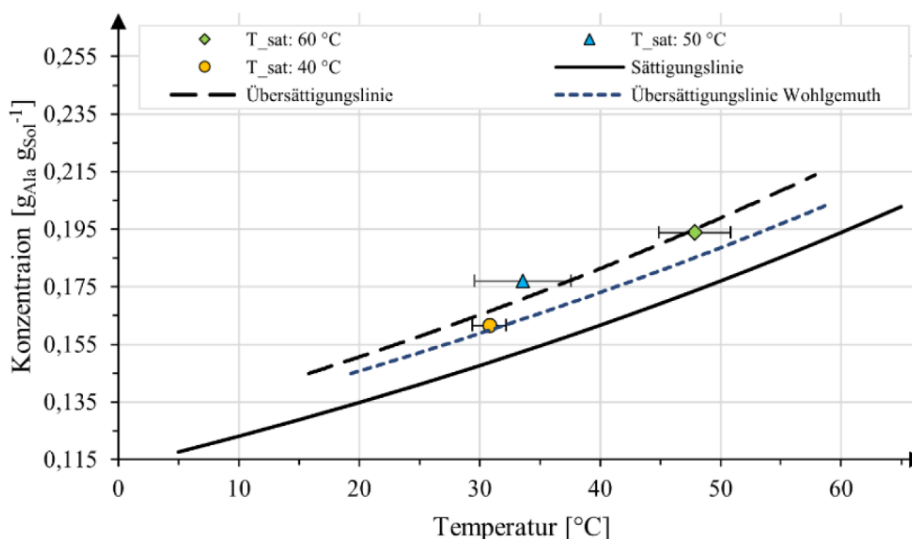


Abbildung 8: Sättigungslinie von L-Alanin mit der von Wohlgemuth et al. bestimmten Übersättigungslinie. Die gestrichelte schwarze Linie zeigt die hier ermittelte Übersättigungslinie, welche anhand der 3 Datenpunkte interpoliert wurde.

Kühlungskristallisation und Charakterisierung der Anlage

Die Einflüsse der Temperaturprofile auf die Kühlungskristallisation mit Saccharose/ Wasser, also dessen Verlauf und Produkte, wurde noch einmal genauer untersucht. Abbildung 9 zeigt Boxplots erstellt über die Mittelwerte der charakteristischen Größen der KGVs verschiedener Temperaturprofile. Die Versuche wurden je dreifach durchgeführt und zeigen signifikante Einflüsse der Temperaturführung auf. Schaut man sich die Interquantilsbreite (IQB, $X_{90}-X_{10}$) an kann man erkennen, dass das lineare Profil zu einer Verbrieterung dieser führt. Das kontrollierte Profil sorgt dafür dass die IQB konstant über die Prozesszeit bleibt wohingegen sie für das oszillierende Profil kleiner wird. Dies ist ein Zeichen für Feinkornauflösung durch die Aufheizperiode und spricht somit für eine begünstigte Ostwald-Reifung. So sind auch die Produktkristalle des oszillierenden Profils am engsten verteilt. Desweiteren konnten die größten Produktkristalle mit dem kontrollierten Profils erzielt werden.

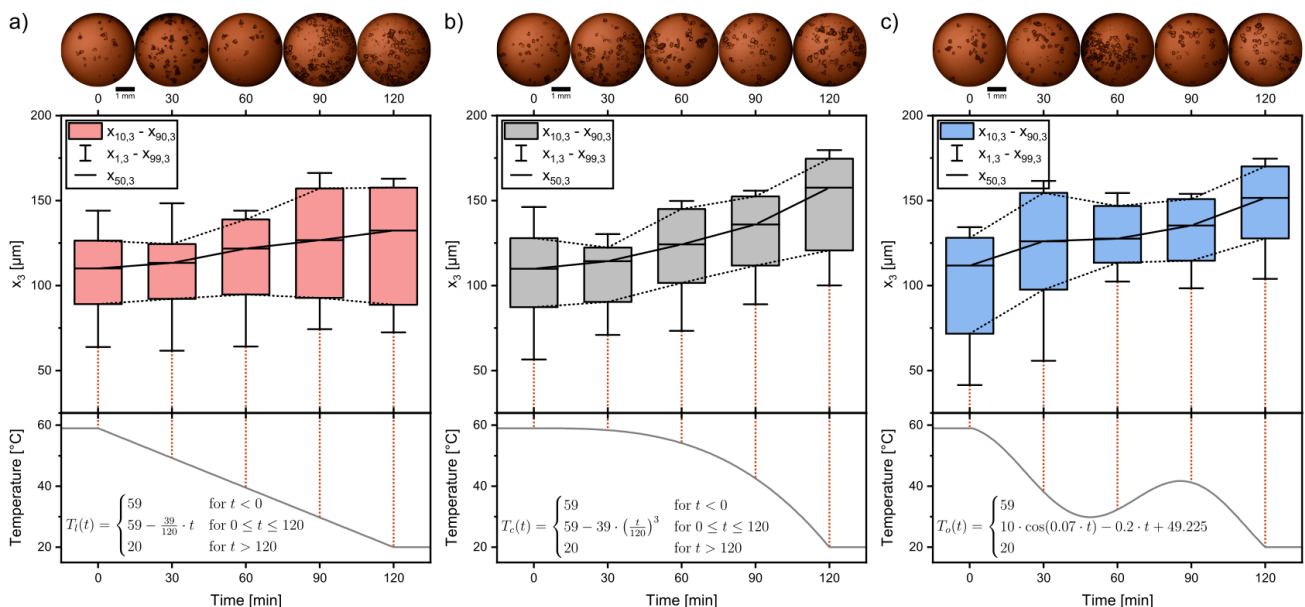


Abbildung 9: Durchschnittliche Werte für die charakteristischen Größen ($X_1, X_{10}, X_{50}, X_{90}, X_{99}$) der Kristallgrößenverteilungen für verschiedene Temperaturprofile (a) linear, b) kubisch, c) alternierend). Proben wurden alle 30 min gezogen und mit dem LUMi Reader analysiert. Die Sättigungstemperatur lag je bei 60°C und die Rührerdrehzahl bei 400 rpm.

Neben dem Einfluss des Temperaturprofils wurde auch der Einfluss der Impfkristallgröße, der Prozesszeit und der Impfkristallgröße untersucht. In Abbildung 10 lässt sich wiederfinden, dass die oszillierende/alternierende Prozessführung zu engen Verteilungsbreiten geführt hat. Ebenso hat eine langsamere Prozessführung von 180 min durch geringere Kühlraten den gleichen Effekt. Dies führt wie zu erwarten gleichzeitig zu größeren Produktkristallen. Weiterhin auffällig ist, dass bei den großen Impfkristallen (125-180) nur eine geringe Ausbeute von ca. 60 % erreicht werden konnte. Dies ist auf eine mangelnde Kristalloberfläche zurückzuführen.

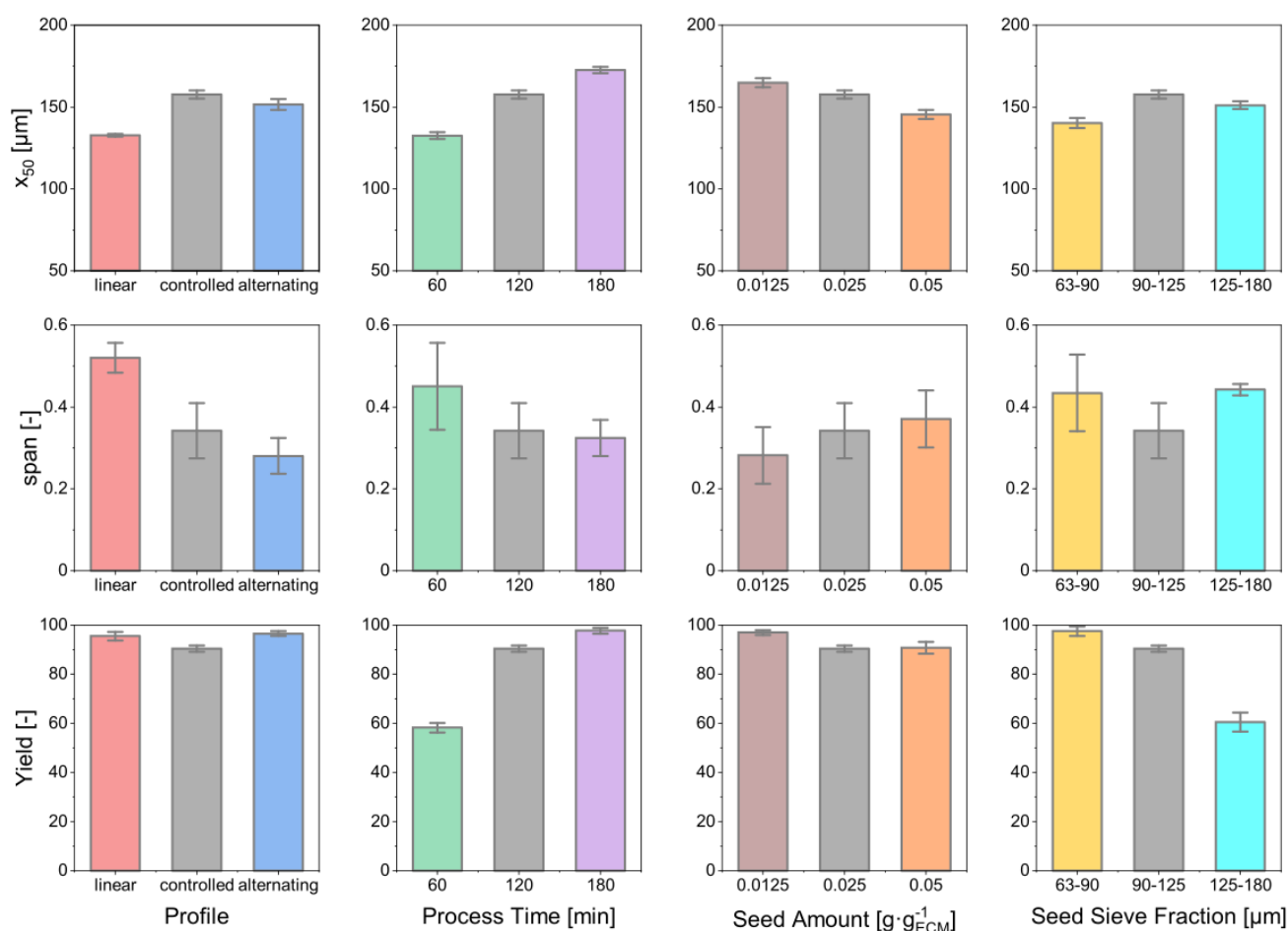


Abbildung 10: Einflüsse verschiedener Parameter (Temperaturprofil, Prozesszeit, Saatkristallmenge, Saatkristallgröße [Siebfraktion]) auf die gängigen Produkteigenschaften Ausbeute, Verteilungsbreite (span) und Größe (x_{50}). Eine Farbe entspricht einem 3-fach durchgeführten Experiment. Das Referenzexperiment ist grau markiert.

Verdampfungskristallisation

Um die Synthese von temperaturempfindlichen Produkten (z.B. von Proteinen oder kristallinen Wirkstoffen) zu ermöglichen, wurde das in Kapitel 2.1.1 beschriebene Apparatekonzept um eine Vakuumkristallisation ergänzt. Anpassungen fanden dabei vor allem am Verfahrensraum statt. Im Gegensatz zur herkömmlichen Bauweise ist dieser fortan geschlossen und besitzt neben einem Anschluss für eine Vakuumpumpe Öffnungen für einen Temperatursensor und ein Rührwerk.

Der Funktionsnachweis der Vakuumkristallisationseinheit erfolgte durch Versuche mit dem konventionell im Batch hergestellten Protein Lysozym [30]. Die durchgeführten Experimente demonstrierten, dass sich mit Hilfe des optimierten Verfahrensraums Kristalle mit nahezu identischen Größeneigenschaften wie bei der herkömmlichen Syntheseroute herstellen lassen (siehe Abbildung 11).

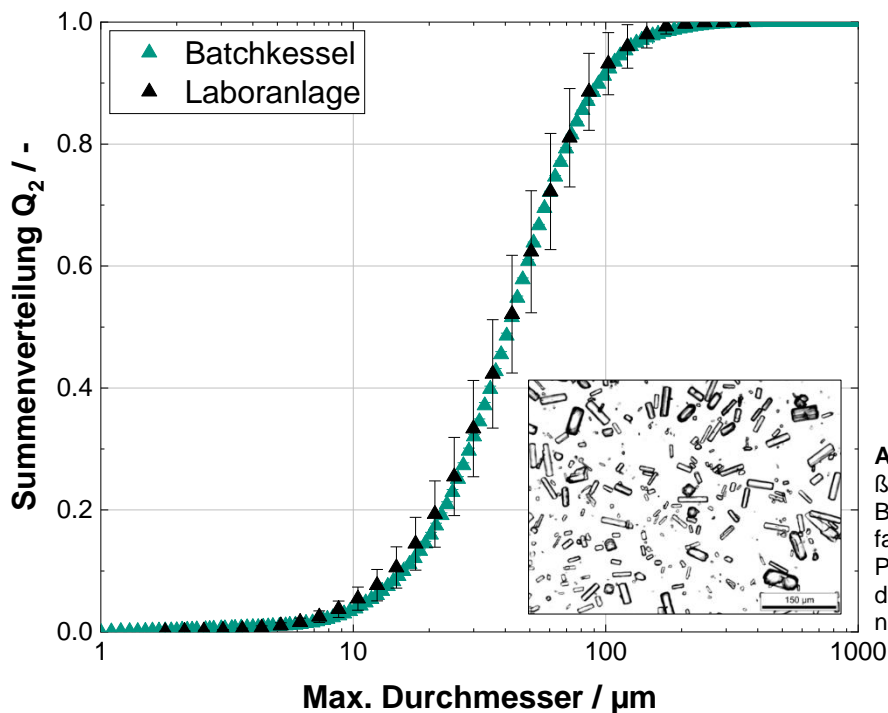


Abbildung 11: Kristallgrößenverteilung von im Batchkessel und im Verfahrensraum hergestellten Partikeln. Es fällt auf, dass die Größeneigenschaften nahezu identisch sind.

Einzelmodul zur Abbildung des gesamten Kristallisationsprozesses

Bei hochintegrierten Apparaten mit weitgehend gekoppelten Unit-Operations, wie bei dem hier diskutierten Apparat, kann die Untersuchung der einzelnen Prozessschritte kompliziert sein. Anhand des Modellstoffsystems Saccharose/Wasser wird die Hypothese aufgestellt, dass das einzelne Modul des Benchtop-Aufbaus (siehe Abbildung 12) die vier Temperaturmodule des für die Kühlkristallisation verwendeten QCFBCs in Bezug auf Charakterisierungsexperimente ersetzen kann. Insbesondere das resultierende Temperaturprofil der Suspension während des Kühlkristallisationsprozesses sollte in einem angemessenen Bereich liegen, der mit den Qualitätsmerkmalen wie Partikelgrößenverteilung (PSD) und Ausbeute übereinstimmt. Die resultierenden Temperaturprofile können Abbildung 10 entnommen werden. Hieraus kann geschlossen werden, dass sich, unabhängig von genutzter Anlage, die gleichen Temperaturverläufe ergeben. Für die PSDs der gemessenen Proben ergibt sich die gleiche Schlussfolgerung.

Zur Betrachtung des Kristallisationsprozesses, ausgekoppelt aus der Gesamtanlage, wurde ein neuer Aufbau angefertigt, welcher Platz für 2 Module bietet (siehe Abbildung 12 a/b). In diesem Fall wurde ein Temperaturmodul eingebaut und einzeln betrieben. So können Vorversuche mit unbekannten Stoffsystemen und Temperaturprofilen in dem neuen Aufbau durchgeführt werden anstatt dafür die größere Laboranlage zu verwenden.

Um dieses Charakterisierungsmodul auch unabhängig vom LabManager® betreiben zu können wurde eine Steuerungseinheit auf der Basis von *open source* Komponenten gebaut (Abbildung 12 c).

Über eine eigens entwickelte Software kann der Prozess dann von einem PC aus gesteuert werden. Ebenso können relevante Prozessparameter aufgezeichnet und abgespeichert werden.

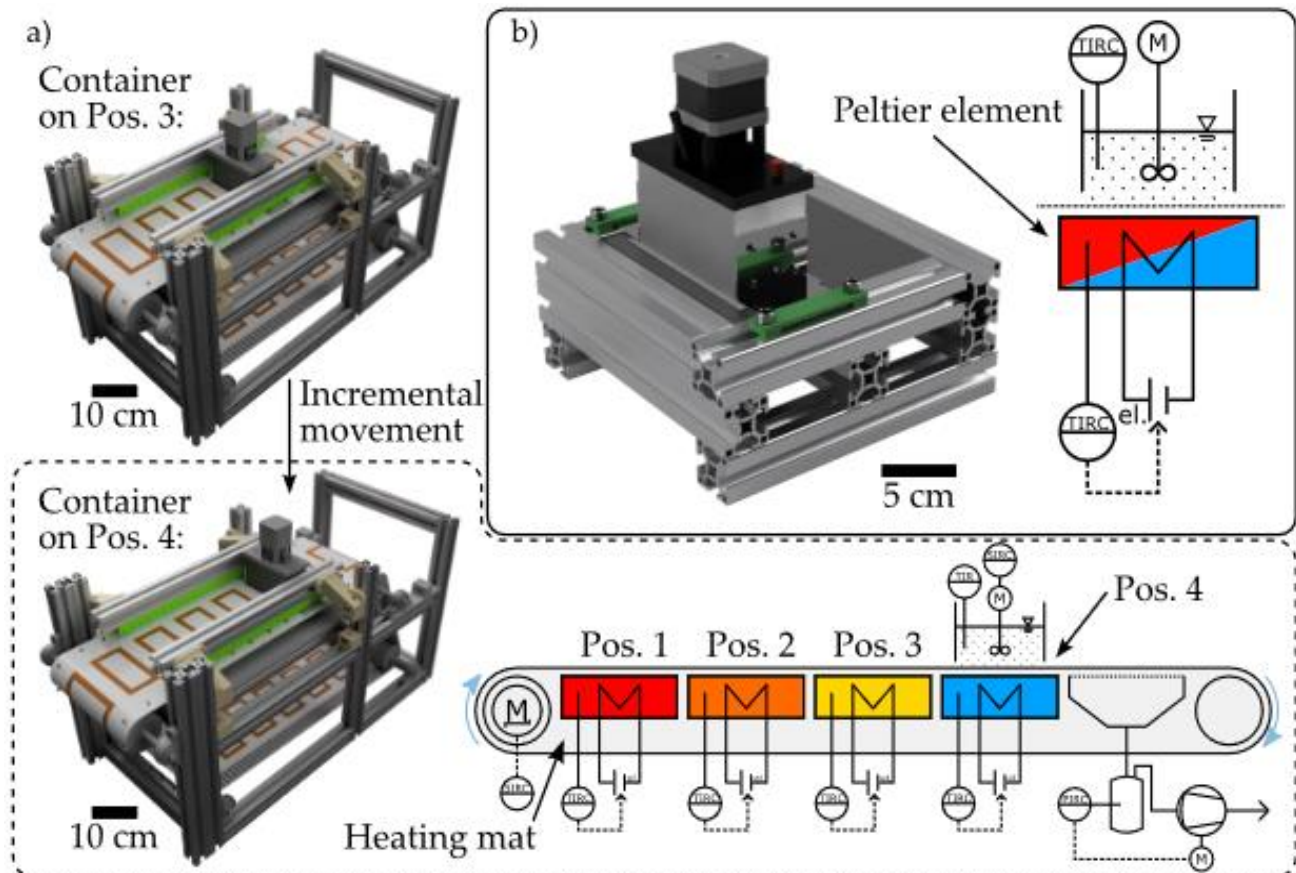


Abbildung 12: Funktionsprinzip der kontinuierlichen Mini-Plant (a) und des Benchtop-Aufbaus (b). Veranschaulicht wird die schrittweise Bewegung des Prozessmediumbehälters. Die gestrichelte Linie umkreist das CAD und das P&ID der Apparatur, wobei der Behälter auf dem letzten Temperaturmodul positioniert ist.

In Abbildung 13 sind die Temperaturprofile der verschiedenen experimentellen Einstellungen dargestellt. Gelbe Diagramme stehen für gerührte Experimente, in den Experimenten, dargestellt durch blaue Diagramme, wurde nicht gerührt. Taktzeiten (t_c) von 5 min und 20 min wurden untersucht. Damit sind dann auch die experimentellen Bedingungen der Experimente, die im industriellen Maßstab durchgeführt wurden abgedeckt.

Bei beiden Aufbauten, Mini-Plant und Benchtop-Aufbau, sind die Suspensionstemperaturen bei $t_c = 20$ min wesentlich niedriger als bei den Versuchen mit $t_c = 5$ min. Durch die längere Verweilzeit der Suspension auf den einzelnen Modulen sinkt die Temperatur auf ein niedrigeres Niveau. Bei den gerührten Experimenten ergibt sich daraus eine Gesamttemperaturdifferenz nach der Kristallisation von etwa 8,5 K. Bei den ungerührten Experimenten ist diese noch deutlicher. Hier sind die drei Temperaturprofile, die bei 5 mm, 10 mm und 15 mm gemessen wurden, in Abbildung 13 c) und d) zu sehen. Höhere Temperaturen der Suspension entsprechen einer höheren Position in der Suspension, außer am Anfang für $t_c = 5$ min und um die Modulwechsel für $t_c = 20$ min. Die Wärmeleitung hängt stark von dem Weg ab, der

zurückgelegt werden muss, was dazu führt, dass die Suspension schneller abkühlt, wo das Temperaturmodul am nächsten ist, was die unterschiedlichen Temperaturniveaus verursacht. Die Temperatur der gerührten Systeme ist immer niedriger als die drei Temperaturen des entsprechenden ungerührten Systems. Durch den Energieeintrag der Rührer wird die Wärmekonvektion erhöht, so dass das System auf eine niedrigere Temperatur abkühlt als das ungerührte System, wobei angenommen wird, dass die Temperaturfunktion der Suspension in Abhängigkeit von der Höhe für jede xy-Ebene konstant ist.

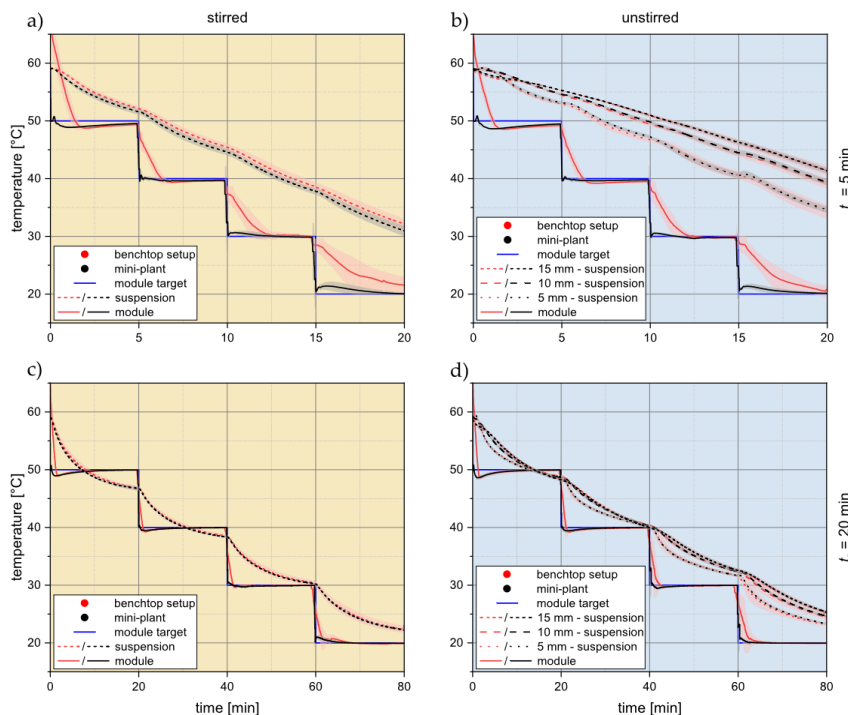


Abbildung 13: Temperaturprofile der Suspension in der Mini-Anlage (schwarz) und im Tischgerät (rot). Gerührt und $t_c = 5$ min in (a). Ungerührt und $t_c = 5$ min in (b). Gerührt und $t_c = 20$ min in (c). Ungerührt und $t_c = 20$ min in (d). Die Standardabweichung ist als transparenter Schlauch um die entsprechenden Kurven dargestellt.

Die CSDs während der verschiedenen experimentellen Einstellungen wurden untersucht, und die entsprechend erstellten Boxplots sind in Abbildung 14 zu sehen. Auch hier gilt der Farbcode. Bei den gerührten Versuchen wurden drei Proben während des Prozesses genommen. Bei den ungerührten Versuchen wurde nur zu Beginn und am Ende eine Probe entnommen. Einerseits kann aufgrund des ungerührten Systems nicht sichergestellt werden, dass eine reproduzierbare Probe entnommen wird, andererseits könnte die Probenentnahme selbst die Suspension in einer nicht vorhersehbaren Weise stören.

Bei allen Experimenten ist deutlich zu erkennen, dass die Impfkristalle während des gesamten Prozesses wachsen. Die Diagramme zeigen die Verteilung der Impfkristalle aus den Proben, die unmittelbar nach dem Mischen aus dem Suspensionsbehälter entnommen wurden, bei 0 Minuten. Die ermittelten Verteilungen passen zu der Siebkristallfraktion von $63 \mu\text{m}$ – $90 \mu\text{m}$. Bei den gerührten Experimenten wachsen die Kristalle zu größeren Produktkristallen heran. Außerdem verbreitert sich die CSD entlang der Prozesszeit für $t_c = 20$ min in Abbildung 14 a und $t_c = 5$ min in Abbildung 14 b, wie es für lineare Temperaturprofile bei der Kühlkristallisation üblich ist. Für $t_c = 20$ min sind die Produktkristalle größer als für $t_c = 5$ min mit $x_{50,3}$

= $127,58 \mu\text{m} \pm 16,10 \mu\text{m}$ (benchtop) und $x_{50,3} = 133,85 \mu\text{m} \pm 18,89 \mu\text{m}$ (Mini-Plant). Dies lässt sich eindeutig durch die längere Prozesszeit erklären.

Bei vergleichbarer Ausbeute wurden die gerührten und ungerührten Versuche mit $t_c = 5 \text{ min}$ in Abbildung 14 a) und b) auch hinsichtlich der Kristallgrößen vergleichbare Ergebnisse liefern. Wie bereits erwähnt, lässt die kurze Prozesszeit nicht genug Zeit, damit die meisten Kristalle sedimentieren können, bevor das Experiment beendet ist. Daher wurde das Kristallwachstum weniger stark gehemmt, da der Stofftransport zu den Kristallen in Suspension noch möglich war. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse, die für die ungerührte Suspension mit $t_c = 20 \text{ min}$ erzielt wurden. Hier sind die Verteilungen am breitesten, und die $x_{50,3}$ ist sogar kleiner als die für $t_c = 20 \text{ min}$. Hier war die Prozesszeit lang genug, um eine große Anzahl von Kristallen auf dem Boden des Behälters zu sedimentieren. Der Stoffübergang von der Lösung zu den sedimentierten Kristallen wird gehemmt, und die Übersättigung des Systems wird durch spontane Keimbildung verringert.

Obwohl die auf der Miniplant (grau) und der Benchtop-Anlage (rot) erzielten Verteilungen leicht voneinander abweichen, ist beim Vergleich der beiden Anlagen kein signifikanter Trend zu erkennen. Da die relative Ausbeute und die Abweichungen nur bei der Modultemperatur zu beobachten sind, was auf die unterschiedlichen Versuchsaufbauten zurückzuführen ist, wird davon ausgegangen, dass beide Aufbauten bei gleichen Einstellungen die gleichen Ergebnisse hinsichtlich der Produkteigenschaften liefern.

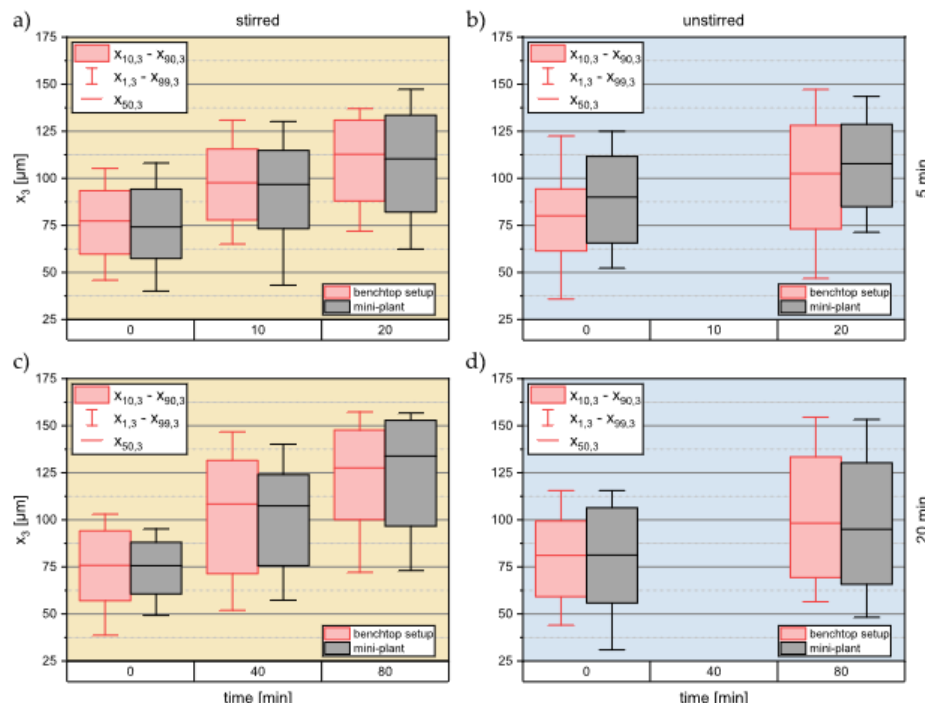


Abbildung 14: Veranschaulichung des Verhaltens des CSD während der Experimente. Um den Prozess nicht zu stören nicht zu stören, wurden zu Beginn und am Ende der ungerührten Versuche Mediumproben entnommen. Gerührt und $t_c = 5 \text{ min}$ in (a). Ungerührt und $t_c = 5 \text{ min}$ in (b). Gerührt und $t_c = 20 \text{ min}$ in (c). Ungerührt und $t_c = 20 \text{ min}$ in (d).

Zur Validierung der Funktionalität des Benchtop-Setups wurde dieses mit der bestehenden und zuvor charakterisierten Minianlage mit dem Modellsystem Saccharose/Wasser vergli-

chen. Hinsichtlich der relativen Ausbeute, der Produktgrößenverteilung und der Temperaturprofile der Suspension stimmt das Benchtop-Setup gut mit den in der Minianlage erzielten Ergebnissen überein. Lediglich die Temperatur des Moduls weicht aufgrund der Verwendung von Peltier-Elementen leicht ab, ohne dass ein Einfluss auf die Kristallisation selbst zu beobachten ist. Daher eignet sich der Benchtop-Aufbau zur Beschreibung der Kühlkristallisation der Minianlage.

2.1.3 Fest-Flüssig-Trennung und Waschung der Kristallsuspension

Im Anschluss an die Kristallisation liegen die kristallinen Bestandteile in Lösung vor. Zur Separation der festen und flüssigen Bestandteile dient ein angelegtes Vakuum. Im Zuge dessen verbleibt ein partikuläres Haufwerk auf dem Filtermedium, das im Fortgang durch eine Kuchenwäsche gereinigt wird.

Einfluss der Kristallisation auf das Filtermedium

Um auszuschließen, dass der Kristallisationsvorgang die Poren des Filtermediums verstopft und somit den Fest-Flüssig-Trennschritt stark verlangsamt oder gänzlich verhindert, fanden Vorversuche mit einer Drucknutsche statt. In diesem Kontext wurde das Filtermedium zunächst prozessnah verschmutzt und anschließend der Filtermittel- sowie der Gesamtwiderstand ermittelt. Als Referenz dienten die Ergebnisse von Experimenten, bei denen ein unbeutztes Filtertuch zum Einsatz kam. Die ermittelten Kennzahlen sowie der Anteil des Filtermediums am Gesamtwiderstand sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Einfluss des Kristallisationsvorgangs auf die Filtration.

| Zustand | Filtermittel R_M in 10^{-9} m^{-1} | Gesamtwiderstand R in 10^{-9} m^{-1} | R_M / R |
|-----------|---|---|-----------|
| Unbenutzt | 1.04 ± 0.36 | 10.05 ± 4.67 | 0.10 |
| Benutzt | 1.97 ± 0.76 | 16.45 ± 5.00 | 0.12 |

Die Tabelle verdeutlicht, dass der Kristallisationsvorgang den Filtermittelwiderstand tendenziell durch das Anlagern von Kristallen an und/oder in die Poren des Filtermediums erhöht. Zur Einordnung der Resultate erfolgte im Anschluss ein Vergleich von Filtermittel- und Gesamtwiderstand. Hierbei zeigte sich, dass der Filtermittelwiderstand sowohl bei einem unbeutzten als auch bei einem benutzten Filtermedium nur einen Bruchteil (0.10 bzw. 0.12) des Gesamtwiderstands ausmachte. Zusammenfassend lässt sich aus den durchgeführten Versuchen folgern, dass der Kristallisationsvorgang den Widerstand des Filtermediums zwar erhöht, diese Erhöhung den Filtrationsprozess aber nur marginal beeinflusst und somit vernachlässigbar ist.

Vakuumfiltration

Durch das Anlegen einer Druckdifferenz unterhalb des Filtermediums kommt es zur Auftrennung der festen und flüssigen Bestandteile. Im Zuge dessen bildet sich auf dem Filtertuch ein partikuläres Haufwerk aus, welches im Nachgang durch Aufrechterhaltung des Vakuums eine mechanische Entfeuchtung erfährt. Die dabei detektierbare Entfeuchtungskinetik ist exemplarisch für das Stoffsystem Saccharose/Wasser und einer Druckdifferenz von 0,8 bar in Abbildung 15 dargestellt.

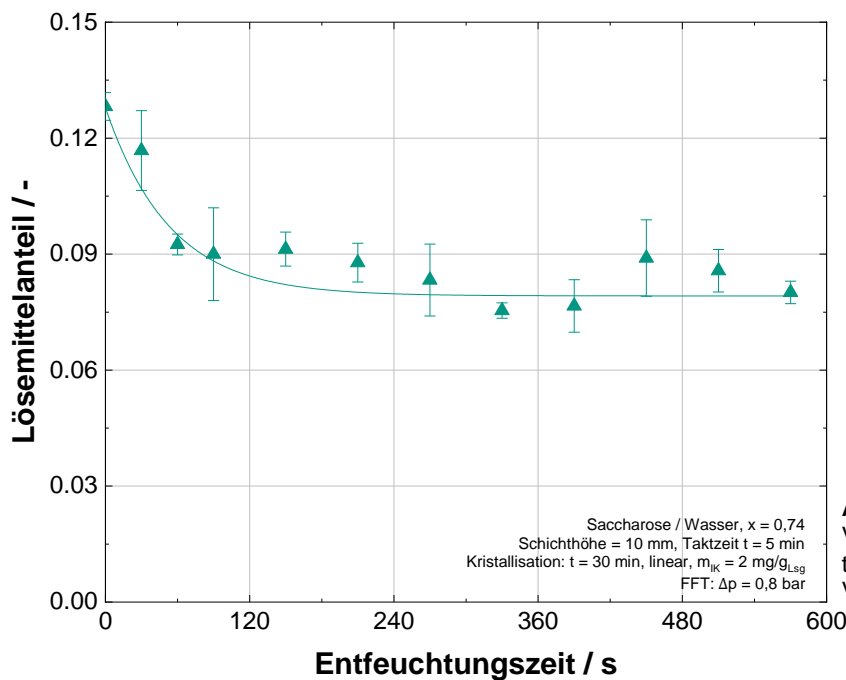


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf des Lösemittelanteils im Filterkuchen bei der Vakuumfiltration.

Es ist zu sehen, dass der Lösungsmittelanteil im Filterkuchen zunächst vergleichsweise schnell (von 0.13 auf 0.08) absinkt und ab einer Prozesszeit von etwa 120 Sekunden einen nahezu stationären Endwert annimmt. Ab diesem Zeitpunkt lässt sich der Wassergehalt nicht weiter mechanisch reduzieren, sondern erfordert eine nachgeschaltete thermische Trocknung [31].

Prinzipiell ist die Entfeuchtungskinetik durch eine Exponentialfunktion der Form

$$LMA(t) = LMA_0 + Ae^{Bt}$$

darstellbar. Die Koeffizienten LMA_0 sowie A und B sind dafür jeweils stoffsystemabhängig zu bestimmen.

Durch die Filtration wird dem Filterkuchen Flüssigkeit entzogen. Um auszuschließen, dass sich dabei die Produkteigenschaften signifikant verändern, erfolgte im Anschluss an die Fest-Flüssig-Trennung eine Analyse des auf dem Medium verbliebenen Haufwerks. Die hierbei resultierenden Partikelgrößenverteilungen sind in Abbildung 16 dargestellt. Das Diagramm

beeinhaltet zusätzlich die Summenverteilungskurven der initial vorgelegten Seedkristalle (grau) und selbige nach dem Kristallisationsschritt (grün). Es ist zu erkennen, dass die Verläufe nach der Kristallisation und nach der Filtration nahezu deckungsgleich sind. Dies lässt darauf schließen, dass der Entfeuchtungsschritt keinen nennenswerten Einfluss auf die Eigenschaften der hergestellten Partikel ausübt.

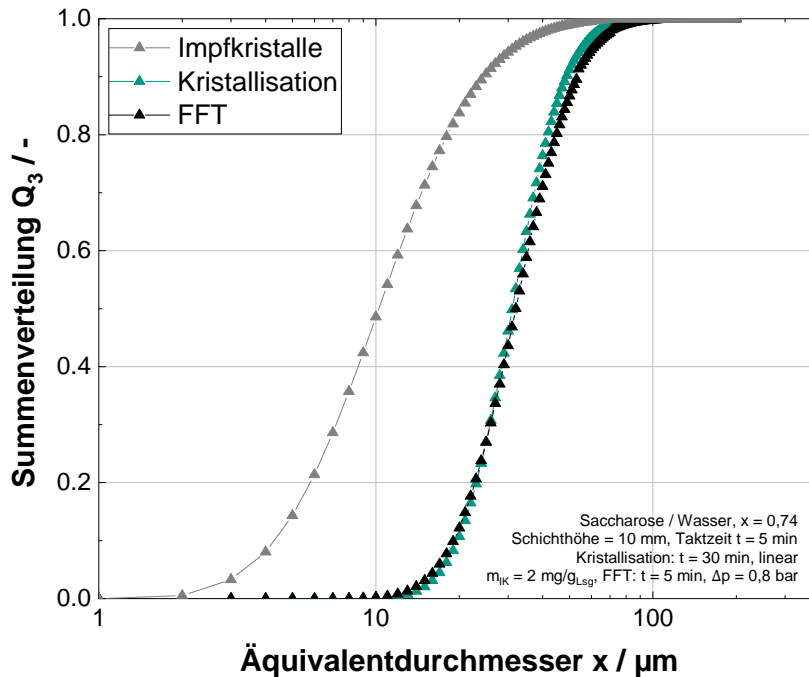


Abbildung 16: Summenverteilung der Impfkristalle, nach der Kristallisation und nach der Filtration. Es ist zu erkennen, dass die Entfeuchtung die Größeneigenschaften der Kristalle nicht beeinflusst.

Überdruckfiltration

Neben der ursprünglich vorgesehenen Filtration mittels Unterdruck wurde eine Überdruckfiltration untersucht, da diese, wie nachfolgend beschrieben, Vorteile birgt. Für den repräsentativen Vergleich dieser, wurden manuell Suspensionen erzeugt die ungefähr den Prozessbedingungen nach der Kühlungskristallisation entsprechen (Feststoffanteil, Siebfraktion der Partikeln, Masse), in jedem Fall aber reproduzierbar sind. Abbildung 17 zeigt den Vergleich der beiden Filtrationsverfahren. Dabei ist, in Teil a) der Wassergehalt in Abhängigkeit der Zeit beider Filtrationsverfahren dargestellt. Teil b) zeigt die zugehörigen Druckverläufe in Abhängigkeit der Zeit bis fünf Minuten nach Beginn der Versuche, da dies den für einen Vergleich relevanten Bereich darstellt.

Im direkten Vergleich wird ersichtlich, dass die Ergebnisse der Wassergehälter beider Verfahren für eine Filtrationszeit von fünf Minuten in einem ähnlichen Bereich liegen. Beide Verfahren weisen hier, je nach Druckniveau, einen Wassergehalt von 0,09 bis 0,13 g·g⁻¹ vor, wobei die Abweichungen bei der Überdruckfiltration größer ausfallen als bei der Vakuumfiltration. Durch die Schwankungen der Ergebnisse und die geringen Differenzen der Verfahren zueinander kann anhand dieser Ergebnisse keine klare Empfehlung für eins der beiden Verfahren gegeben werden. Im Rahmen der Vakuumfiltration wurde zwar mit fortschreitender

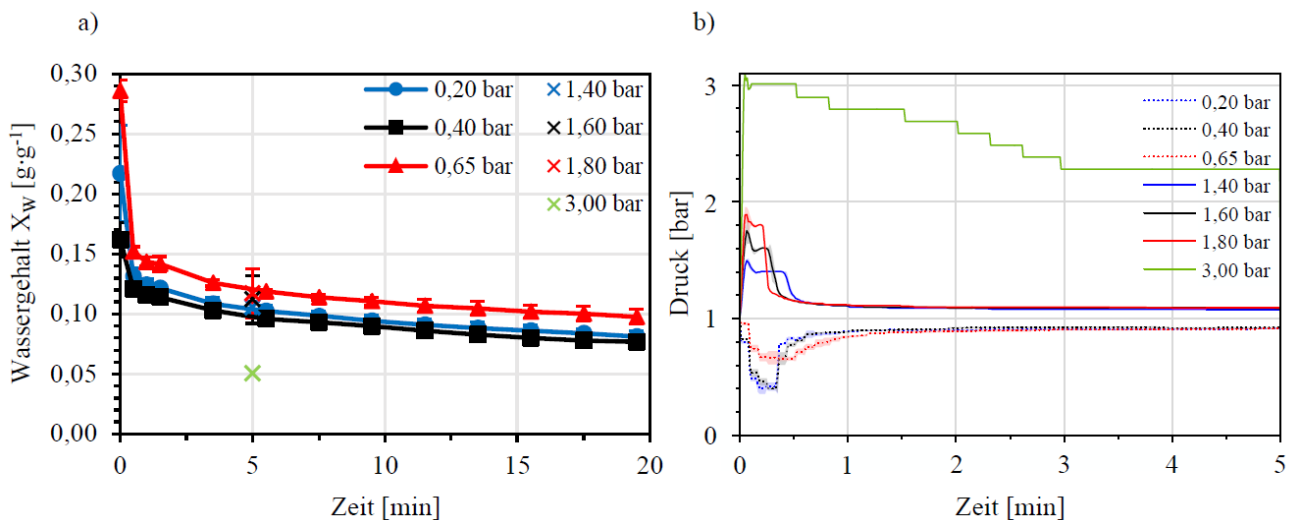


Abbildung 17: a) Wassergehalt in Abhängigkeit der Zeit bei der Vakuumfiltration bei Solldrücken von 0,20; 0,40; und 0,65 bar abs; b) Druck in Abhängigkeit der Zeit während der Vakuumfiltration auf der Filtratseite bei Solldrücken von 0,20; 0,40 und 0,65 bar abs.

Filtrationsdauer eine weitere Abtrennung von Wasser erzielt, jedoch ist diese Abtrennung der konvektiven Trocknung anzurechnen.

Der größte Vorteil der Überdruckfiltration, der Freiheitsgrad bei der Druckdifferenz, wird bei Betrachtung der Druckverläufe in Teil b) ersichtlich. Da die bei der Überdruckfiltration zu erreichenden Druckdifferenzen jene der Vakuumfiltration deutlich überschreiten, ist zum Beispiel eine Filtration mit 3,0 bar abs, wie sie beispielhaft durchgeführt wurde, möglich. Daraus resultiert dann auch das Potential deutlich niedrigere Wassergehalte zu erreichen als bei Vakuumfiltrationen mit einem geringeren Druckniveau. Dies ist exemplarisch anhand des, im Vergleich zur Vakuumfiltration, ungefähr halbierten Wassergehaltes bei der Filtrationszeit von fünf Minuten zu erkennen. Des Weiteren fällt, bei Betrachtung der Druckverläufe, auf, dass die Solldrücke bei der Überdruckfiltration tendenziell schneller erreicht werden und länger gehalten werden können. Dies sollte sich, gerade bei Stoffsystemen, bei denen es schnell zu einem Drucksprung aufgrund der Bildung des Filterkuchens kommt, positiv auf das Filtrationsergebnis auswirken.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die beiden Verfahren bei gleichen Druckdifferenzen vergleichbare Ergebnisse erzielen, wobei die Überdruckfiltration durch den größeren Freiheitsgrad im Druckniveau ein größeres Potential hinsichtlich der Wasserabtrennung aufweist. Des Weiteren bietet die Überdruckfiltration den Vorteil, dass der apparative Aufwand einer Vakuumpumpe komplett wegfällt. Zudem ist die verfahrenstechnische Umsetzung der Überdruckfiltration mit einer anschließenden Konvektionstrocknung leicht zu realisieren, da beide Verfahrensschritte effizient auf dem gleichen Modul durchgeführt werden können. Weiterhin bietet sich in Kombination mit der Konvektionstrocknung die Möglichkeit, auch bei Taktzeiten über fünf Minuten, direkt nach der Filtration mit der Trocknung durch erwärmte Luft zu beginnen, um die zur Verfügung stehende Zeit auf dem Modul bestmöglich auszunutzen.

Wascheinheit

Zur Waschung des Filterkuchens diente eine eigens dafür entwickelte Waschvorrichtung. Die in Abbildung 18 dargestellte Baugruppe entstammt dem 3D-Drucker und setzt sich aus einem Oberteil, einer Flachdichtung sowie einem Unterteil zusammen. Im Unterteil befinden sich Öffnungen, durch welche die Waschflüssigkeit austritt. Die Größe und Anzahl der Löcher ist dabei variabel und ermöglicht eine optimale Adaption an das Stoffsystem sowie die gewünschten Betriebsparameter (u.a. Volumenstrom und Art der Waschflüssigkeit).

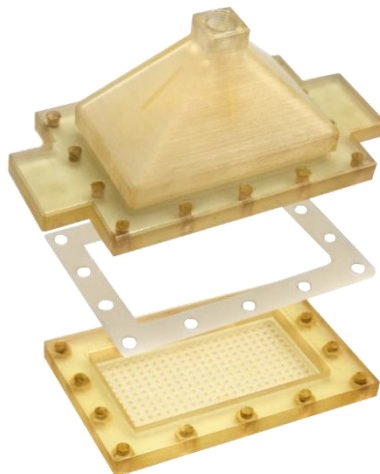


Abbildung 18: Explosionszeichnung der Waschvorrichtung. Die modulare Baugruppe entstammt dem 3D-Drucker und besteht aus einem Oberteil, einer Flachdichtung und einem Unterteil mit Auslassöffnungen.

Um die Funktionalität Vorrichtung nachzuweisen, fanden Waschversuche statt. Da die bisher im Rahmen des Projekts eingesetzten Stoffsysteme extrem wasserlöslich sind, kam Quarz mit einer mittleren Partikelgröße von 35,6 μm (vergleichbar mit den Abmessungen der hergestellten Kristalle) zum Einsatz. Als Verunreinigung fungierte Natriumsulfat, ein Salz mit einer Wasserlöslichkeit von 170 g/l. Die Versuche verliefen allesamt nach dem folgenden Schema:

1. Aufgabe von 20 ml Waschflüssigkeit (VE-Wasser) auf die Kuchenoberfläche.
2. Anlegen eines Unterdrucks ($\Delta p = 0,8 \text{ bar}$) bis zum Verschwinden des Flüssigkeitsspiegels.
3. Messung der Leitfähigkeit des angefallenen Filtrats.
4. Entleerung Filtratbehälter.

Abbildung 19 zeigt den Verlauf der dabei gemessenen Leitfähigkeit in Abhängigkeit vom Waschmittelvolumen. Es ist zu erkennen, dass die betrachtete Kenngröße mit steigendem Volumen kontinuierlich abnahm. Nach zehn Waschschritten betrug sie nahezu null, was wiederum auf eine vollständige Entfernung aller salzhaltigen Verunreinigungen schließen lässt. Um final eine Aussage über die Eignung der Kuchenwäschereinheit zu treffen, ist neben dem Verlauf der Leitfähigkeit auch eine Begutachtung der Kuchenoberfläche nach der Waschung notwendig. Da diese bei allen Versuchen weder sichtbare Beschädigungen noch Fehlstellen aufwies, ist schlussendlich von einer grundsätzlichen Funktionalität des Bauteils auszugehen.

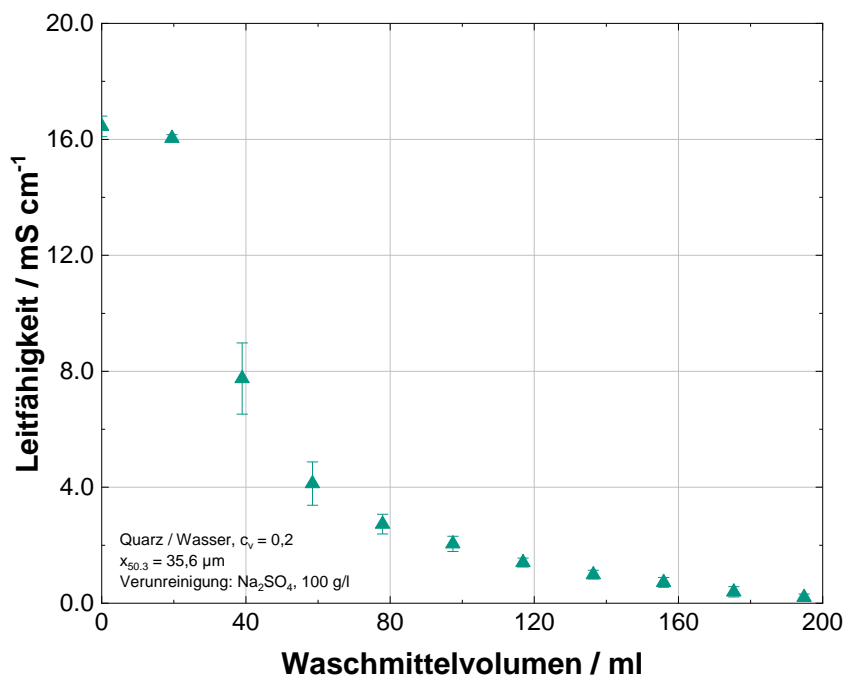


Abbildung 19: Leitfähigkeit in Abhängigkeit des Waschmittelvolumens. Es ist zu erkennen, dass die Leitfähigkeit mit steigendem Volumen abnimmt und bereits nach wenigen Waschschritten einen Wert von null annimmt, was wiederum auf eine vollständige Entfernung der Verunreinigungen schließen lässt.

2.1.4 Trocknung und Kuchenabnahme des Zielprodukts

Kontakt und Konvektionstrocknung

In Abbildung 20 ist der Aufbau abgebildet, welcher für die zuvor beschriebene Überdruckfiltration und im Anschluss die Trocknung durch Konvektion untersucht wurden, beschrieben. Um das ursprünglich vorgesehene Konzept der Kontaktstrocknung mit dem hier präsentierten Konvektionstrocknung zu vergleichen wurden Trocknungsversuche durchgeführt, deren Ergebnisse in Abbildung 21 zu sehen sind.

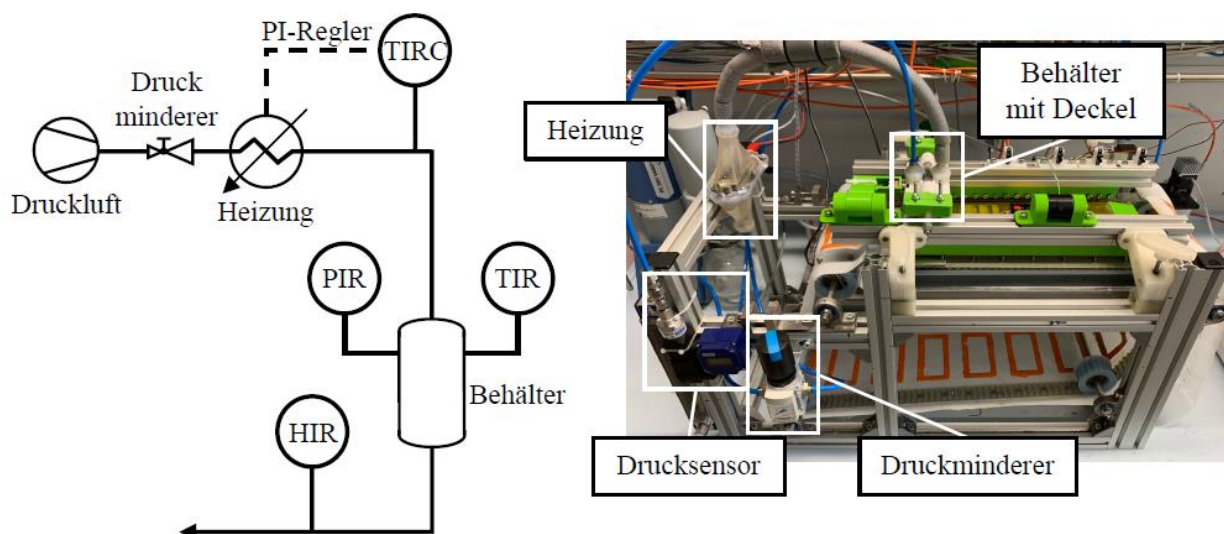


Abbildung 20: Foto der apparativen Umsetzung der Konvektionstrocknung in Verbindung mit einem schematischem Fließbild. TIRC: Temperatursensor zur Regelung der Temperatur der Trocknungsluft, PIR: Drucksensor im Behälter, TIR: Temperatursensor im Behälter, HIR: Luftfeuchte am Auslass des Trocknungsmoduls

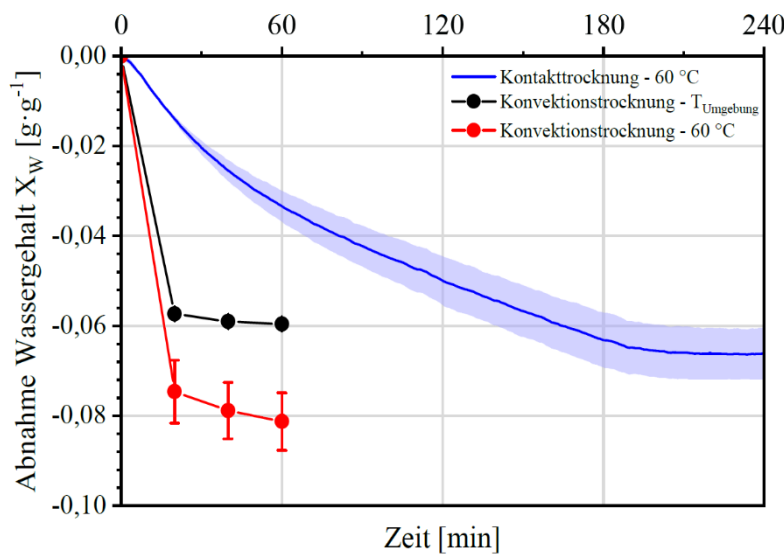


Abbildung 21: Vergleich der Abnahme des Wassergehaltes X_w in Abhängigkeit der Zeit bei der Kontakt Trocknung ($t_T = 240$ min, $T_T = 60$ °C) und der Konvektionstrocknung ($t_T = 60$ min, $T_T = T_{\text{Umgebung}}$ und 60 °C).

Hierin ist der Vergleich der Abnahme des Wassergehaltes in Abhängigkeit der Zeit für die Kontakt Trocknung und die Konvektionstrocknung dargestellt. Bei beiden Trocknungsverfahren wurde eine fünf-minütige Vakuumfiltration bei einem Druckniveau von 0,4 bar abs vorge schaltet und die Trocknungstemperatur lag zum Vergleich bei 60 °C. Da bei der Konvekti onstrocknung ebenfalls die Trocknungsleistung bei Umgebungstemperatur untersucht wurde, ist der zugehörige Verlauf der Abnahme des Wassergehaltes ebenfalls aufgetragen. Des Weiteren unterscheidet sich die Trocknungszeit, welche bei der Kontakt Trocknung 240 Minuten und bei der Konvektionstrocknung 60 Minuten beträgt.

Bei Betrachtung der Ergebnisse, der zuvor beschriebenen Versuche, wird sehr deutlich klar, dass die gleiche absolute Abnahme des Wassergehaltes bei der Konvektionstrocknung deutlich schneller zu realisieren ist und, dass die absolute Abnahme des Wassergehaltes eben falls nach einer deutlich kürzeren Trocknungszeit größer ausfällt. Konkret bedeutet dies, dass die maximale Reduzierung des Wassergehaltes bei der Kontakt Trocknung von $-0,066 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$ nach 240 Minuten, bei der Konvektionstrocknung schon nach weniger als 20 Minuten erreicht wird.

Besonders hervorgehoben wird der Vorteil der Konvektionstrocknung bei dem Vergleich der Trocknungsergebnisse der Kontakt Trocknung bei 60 °C und der Konvektionstrocknung bei Umgebungstemperatur. Hierbei ist, auch ohne den Eintrag einer Heizleistung, der gleiche Trend wie zuvor zu erkennen, auch wenn die Trocknungsleistung bei Umgebungstemperatur etwas geringer ausfällt. Bei dem Vergleich der Ergebnisse bei einer Trocknungszeit von 60 Minuten fällt auf, dass sich ohne den Eintrag von Heizleistung trotzdem eine circa 80 % grö ßere Reduzierung des Wassergehaltes erzielen lässt.

Aufgrund des zuletzt genannten Vergleiches, zwischen der Umgebungstemperatur und dem Temperaturniveau von 60 °C, liegt die Vermutung nahe, dass die überlegenen Ergebnisse der Konvektionstrocknung durch den besseren Stofftransport erzielt werden. Bedingt durch den stetigen Eintrag von frischer Trocknungsluft bei der Konvektionstrocknung kann der ent-

standene Wasserdampf somit deutlich besser aus dem Filterkuchen heraustransportiert werden als bei der Kontakt Trocknung. Hierbei wird der Abtransport des Wasserdampfes durch die Atmosphäre, die sich über dem Filterkuchen im Behälter einstellt, erschwert.

Besonders für die apparative Umsetzung ist der Vorteil der kürzeren Trocknungszeit von enormer Bedeutung. Bei einer Taktzeit von fünf oder 20 Minuten müssten für die Kontakt-trocknung, nach den Ergebnissen der Versuche, 42 oder 11 Temperiermodule zur Erzielung der maximalen Wasserabtrennung verbaut werden ($t_T = 210 \text{ min}$). Bei der Konvektionstrocknung hingegen müssten nur 12 oder 3 Module, je nach Taktzeit, verbaut werden und es würden sich zusätzlich geringere Wassergehälte erzielen lassen. Der erzielbare geringere Wassergehalt ist gerade bei Stoffsystemen, die sich nur schwer Trocknen lassen, von Vorteil. Ein weiterer positiver Punkt der Konvektionstrocknung ist, dass die effektive Trocknungszeit noch weiter verkürzt werden kann, da die Trocknung nach abgeschlossener Filtration direkt auf dem gleichen Modul beginnen kann. Somit bietet sich die Möglichkeit die Verweilzeit auf dem Filtrationsmodul, falls die Taktzeit die Filtrationszeit überschreitet, deutlich effizienter zu nutzen.

Kuchenabnahme

Um das anfallende Zielprodukt kontinuierlich und gleichmäßig vom Filtermedium abzutragen, erfolgte die Entwicklung einer modular aufgebauten Abnahmevorrichtung. Diese besteht aus einer in einen 3D-gedruckten Schaber eingefasste Kunststofflippe, deren Form und Material frei wählbar ist. Lippe und Schaber sind wiederum durch eine Aluminiumwelle in die Anlage integriert, sodass neben der Beschaffenheit der Lippe auch der Abnahmewinkel individuell einstellbar ist (siehe Abbildung 22).



Abbildung 22: CAD-Zeichnung der Abnahmevorrichtung. Die modulare Baugruppe setzt sich aus einer Welle, einem Schaber und einer Lippe zusammen.

Hinsichtlich der Materialbeschaffenheit, der Form und des optimalen Abnahmewinkels fanden Versuche statt, deren Auswertung sowohl gravimetrisch als auch optisch erfolgte. Als Kennzahl zur Bewertung der Experimente diente jeweils der Rückstand, welcher auf dem Filtermedium zurückbleibende Masse ins Verhältnis zum Gesamtgewicht aller Partikel setzt. Die Datenpunkte in Abbildung 23 verdeutlichen, dass die Härte der Abnahmelippe den größten Einfluss auf das Ergebnis ausübte. In diesem Zusammenhang lieferte ein mittelhartes Polymer (Shore-Härte 65) – unabhängig von Form und Abnahmewinkel – durchweg die besten Ergebnisse. Zudem ist dem Diagramm zu entnehmen, dass auch die Geometrie das Abnahmeresultat beeinflusst. Hierbei ergaben sich die kleinsten Rückstände bei der Verwendung einer gleichschenkelig geformten Lippe, weswegen diese fortan bei allen Laborversuchen zum Einsatz kam.

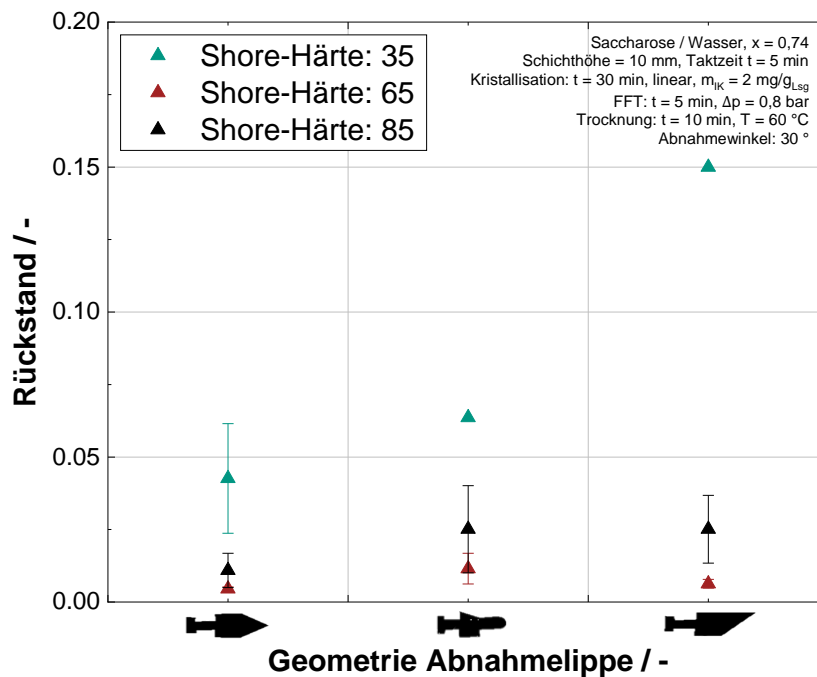


Abbildung 23: Einfluss der Geometrie und des Materials bei der Abnahme des Filterkuchens von der Laboranlage.

2.1.5 Entwicklung und Integration von Messtechnik

Ein wichtiger Aspekt des Verbundvorhabens war die Entwicklung und Integration von geeigneter Messtechnik zur Überwachung des Prozesses. Aufgrund der hohen Sensitivität des Kristallisationsschritts, lag der Fokus dabei vor allem auf nicht invasiver Messtechnik. Als zusätzliche Randbedingungen fungierten der Wunsch nach einer hohen Einsatzflexibilität sowie einer kompakten Bauweise samt integrierter Elektronik. Resultierend daraus fanden Versuche mit einer bereits auf dem Markt kommerziell erhältlichen, bildgebenden Messsonde (EasyViewer100 von Mettler & Toledo) und mit speziell für das Verbundvorhaben entwickelter Ultraschalltechnik statt. Letztere ist in Abbildung 24 dargestellt.

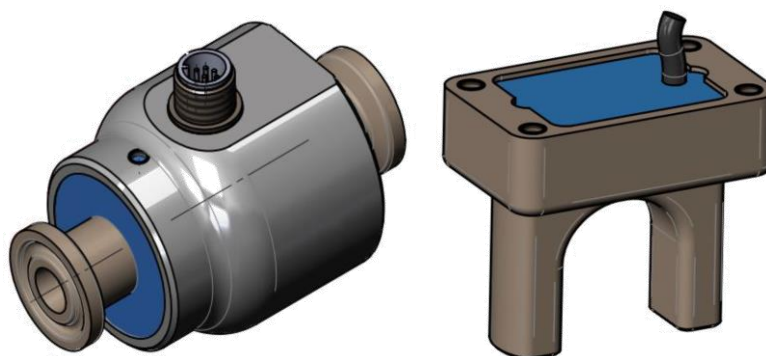


Abbildung 24: Im Rahmen des Vorhabens entwickelte Ultraschallsensorik. Links: Inlinesensor zur Durchflussmessung und für das Partikelmonitoring am Zu- und Ablauf. Rechts: Gabelsensor zur Überwachung des Kristallisationsprozesses.

Für die Durchflussmessung und das Partikelmonitoring am Zu- und Ablauf kam der Inline-Sensor (Abbildung 24, links) zum Einsatz. Dieser detektiert die relevanten Messgrößen an-

hand des Laufzeitdifferenzverfahrens sowie mittels der Auswertung von relativen Signaleinbrüchen am Empfänger. Zur Überwachung des Kristallbildungsprozesses war die Verwendung eines Gabelsensors (Abbildung 24, rechts) angedacht. Selbiger basiert auf dem Durchschallungsverfahren und macht sich abermals Signaleinbrüche am Empfänger zu Nutze. Die Parametrierung der Sensoren erfolgte auf Basis der Ergebnisse aus dem ENPRO1.0-Vorhaben SmekT. Zur Ansteuerung und auch zum Auslesen der Daten wurde die Softwareanwendung LabVision verwendet.

Inlinesensor

Der Versuchsaufbau zur Detektion des Durchflusses ist der linken Seite der Abbildung 25 zu entnehmen. Als Versuchsmedien fungierten sowohl VE-Wasser als auch eine bei 20 °C gesättigte Saccharoselösung. Die rechte Seite der Abbildung 25 zeigt den im Rahmen der experimentellen Studie ermittelten Volumenstrom in Abhängigkeit von der Pumpendrehzahl. Beim Zusatz „Sensor“ handelt es sich um die mit dem Inlinesensor aufgenommene Datenpunkte. Die Messreihen „Analog“ resultieren aus simultan dazu durchgeführten Wägungen und dienen zum Abgleich sowie zur Erstellung von stoffsystemabhängigen Kalibriergeraden, welche wiederum in der Steuerungssoftware hinterlegbar sind.

Es fällt auf, dass die mit einer Laborwaage ermittelten Werte für beide Versuchsmedien nahezu exakt mit den Messresultaten des kalibrierten Sensors übereinstimmen. Dies demonstriert, dass sich der Inlinesensor zur präzisen Ermittlung des Volumenstroms von Fluiden unterschiedlicher Viskositäten eignet.

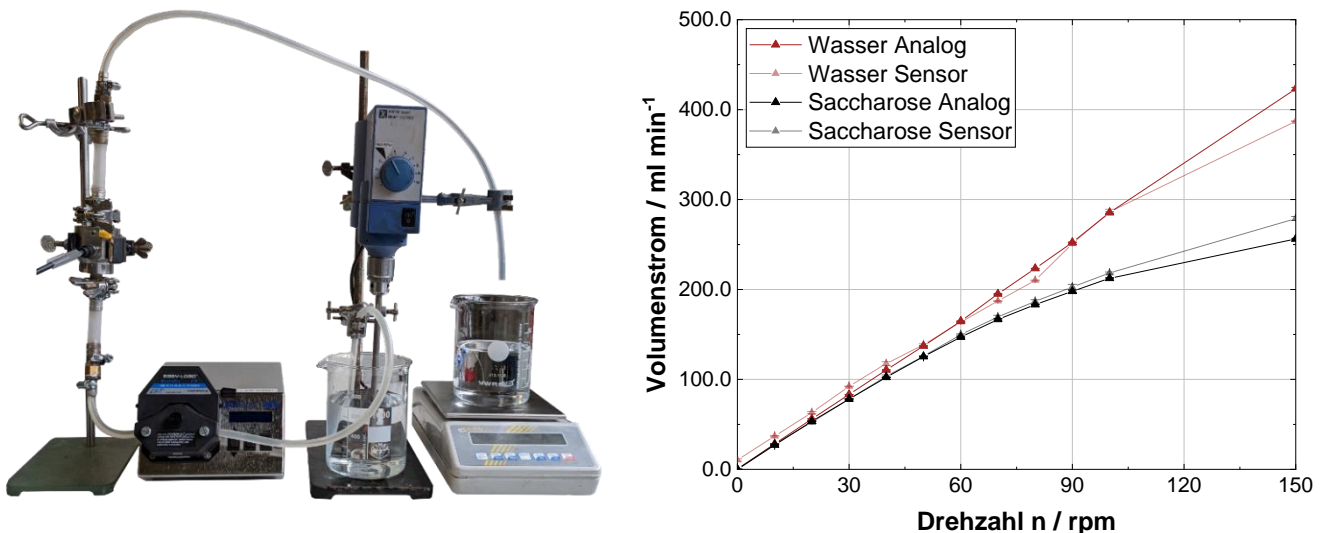


Abbildung 25: Links: Versuchsaufbau zur Bestimmung des Volumenstroms. Das zu untersuchende Medium wird mittels Schlauchpumpe durch den vertikal angeordneten Inlinesensor gefördert. Zur Validierung des detektierten Messwerts („Sensor“) dient eine Laborwaage („Analog“). Rechts: Volumenstrom in Abhängigkeit der Pumpendrehzahl. Die Verläufe zeigen, dass sich der Sensor zur Ermittlung des Volumenstroms von Medien unterschiedlicher Viskosität eignet.

Ein Messwert, welcher sich zur Bestimmung der Feststoffkonzentration innerhalb einer Suspension anbietet, ist die Abschwächung der Amplitude. Diesbezüglich fanden Versuche mit

eng verteilten, monodispersen Glaskugeln unterschiedlicher Größenklassen (40-70 μm , 70-110 μm und 100-200 μm) statt. Als kontinuierliche Phase wurden abermals VE-Wasser bzw. eine bei 20 °C gesättigte Saccharoselösung verwendet. Die experimentell ermittelten Amplituden sind in Abhängigkeit von Feststoffvolumenkonzentration in Abbildung 26 aufgetragen.

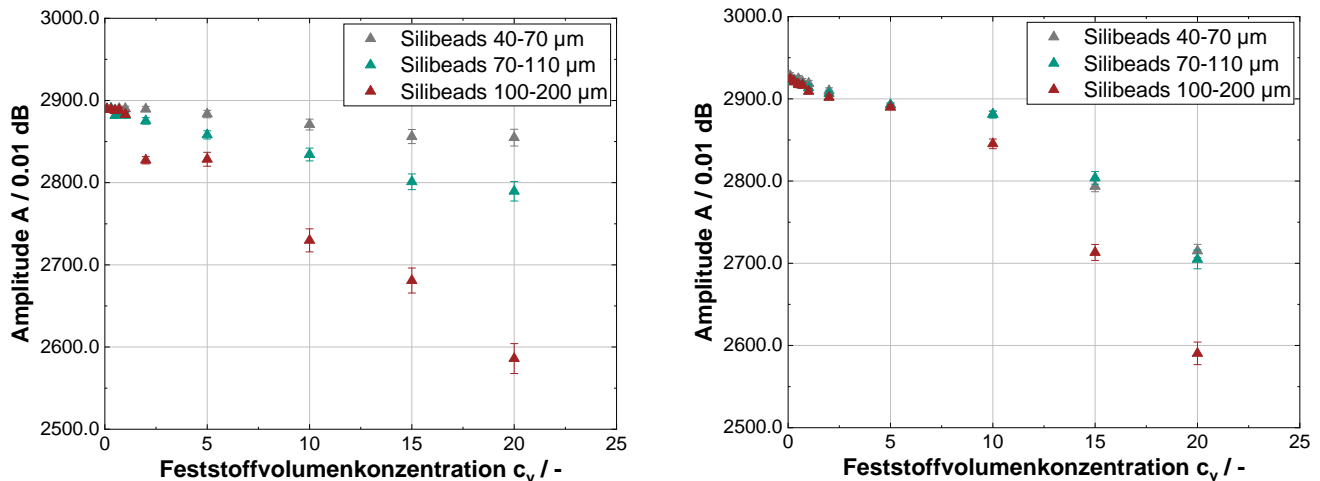


Abbildung 26: Amplitude in Abhängigkeit der Feststoffvolumenkonzentration. Links: VE-Wasser als kontinuierliche Phase, während im Diagramm auf der rechten Seite eine gesättigte Saccharoselösung zum Einsatz kommt. Es ist zu erkennen, dass die Amplitude mit steigender Feststoffkonzentration in beiden Fällen tendenziell abnimmt.

Sowohl bei Wasser als auch bei Saccharose sank die relevante Messgröße mit steigender Feststoffvolumenkonzentration. Bei Wasser (siehe Abbildung 26, links) ist ein nahezu linearer Abfall zu erkennen, welcher neben dem Feststoffanteil signifikant von der Partikelgröße des verwendeten Kollektivs abhängt. Grundsätzlich gilt hier: Je größer die Partikel, desto stärker die Abschwächung der Amplitude.

Selbiges Verhalten lässt bei einer gesättigten Saccharoselösung als kontinuierliche Phase nur mit deutlichen Abstrichen erkennen (siehe Abbildung 26, rechts). Die Reduktion der Amplitude weist in diesem Fall keinen linearen Verlauf auf und der Einfluss des Partikelkollektivs ist weniger stark bis überhaupt nicht ausgeprägt.

Gabelsensor

Neben der Charakterisierung des Inlinesensors für in Schläuchen fließende Fluide wurde auch der Gabelsensor für die Charakterisierung von Suspensionen untersucht. Dieser wird nicht wie zuvor an einen Schlauch geflanscht sondern besitzt 2 Gabelzinken, welche in die Suspension von Interesse getaucht werden. Hier können dann durch Sender und Empfänger, welche sich je in einer der Zinken befinden, akustische Messwerte aufgezeichnet werden. Aufgrund der unterschiedlichen akustischen Eigenschaften von Feststoffen und Flüssigkeiten kann so zwischen fester und flüssiger Phase unterschieden werden. Insbesondere kann dies für Kristallisationsprozesse von Interesse sein, wenn eine Onlineüberwachung des Pro-

zesses gewünscht ist. Um dies zu veranschaulichen wurde in Abbildung 27 eine Kristallisation von bei 60 °C gesättigter Zuckerlösung aufgezeigt. Dafür wurde der oben beschriebene Aufbau (mit 2 Schrägblattrührern bei 400 rpm) verwendet. Bei der Kühlungskristallisation wurde das Prozessmedium innerhalb von 240 min von 60 °C auf 20 °C abgekühlt. Dabei wurden keine Impfkristalle verwendet. Sich in der Suspension befindliche Kristalle sind also durch homogene und heterogene Keimbildung entstanden. Neben der Kurve für die Suspensionstemperatur ist auch das durchschnittliche Amplitudenmaximum bei 0.01 dB geplottet. Die Datenpunkte für Letzteres sind je über 3 s integriert. Es lässt sich erkennen, dass ca. bei 40 min die ersten Keime vom Sensor wahrgenommen werden konnten. Daraufhin nimmt das Signal zu. Dies geht mit dem kontinuierlich ansteigenden Feststoffanteil in der Suspension einher. Ab 240 min lässt sich ein stationäres Signal erkennen, welches für das Ende der Kristallisation spricht. Die Übersättigung scheint vollständig abgebaut zu sein. Um qualitative Aussagen über den Kristallisationsprozess zu treffen eignet sich der Gabelsensor also besonders. Gerade die minimal-invasive Methode und die Möglichkeit zur online Überwachung machen den Sensor zu einer hochinteressanten analytischen Lösung in der Partikelmesstechnik und Flüssigkeitsüberwachung.

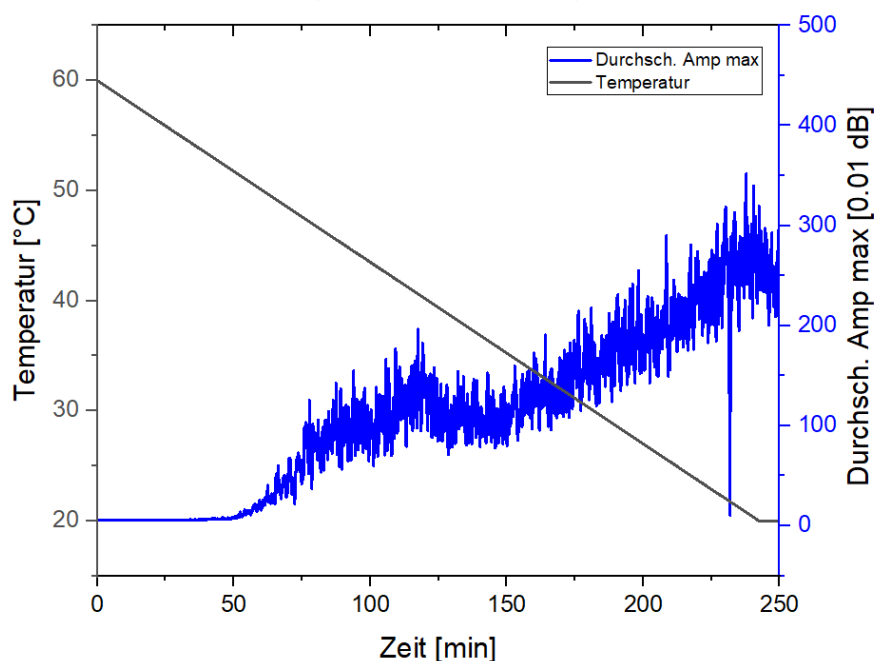


Abbildung 27: Aufnahme eines Kristallisationsvorgangs mit dem Gabelsensor.

EasyViewer100

Neben den Versuchen mit Ultraschallsensorik erfolgten auch Experimente mit einer bildgebenden Messsonde (EasyViewer100, Mettler & Toledo). Das primäre Ziel war es dabei, die Kristallisationskinetik verschiedener Stoffsysteme online zu ermitteln. Der vorliegende Abschlussbericht enthält im Nachgang ausschließlich Resultate für das System Ascorbinsäure/Wasser. Daten für weitere Stoffsysteme sind jedoch verfügbar und können bei Bedarf zur Verfügung gestellt werden.

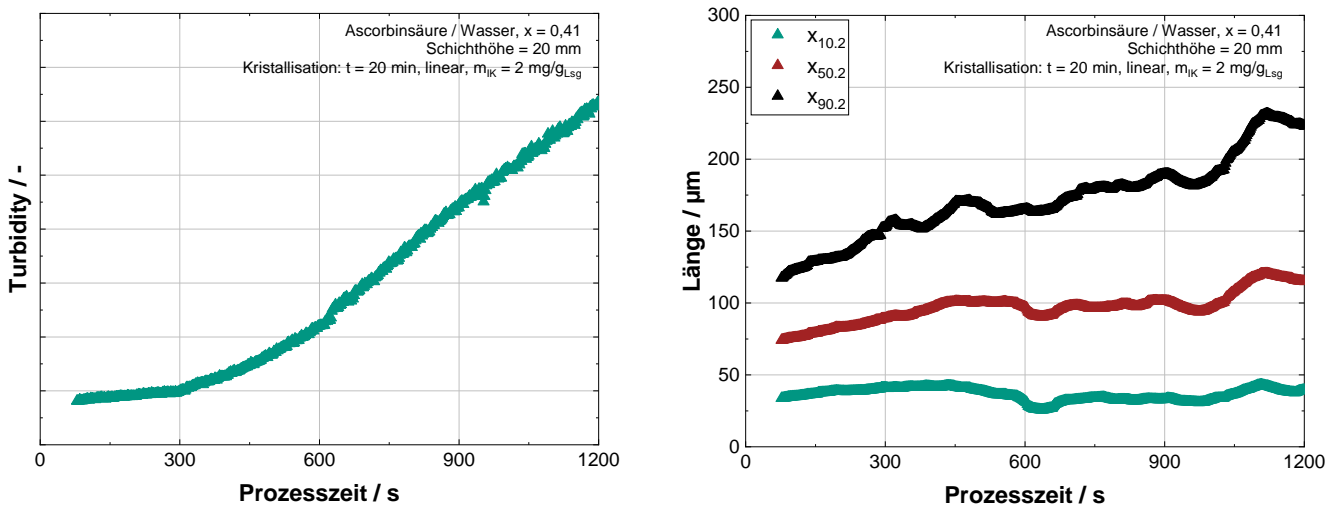


Abbildung 28: Links: zeitlicher Verlauf der Trübung während des Kristallsationsvorgangs von Ascorbinsäure/Wasser. Rechts: Entwicklung der Partikelgrößenverteilung während der der Kristallisation von Ascorbinsäure/Wasser.

Im linken Teil der Abbildung 28 ist der Verlauf der Trübung dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Größe nach anfänglichem Verharren (bis etwa 300 s) mit fortschreitender Dauer kontinuierlich zunimmt. Dies lässt darauf schließen, dass sich entweder Keime bilden oder, dass es zum Anwachsen bereits vorhandener Kristalle kommt. Zusätzlich zur Turbidität ermöglicht die Sonde die Aufnahme von zeitlich aufgelösten Partikelgrößenverteilungen (siehe Abbildung 28, rechts). Ein Blick auf die Kurven zeigt, dass die in rot dargestellte mittlere Partikelgröße ($x_{50.2}$) sowie der Wert für $x_{90.2}$ sukzessive ansteigen, während der in grün gekennzeichnete $x_{10.2}$ über die komplette Prozesszeit nahezu konstant ist. Selbiges Verhalten stützt die These des Wachstums von bereits in der Suspension vorliegenden Kristallen.

2.1.6 Modellierungsansatzes zur automatischen Steuerung der Partikeleigenschaften

Drei unabhängige Modelle für Kühlungskristallisation, Filtration und Trocknung werden zur Modellierung des Taktbandfilters in MATLAB® entwickelt (siehe Abbildung 29). Diese Modelle werden über ein übergeordnetes Modell miteinander verknüpft, die Anzahl der Module der Grundoperationen wird flexibel eingestellt.

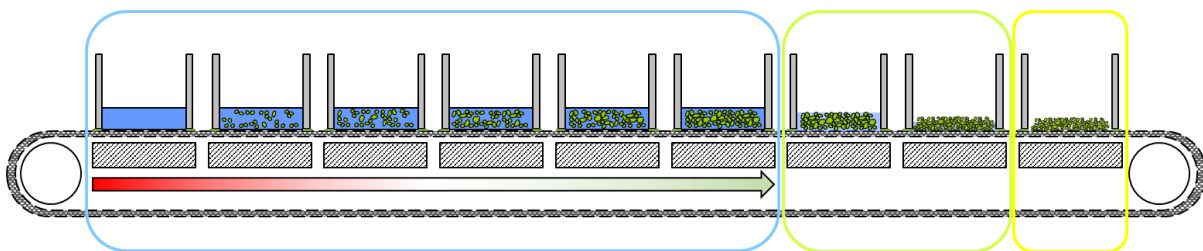


Abbildung 29: Übersicht der Prozessschritte im quasi-kontinuierlichen Taktbandfilter mit Kühlungskristallisation (blauer Rahmen), Filtration (grüner Rahmen) und Trocknung (gelber Rahmen). Die Anzahl der Module der einzelnen Grundoperationen ist hier exemplarisch dargestellt und kann flexibel angepasst werden. Die maximale Gesamtzahl der Module beträgt 9 (KIT) und 4 (TUDO-AD).

Semi-empirisches Modell der Kühlungskristallisation

Das semi-empirische Modell der Kühlungskristallisation wird für das Stoffsystem Saccharose/Wasser implementiert. Das Modell des Kristallisationsschritts betrachtet ausschließlich das Kristallwachstum zugegebener Impfkristalle in der ideal durchmischten Schicht, die Kristallisationsphänomene Keimbildung, Agglomeration und Bruch werden vernachlässigt. Im Fokus des Modells steht die Bestimmung der Kristallausbeute, die über gravimetrische Messungen validiert werden kann. Die Ergebnisse des Modells sind in Abbildung 30 dargestellt.

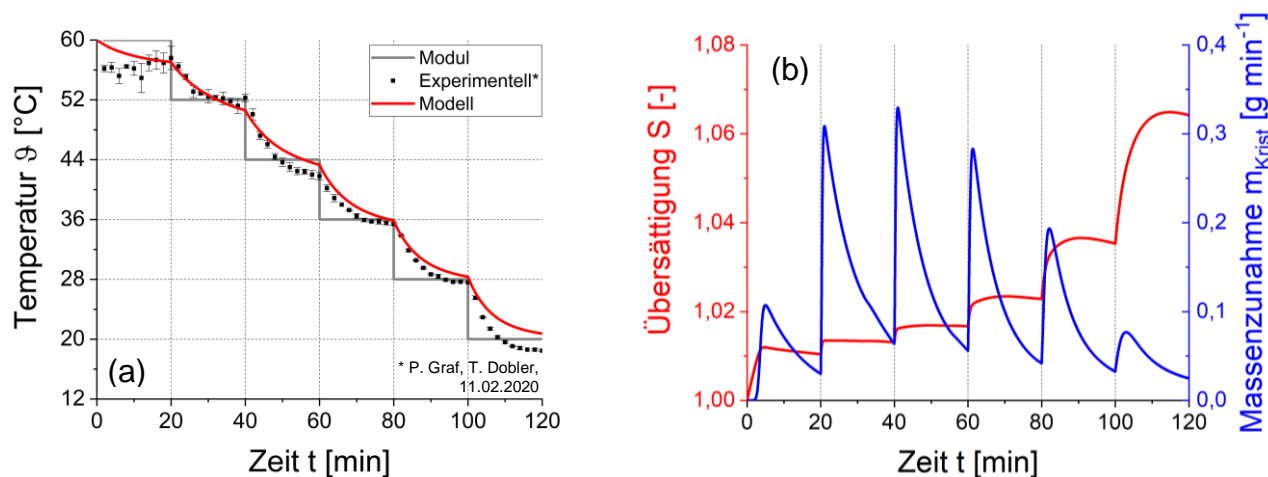


Abbildung 30: Übersicht über die Ergebnisse des Kristallisationsmodells. Darstellung des Temperaturverlaufs über die Zeit (a) und Darstellung von Übersättigung (rot) und Massenzunahme (blau) über die Zeit (b). Impfkristalle (IK) mit mittlerem Kristalldurchmesser $4,86 \mu\text{m}$ und $0,2 \text{ g}_{\text{IK}}/100\text{g}_{\text{Susp}}$, Start bei Sättigungstemperatur 60 °C , 6 Kristallisationsmodule, Taktzeit 20 min und Füllhöhe 10 mm.

Abbildung 30 (a) zeigt die Modultemperatur (graue Linie), die beim Projektpartner KIT mit Laserpistole vermessene Oberflächentemperatur der Schicht (schwarze Punkte, $\Delta T = \pm 1,5 \text{ K}$) und die über das Modell ermittelte Temperatur der ideal durchmischten Lösung (rote Linie). Die experimentell vermessene Oberflächentemperatur liegt knapp unter der modellierten Lösungstemperatur. Das war zu erwarten, da die Oberfläche durch Kontakt zur Umgebung kälter ist als die eigentliche Schicht. Deshalb stimmen Modell und experimentelle Messung für diesen Betriebspunkt überein. Die Verbesserung des Kristallisationsmodells sollte das vertikale Temperaturprofil der Schicht beinhalten, um die Vergleichbarkeit von Modell und experimenteller Messung zu verbessern.

Abbildung 30 (b) zeigt die Veränderung von Übersättigung (rot) und Massenzunahme (blau) über die Zeit. Über die gesamte Prozesszeit nimmt die Übersättigung zu und wird nicht ausreichend über die Massenzunahme der Kristalle durch Kristallwachstum ausgeglichen. Mögliche Gründe für dieses Verhalten könnten die Eigenschaften der Impfkristalle oder die Eigenschaften der Lösung sein. Hinsichtlich der Impfkristalle sollte in kommenden Versuchen ein größerer Massenanteil zugegeben werden, um mehr Kristalloberfläche für Kristallwachstum zuzuführen. Hinsichtlich der Lösung sollten Stoffsysteme mit einer geringeren Viskosität

als Saccharose/Wasser untersucht werden, um die Diffusion des gelösten Feststoffs hin zur Kristalloberfläche zu verbessern.

Populationsbilanzmodell der Kühlungskristallisation

Das bereits entwickelte semi-empirische Modell der Kühlungskristallisation wird um eine Populationsbilanz erweitert. Das Modell des Kristallisationsschritts betrachtet die Sedimentation und das Kristallwachstum zugegebener Impfkristalle in der ungerührten Schicht. Die Kristallisationsphänomene Keimbildung, Agglomeration und Bruch werden vernachlässigt. Eine detaillierte Beschreibung des Modells und der Ergebnisse wird in unserer Publikation zur Verfügung gestellt [32].

Zur Ermittlung des Einflusses stoffspezifischer Parameter auf die Betriebsweise des integrierten Bandfilters werden drei organische, wässrige Stoffsysteme ausgewählt. Die primären Kriterien für die Auswahl der Stoffsysteme sind Löslichkeit, Steigung der Löslichkeitskurve, Viskosität der Lösung und Verfügbarkeit von Stoffdaten und -kinetik in der Literatur. In Vorversuchen beim Projektpartner KIT werden die ausgewählten Stoffsysteme auf Filtrierbarkeit geprüft. Im Folgenden werden die Stoffsysteme Saccharose/Wasser (hochviskos, orthorhombische Kristalle), Ascorbinsäure/Wasser (niedrigviskos, Würfel) und Urea/Wasser (niedrigviskos, Nadeln) näher untersucht.

In Abbildung 31 sind die Ergebnisse des Modells zum Verlauf der relativen Übersättigung für die Stoffsysteme Saccharose/Wasser (a), Ascorbinsäure/Wasser (b) und Urea/Wasser (c) dargestellt.

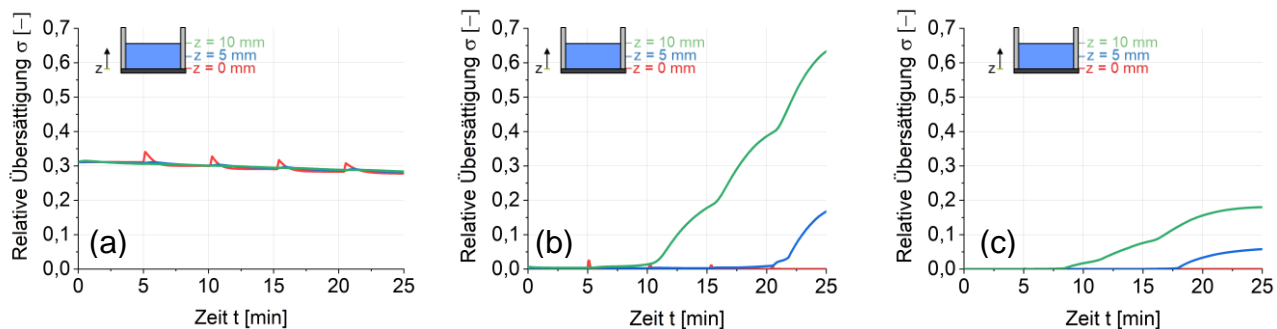


Abbildung 31: Darstellung der relativen Übersättigung über die Zeit an verschiedenen axialen Positionen für die Stoffsysteme Saccharose/Wasser (a), Ascorbinsäure/Wasser (b) und Urea/Wasser (c). Als axiale Positionen werden der Behälterboden (rot), die Behältermitte (blau) und die Behälteroberfläche (grün) gewählt. Sonstige Bedingungen werden wie folgt gewählt: Impfkristalle (IK) mit mittlerem Kristalldurchmesser $5 \mu\text{m}$ und $3 \text{ g}_{\text{IK}}/100\text{g}_{\text{Susp}}$, Start bei Sättigungstemperatur 60°C , 5 Kristallisationsmodule, Taktzeit 5 min und Füllhöhe 10 mm.

Die relative Übersättigung beim Stoffsystem Saccharose/Wasser (siehe Abbildung 31 (a)) wird auf allen axialen Positionen gleichmäßig abgebaut. Lediglich am Behälterboden (rote Linie) sind Übersättigungsspitzen bei der Verschiebung auf das nächstkältere Modul zu sehen. Dies ist jedoch auch nicht verwunderlich, weil die Kühlung auf dem Band von unten geschieht. Durch die hohe Viskosität von $\eta_{\text{Lsg,max}} = 207 \text{ mPas}$ sedimentieren die Kristalle

kaum bis gar nicht, sodass die Übersättigung auf allen axialen Positionen gleichmäßig abgebaut werden kann. Durch die hohe Viskosität der Lösung kommt es jedoch als Nebeneffekt zu einer Hemmung des Transports der Moleküle aus der Lösung an die Oberfläche der Kristalle. Dadurch verbleibt die relative Übersättigung der Lösung über die Verweilzeit auf dem Apparat bei $\sigma = 0,3$.

Deutliche Unterschiede zeigen sich beim Stoffsystem Ascorbinsäure/Wasser wie in Abbildung 31 (b) dargestellt. Am Behälterboden (rote Linie) wird die Übersättigung über die Betriebszeit abgebaut, in der Behältermitte (blaue Linie) bleibt im letzten Modul Restübersättigung zurück. An der Behälteroberfläche (grüne Linie) kommt es schon ab dem dritten Modul zu einer relativen Übersättigung, die auf den Folgemodulen weiter ansteigt. Durch die niedrige Viskosität von $\eta_{Lsg,max} = 3$ mPas sedimentieren die Kristalle schnell, sodass sich die oberen Bereiche des Behälters schnell leeren. In diesen Bereichen ist bei Betrieb des integrierten Bandfilters mit Nukleation zu rechnen.

Das Stoffsystem Urea/Wasser (siehe Abbildung 31 (c)) verhält sich analog zum Stoffsystem Ascorbinsäure/Wasser. Dies ist aufgrund der vergleichbar niedrigen Viskosität von $\eta_{Lsg,max} = 2$ mPas auch zu erwarten. Auch hier wird in den oberen Bereichen des Behälters Nukleation stattfinden.

Die Ergebnisse des Modells zur Partikelgrößenverteilung von Saccharose/Wasser sind in Abbildung 32 (a), die von Ascorbinsäure/Wasser in Abbildung 32 (b) und die von Urea/Wasser in Abbildung 32 (c) jeweils zum Startzeitpunkt $t = 0$ min und zum Endzeitpunkt $t = 25$ min dargestellt.

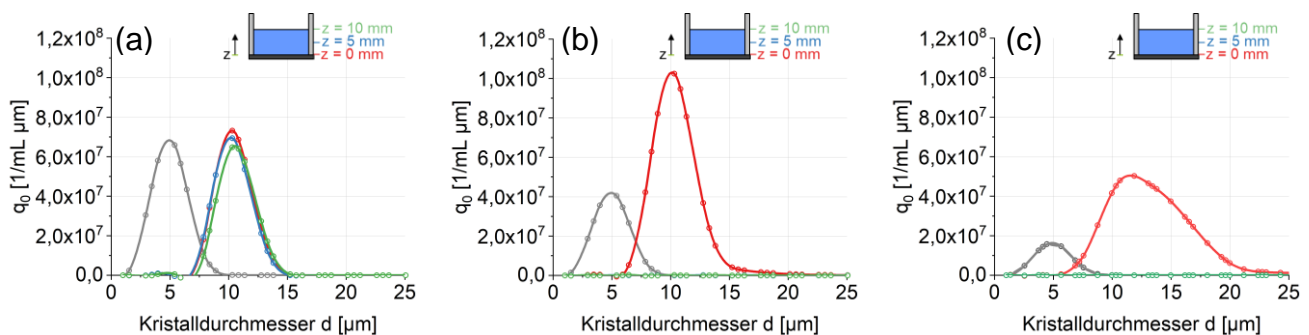


Abbildung 32: Darstellung der Partikelgrößenverteilungen von Saccharose/Wasser (a), Ascorbinsäure/Wasser (b) und Urea/Wasser (c) zum Startzeitpunkt $t = 0$ min (grau) und zum Endzeitpunkt $t = 25$ min an verschiedenen axialen Positionen (rot, blau, grün). Als axiale Positionen wurden der Behälterboden (rot), die Behältermitte (blau) und die Behälteroberfläche (grün) gewählt. Sonstige Bedingungen werden wie folgt gewählt: Impfkristalle (IK) mit mittlerem Kristalldurchmesser 5 μm und 3 g_{IK}/100g_{Susp}, Start bei Sättigungstemperatur 60 °C, 5 Kristallisationsmodule, Taktzeit 5 min und Füllhöhe 10 mm.

Bei Betrachtung des Stoffsystems Saccharose/Wasser haben Sedimentationsvorgänge kaum Einfluss, es findet hauptsächlich Kristallwachstum statt. Bei der betrachteten Simulation wird eine Ausbeute von $Y = 93$ % erreicht bei einer Erhöhung der mittleren Kristallgröße von $d_{50} = 5$ μm auf $d_{50} = 10$ μm . Das Stoffsystem funktioniert also auch ohne Rühren auf dem Apparat für kleine Impfkristalle bei kurzen Taktzeiten.

Bei dem Stoffsystem Ascorbinsäure/Wasser sedimentieren die Kristalle schnell, insgesamt wird eine Ausbeute von $Y = 84$ % erreicht bei einer Erhöhung der mittleren Kristallgröße von

$d_{50} = 5 \mu\text{m}$ auf $d_{50} = 11 \mu\text{m}$. Allerdings werden im Modell Nukleations- und Agglomerationsvorgänge nicht betrachtet, die durch hohe Übersättigungen sowie durch die Sedimentation auf jeden Fall eine Rolle spielen. Als Folge von Nukleation und Agglomeration wird sich die Partikelgrößenverteilung noch stark verbreitern. Aus diesem Grund ist das betrachtete Stoffsystem ohne Rühren nicht für den Einsatz auf dem integrierten Bandfilter geeignet.

Das Stoffsystem Urea/Wasser verhält sich vergleichbar zu Ascorbinsäure/Wasser mit einer Ausbeute von $Y = 20 \%$ bei einer Erhöhung der mittleren Kristalllänge von $L_{50} = 5 \mu\text{m}$ auf $L_{50} = 15 \mu\text{m}$. Als nadelförmiger Kristall wächst Urea nur in die Dimension Länge und zeigt somit eine breitere Kristallgrößenverteilung als Saccharose oder Ascorbinsäure. Ähnlich wie bei Ascorbinsäure/Wasser ist auch bei Urea/Wasser beim Betrieb des integrierten Bandfilters mit Nukleation und Agglomeration zu rechnen. Deshalb ist auch das Stoffsystem Urea/Wasser ohne zusätzliche Rührvorrichtung nicht für den Einsatz auf dem integrierten Bandfilter geeignet.

Das entwickelte Modell der Kühlungskristallisation mit Populationsbilanz wird hinsichtlich des simulierten Temperaturprofils und der Ausbeute für die Stoffsysteme Saccharose/Wasser und Ascorbinsäure/Wasser in Kooperation mit der TUDO-AD validiert.

Abbildung 33 zeigt den Vergleich der gemessenen (gerade Linien mit gestrichelten Standardabweichungen) und simulierten (helle gerade Linien) vertikalen Temperaturprofile der Stoffsysteme Saccharose/Wasser (Suc/W, a-f) und Ascorbinsäure (AscA/W, g-l). Dabei werden die vertikalen Temperaturprofile nach den Pt100-Positionen bei 5 mm (links), 10 mm (Mitte) und 15 mm (rechts) unterschieden. Da die z-Achse in fünf ideal gemischte Kompartimente diskretisiert ist, entsprechen diese Positionen den Kompartimenten an den Positionen $z=0.2-0.4$, $z=0.4-0.6$ und $z=0.6-0.8$ in den Simulationen.

Die Temperaturprofilsimulationen sagen ausgeprägte Temperaturunterschiede zwischen den untersuchten vertikalen Positionen voraus. In der Nähe des Bodens des Behälters (Abbildung 33, links) wird die Modultemperatur $\vartheta_{\text{CM,exp}}$ oder $\vartheta_{\text{CM,mod}}$ angenähert. Im Gegensatz dazu wird die Position nahe der Oberfläche der Suspension durch Wärmeübertragung an die Umgebung gekühlt (Abbildung 33, rechts). Die experimentellen Ergebnisse sind reproduzierbar und folgen dem erwarteten simulierten Verlauf. Allerdings unterscheidet sich die experimentelle $\vartheta_{\text{CM,exp}}$ von der modellierten Modultemperatur $\vartheta_{\text{CM,mod}}$. Der Grund dafür ist, dass die Anpassung an die nächste diskrete Modultemperatur mit dem aktuellen Versuchsaufbau zwei bis drei Minuten dauert. Dies hat zur Folge, dass die Suspension aufgrund der höheren Temperaturen am Boden langsamer abgekühlt wird als vorhergesagt (Abbildung 33, links). Dieser Effekt ist bei den kürzeren Experimenten mit Taktzeit 5 min (a-c,g-i), bei denen die Anpassungszeit bis zur Hälfte der Verweilzeit auf einem bestimmten Modul beträgt, stärker ausgeprägt.

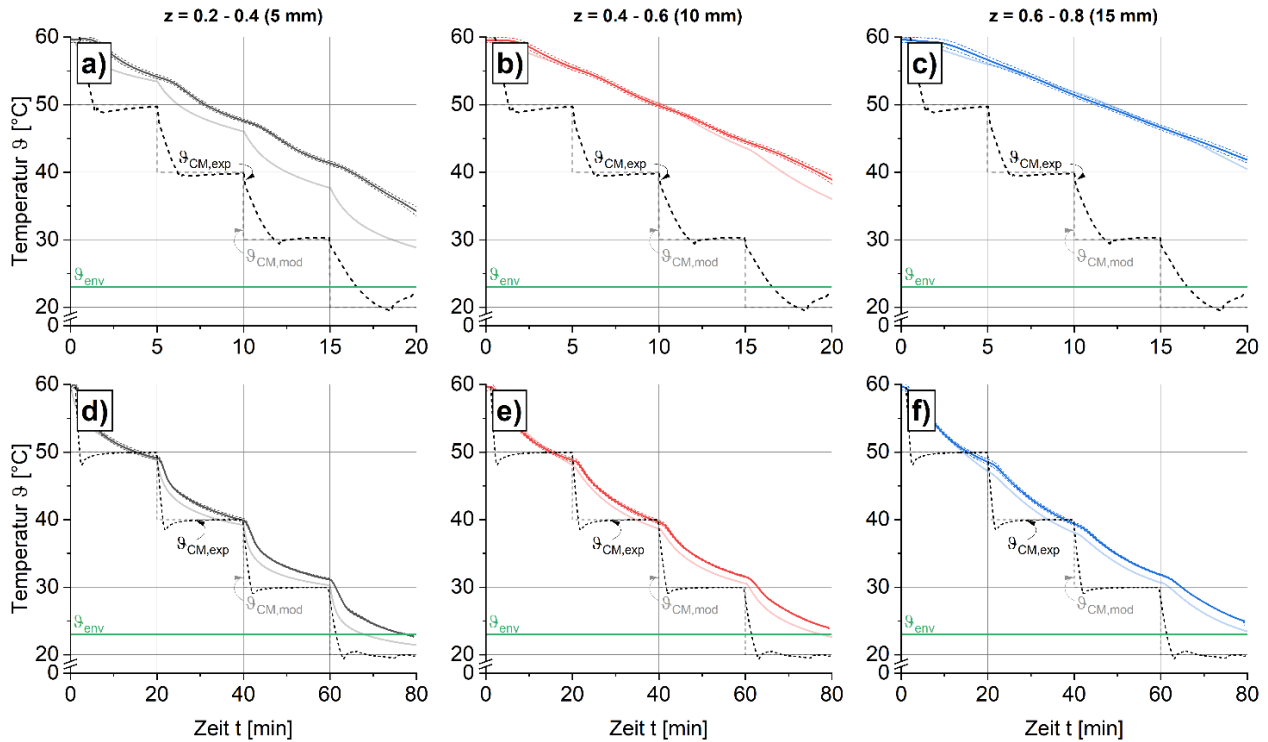
Die verzögerte Wärmeübertragung am Boden wirkt sich auch auf die Temperaturprofile im mittleren Kompartiment (Abbildung 33, Mitte) aus, bei Taktzeit 20 min sogar auf das obere Kompartiment (Abbildung 33, f und l). Bei kurzen Taktzeiten ist der Einfluss der Wärmeübertragung zur Umgebung im oberen Kompartiment maßgeblich, während bei langen Taktzeiten

die linear-diskrete Kühlung über den Behälterboden überwiegt. Je länger das Experiment andauert, desto weiter liegt die experimentelle Temperatur über der simulierten.

Zwischen den untersuchten Materialsystemen ist der qualitative Verlauf der Temperaturtrajektorien ähnlich. Suc/W zeigt flachere Verläufe, die nach dem letzten Modul für Taktzeit 5 min eine etwa 5 K höhere Temperatur ergeben als AscA/W (Abbildung 33, a-c bis g-i). Hier führt die verringerte Temperaturleitfähigkeit durch langsamen diffusiven Wärmetransport bei der Suc/W-Lösung zu einem langsameren Wärmeübergang im Vergleich zur AscA/W-Lösung, so dass die Abkühlung mehr Zeit in Anspruch nimmt.

Weitere Abweichungen zwischen Simulation und Experiment ergeben sich aus der Modellannahme, den Wärmeübergang in x- und y-Richtung zu vernachlässigen und sich auf ideal gemischte z-Kompartimente zu konzentrieren. Der Temperatursensor befindet sich in der Mitte des Behälters (heißeste Stelle), während das Modell eine durchschnittliche Temperatur für ein Kompartiment vorhersagt. Insgesamt bietet das Modell eine angemessene Vorhersage der Lösungstemperatur, so dass die Validierung erfolgreich war.

Saccharose/Wasser



Ascorbinsäure/Wasser

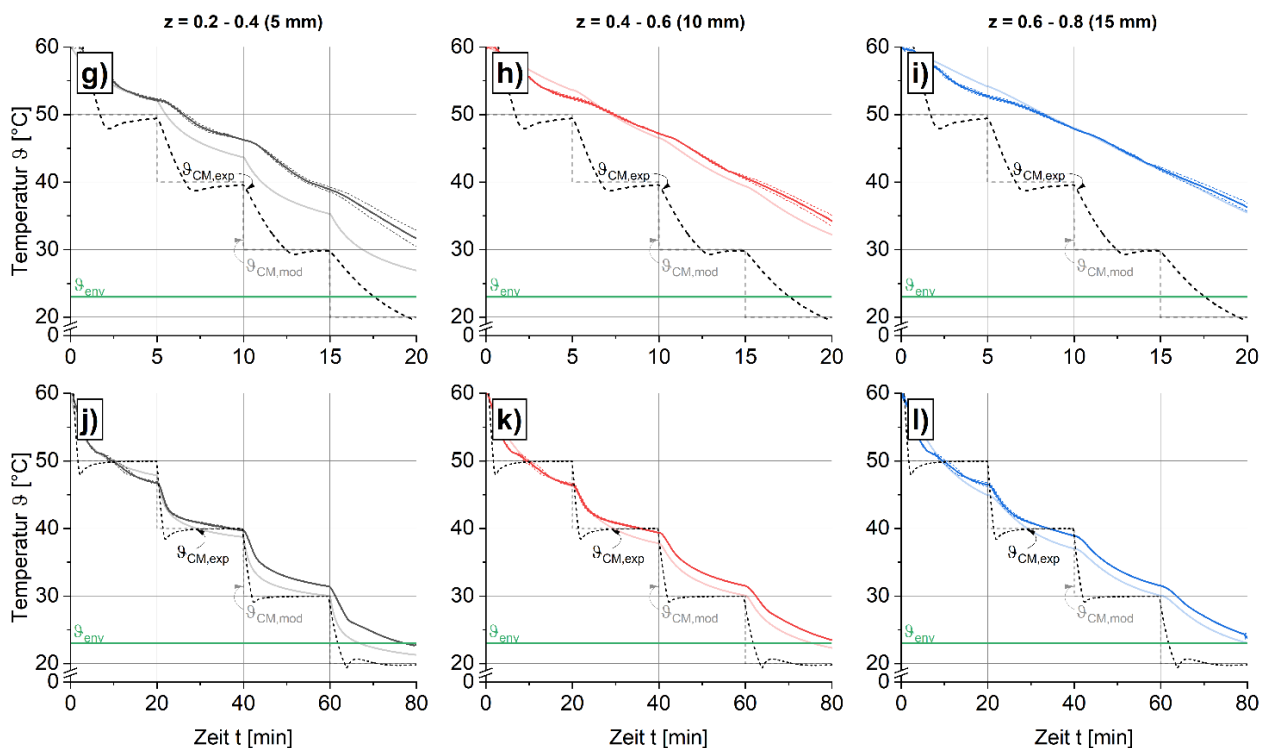


Abbildung 33: Darstellung der Temperatur über die Zeit an verschiedenen axialen Positionen für (a-f) Saccharose/Wasser und (g-l) Ascorbinsäure/Wasser. Als axiale Positionen wurden 5 mm (links), 10 mm (mittig) und 15 mm (rechts) gewählt. An diesen Stellen wurde die Temperatur im Experiment über Pt100 in der horizontalen Behältermitte aufgenommen. Die Experimente wurden dreifach durchgeführt. Gesättigte Lösung bei 60 °C, 2 g Saatkristalle mit $d_{50,0} = 35 \mu\text{m}$, Start bei 50 °C, Ende bei 20 °C, 4 Kristallisationsmodule, linear diskretes Temperaturprofil, Taktzeit (a-c, g-i) 5 min und (d-f, j-l) 20 min, sowie Füllhöhe 20 mm.

Für niedrig-viskose Systeme werden durch die TUDO-AD Rührer in die Behälter integriert. Zur Darstellung der Prozessabläufe im Modell wird dazu auch im Modell eine Durchmischung implementiert. Dafür wird das in mehrere z-Kompartimente diskretisierte Modell zur Darstellung der Durchmischung in ein ideal durchmisches Kompartiment zusammengefasst. In Abbildung 34 ist der Vergleich der simulierten Übersättigungsverläufe für (a) ungerührt und (b) gerührt am Beispiel des Stoffsystems Ascorbinsäure/Wasser zu sehen.

Im ungerührten Zustand (Abbildung 34 (a)) sedimentieren die Ascorbinsäure-Kristalle schon im ersten Prozessschritt. Dadurch befindet sich der Großteil der Kristalloberfläche auf dem Boden des Behälters. In diesem untersten Kompartiment bei Position $z = 0$ mm wird nun die Übersättigung durch Kristallwachstum abgebaut. In allen anderen Kompartimenten hingegen befinden sich keine Kristalle mehr, sodass die Übersättigung nicht abgebaut werden kann. Da im Modell keine Keimbildung implementiert ist, steigt die Übersättigung kontinuierlich an. Im gerührten Zustand (Abbildung 34 (b)) kann die relative Übersättigung hingegen gleichmäßig in jedem Prozessschritt abgebaut werden. Durch den Temperatursprung beim Übergang in das nächste Kristallisationsmodul treten jedoch Übersättigungsspitzen zu Beginn auf.

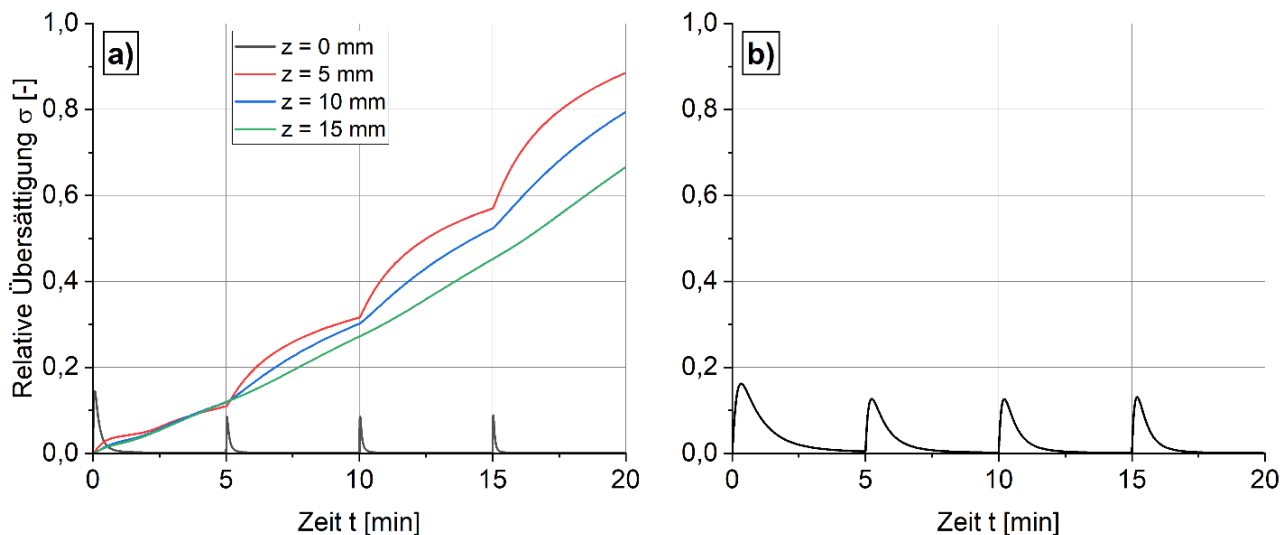


Abbildung 34: Relative Übersättigung für Ascorbinsäure/Wasser im ungerührten (a) und gerührten Zustand (b). Gesättigte Lösung bei 60 °C, 2 g Saatkristalle mit $d_{50,0} = 35 \mu\text{m}$, Start bei 50 °C, Ende bei 20 °C, 4 Kristallisationsmodule, linear diskretes Temperaturprofil, Taktzeit 5 min, sowie Füllhöhe 20 mm.

In Abbildung 35 ist der Vergleich der simulierten Partikelgrößenverteilungen (PGV) für das (a) ungerührte und (b) gerührte System für Ascorbinsäure/Wasser zu sehen. Dabei ist die PGV der Saatkristalle jeweils in grau, die PGV nach zwei Modulen in rot und die PGV der Produktkristalle in blau dargestellt. Im ungerührten Zustand sedimentieren die Kristalle nach und nach zu Boden. Dort wachsen sie und bauen die Übersättigung ab. Je mehr Kristalle jedoch sedimentieren, desto weniger Kristallmasse aus der Lösung ist pro Kristall verfügbar und das Wachstum ist eingeschränkt. Deswegen kommt es zur Ausbildung einer bimodalen PGV aus den Kristallen, die schon ursprünglich im untersten Kompartiment waren und dementsprechend mehr wachsen konnten, und den sedimentierten Kristallen, deren Wachstum

durch den Mangel an Übersättigung beschränkt ist. Insgesamt wachsen die Kristalle von $d_{50,0}=35\ \mu\text{m}$ auf $d_{50,0}=152\ \mu\text{m}$ an mit einer relativen Ausbeute von $Y_{\text{rel}} = 21,0\ \%$.

Durch den Einbau des Rührers (Abbildung 35 (b)) ändert sich die PGV des Produkts (blau). Der gleichmäßige Abbau der Übersättigung im gesamten Kristallisationsmodul führt zum gleichmäßigen Wachstum der Ascorbinsäure-Kristalle von $d_{50,0}=35\ \mu\text{m}$ auf $d_{50,0}=292\ \mu\text{m}$ mit einer relativen Ausbeute von $Y_{\text{rel}} = 99,8\ \%$.

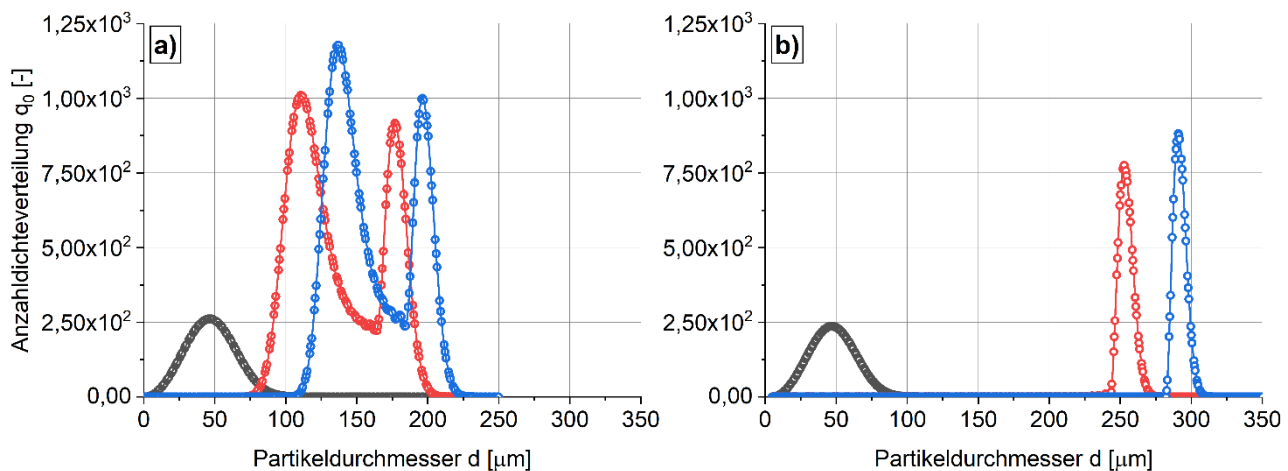


Abbildung 35: Partikelgrößenverteilung (PGV) für Ascorbinsäure/Wasser im ungerührten (a) und gerührten Zustand (b). Die PGV der Saatkristalle ist in grau, die PGV nach zwei Modulen in rot und die PGV der Produktkristalle nach 4 Modulen in blau dargestellt. Gesättigte Lösung bei $60\ ^\circ\text{C}$, 2 g Saatkristalle mit $d_{50,0} = 35\ \mu\text{m}$, Start bei $50\ ^\circ\text{C}$, Ende bei $20\ ^\circ\text{C}$, 4 Kristallisationsmodule, linear diskretes Temperaturprofil, Taktzeit 5 min, sowie Füllhöhe 20 mm.

Semi-empirisches Modell der Kuchenfiltration

Das Modell der Kuchenfiltration basiert auf der Filtergleichung [33], auch dargestellt in VDI-Richtlinie 2762. Als Annahme für die Filtergleichung wird der Filtrationsprozess künstlich abgebrochen, sobald das verbleibende Lösungsvolumen dem Freiraum innerhalb des Filterkuchens entspricht. Durch diese Annahme kommt es zu einer Überschätzung der Restfeuchte, da die Adhäsionskräfte zwischen fester und flüssiger Phase mit zunehmendem Abstand rasch abnehmen, und so ein großer Teil der Poren des Filterkuchens tatsächlich frei von Flüssigkeit sein könnte. Dennoch ist dies eine konservative Annahme mit der einzigen möglichen Konsequenz, dass der Einsatz von mehr Trocknungsmodulen als notwendig vorgeschlagen wird.

Die Abnahme des Lösungsvolumens bei der Kuchenfiltration hat einen ähnlichen Verlauf für die betrachteten Stoffsysteme, wie in Abbildung 36 dargestellt. Die Kurven nehmen schnell ab, bis die Änderung des Lösungsvolumens abrupt aufhört. Für AscA/W dauert der Filtrationsprozess weniger als eine Sekunde und 35 % des Lösungsvolumens verbleiben. Bei Suc/W dauert der Prozess am längsten und 50 % des Lösungsvolumens verbleiben im Behälter. Die Filtration von Urea/W ist am schnellsten, und 16,7 % des Lösungsvolumens werden nicht filtriert. Der Grund für diesen Unterschied ist die dynamische Viskosität der der Lösung, die bei einer gesättigten Saccharose-Lösung um zwei Größenordnungen

höher ist, was den Volumenstrom des Filtrats um die gleichen zwei Größenordnungen verringert. Die anfängliche Filterkuchenhöhe von AscA/W und Urea/W ändert sich nicht im Laufe des Prozesses, da die gesamte Kristallmasse am Ende des Kristallisationsschritts bereits in der unteren Kammer akkumuliert ist. Außerdem spiegelt das verbleibende Lösungsvolumen auch die Prozessausbeute wider. Je höher die Ausbeute, desto höher ist der verbleibende Filterkuchen und das eingeschlossene Lösungsvolumen. Insgesamt wird für den Filtrations-schritt bei keinem Stoffsystem länger als 20 s benötigt, ein Filtrationsmodul ist also ausreichend.

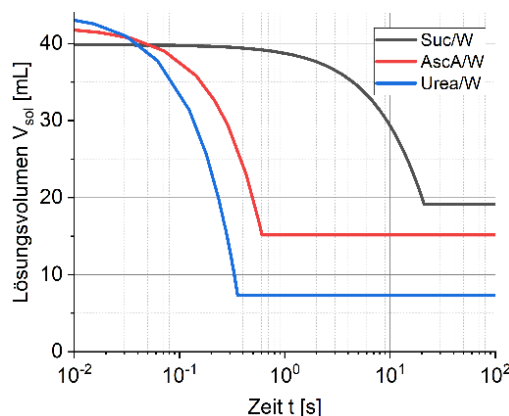


Abbildung 36: Vergleich der Abnahme des Lösungsvolumens bei Kuchenfiltration für die Stoffsysteme Saccharose/Wasser (grau), Ascorbinsäure/Wasser (rot) und Urea/Wasser (blau). Sonstige Bedingungen werden wie folgt gewählt: Impfkristalle (IK) mit mittlerem Kristalldurchmesser $5 \mu\text{m}$ und $3 \text{ g}_{\text{IK}}/100 \text{ g}_{\text{susp}}$, Start bei Sättigungstemperatur 60°C , 5 Kristallisationsmodule, Taktzeit 5 min und Füllhöhe 10 mm.

Semi-empirisches Modell der Kontakttrocknung

Für die Modellierung der Trocknung werden viele stoffdatenspezifische Parameter wie Adsorptionsisothermen, Diffusionswiderstandsfaktoren o.ä. benötigt. Jedoch gibt es keine verfügbaren Daten zu Saccharose/Wasser oder ähnlichen Produkten, weshalb die Stoffdaten von Kartoffeln für die Modellierung angenommen wurden. Insgesamt unterscheiden sich die Ergebnisse hinsichtlich der Trocknungsgeschwindigkeit des Trocknungsmodells (Fritschka, 2020) von den experimentellen Ergebnissen (Weggen, 2018). Die experimentellen Ergebnisse weisen dabei hohe Fehlerbalken auf. Deshalb ist eine Weiterentwicklung des Trocknungsmodells nicht durchgeführt worden, da experimentelle Parameter für das konkrete Stoffsystem fehlen und die experimentellen Verläufe der Trocknungsgeschwindigkeit hätten vermessen werden müssen.

Optimierung der Betriebsweise mit Surrogat-Modellen

Zum Modell des Kristallisationsschritts werden für die Stoffsysteme Saccharose/Wasser, Ascorbinsäure/Wasser und Urea/Wasser Surrogat-Modelle aufgestellt, durch die die Rechenzeit verkürzt und die Betriebsweise optimiert werden kann. Zur Aufstellung der Surrogat-Modelle wurden 3375 Simulationen des Original-Modells für unterschiedliche Kombinationen der Betriebsparameter durchgeführt. Im Anschluss wurden die Surrogat-Modelle mit Hilfe der MATLAB® *Regression Learner Toolbox* aufgestellt und die Genauigkeit bezüglich betrachteter Zielgrößen evaluiert (siehe Tabelle 2). Als Zielgrößen wurden Produktquantität (Ausbeute Y)

und Produktqualität (Interquantilsbreite IQR und mittlerer Kristalldurchmesser $d_{50,0}$) für die drei ausgewählten Stoffsysteme festgelegt. Die Rechenzeit des Modells verkürzt sich von 15 min (Saccharose/Wasser) bis über 60 min (Urea/Wasser) auf wenige Sekunden.

Tabelle 2: Bestimmtheitsmaß R^2 für alle Surrogat-Modelle und Stoffsysteme.

| Stoffsystem | R_{Yield}^2 [-] | $R_{d50,0}^2$ [-] | R_{IQR}^2 [-] |
|----------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Ascorbinsäure/Wasser | 0.9653 | 0.9906 | 0.9982 |
| Saccharose/Wasser | 0.9999 | 0.9998 | 0.9984 |
| Urea/Wasser | 0.8918 | 0.9391 | 0.9157 |

Mit Hilfe der Surrogat-Modelle wurde die Optimierung der Betriebsparameter zum Erreichen der Zielgrößen durchgeführt. Abbildung 37 zeigt die Ergebnisse der Ausbeute-Optimierung beispielhaft für das Stoffsystem Ascorbinsäure/Wasser.

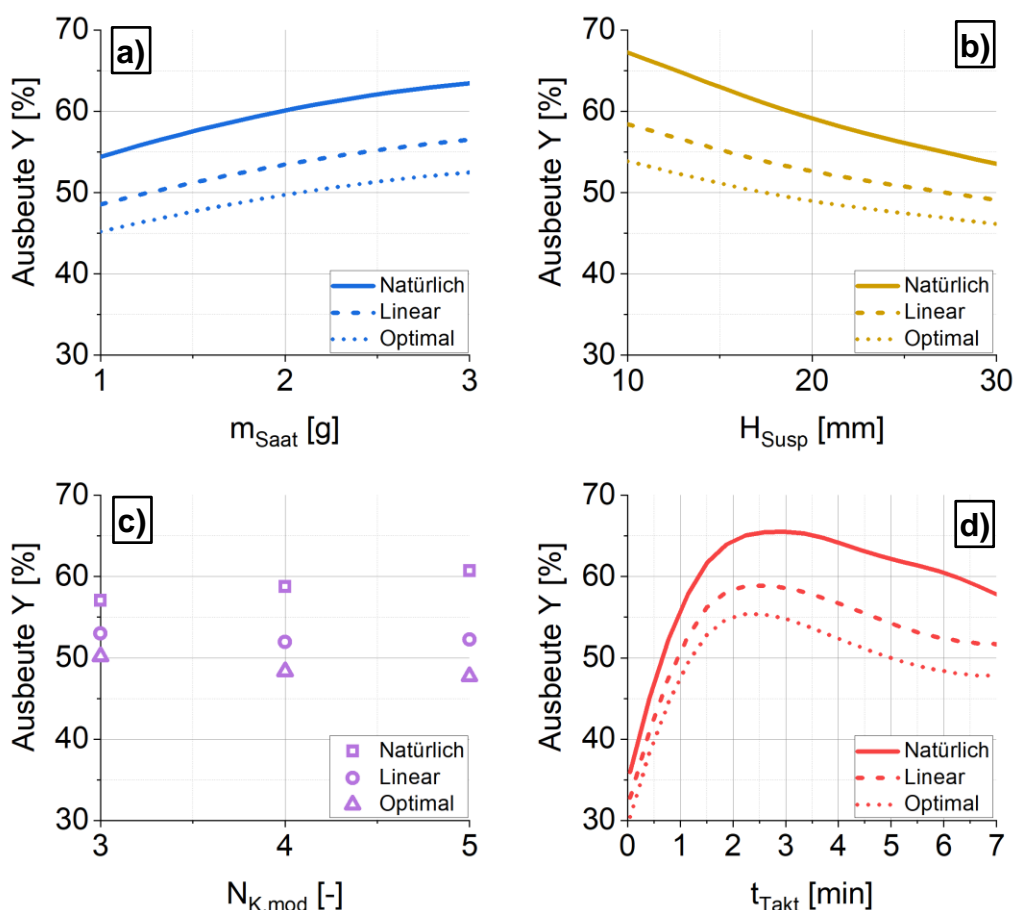


Abbildung 37: Darstellung der Optimierung der Ausbeute über das Surrogat-Modell für verschiedene Betriebsparameter: (a) Masse Saatkristalle m_{Saat} , (b) Höhe der Suspensionsschicht H_{Susp} , (c) Anzahl der Temperiermodule $N_{K,mod}$ und (d) Taktzeit t_{Takt} . Der Einfluss verschiedener Temperaturprofile auf das Ergebnis ist durch unterschiedliche Linienstile gezeigt.

Die Ausbeute steigt für alle Temperaturführungen mit steigender Saatkristallmasse m_{Saat} an (siehe Abbildung 37 (a)). Dieses Ergebnis ist begründet durch die größere Kristalloberfläche der höheren Saatkristallmenge, wodurch mehr Übersättigung an den Kristallen abgebaut

werden kann und über die Kristallisationszeit eine größere Kristallmasse entsteht. Des Weiteren können mit dem natürlichen Temperaturprofil die höchsten Ausbeuten erreicht werden. Bei diesem Temperaturprofil sind die höchsten Temperaturgradienten schon zu Beginn des Prozesses. Zu diesem Zeitpunkt sind die Kristalle in der ungerührten Schicht noch suspendiert und Übersättigung kann gleichmäßig abgebaut werden. Zu späteren Zeitpunkten kann die Übersättigung nur noch im untersten Kompartiment am Behälterboden abgebaut werden. Abbildung 37 (b) zeigt das Sinken der Ausbeute mit steigender Höhe der Suspensionsschicht H_{susp} . In der ungerührten Schicht verschlechtert sich die Wärmeübertragung mit zunehmender Höhe, und Temperaturgradienten zwischen den einzelnen Kompartimenten entstehen. Zusätzlich führt die Sedimentation der Kristalle dazu, dass im Großteil der Schicht keine Oberfläche für Kristallwachstum zur Verfügung gestellt wird. Dies führt bei steigenden Schichthöhen zu einer weiteren Verschlechterung der Ausbeute. Auch hier ist das natürliche Temperaturprofil aus den oben beschriebenen Gründen zu empfehlen.

Während für das natürliche Temperaturprofil eine höhere Anzahl an Temperiermodulen $N_{K,\text{mod}}$ zu höheren Ausbeuten führt, ist es bei den anderen Temperaturprofilen genau anders herum (siehe Abbildung 37 (c)). Auch hier ist dieses Ergebnis über die Sedimentation der Kristalle zu begründen. Beim natürlichen Temperaturprofil werden die anfänglich hohen Temperaturgradienten in mehrere Schritte aufgeteilt, wodurch die Anfangsübersättigung im ersten Modul reduziert wird. Bei den anderen Temperaturprofilen werden die anfänglich niedrigen Temperaturgradienten in mehrere Schritte aufgeteilt. In diesen Schritten wachsen die Kristalle kaum, aber sedimentieren. Dadurch kann dann in den hinteren Modulen mit höheren Temperaturgradienten die Übersättigung nicht mehr gleichmäßig abgebaut werden.

In Abbildung 37 (d) ist die Ausbeute-Optimierung der Taktzeit t_{Takt} dargestellt. Hier liegt das Optimum aller untersuchten Temperaturprofile zwischen zwei und drei Minuten. Für diese Taktzeiten werden die höchsten Ausbeuten erreicht, da die Sedimentationszeit der Kristalle hier die bestmögliche Verteilung von Kristalloberfläche über die Höhe zur Verfügung stellt. Abbildung 38 zeigt einen Überblick der einzustellenden Betriebsparameter zusammengefasst für alle Stoffsysteme, Betriebs- und Zielparameter.

| | $Y \uparrow$ | $IQR \downarrow$ | $d_{50,0} \uparrow$ |
|--|--------------|------------------|---------------------|
| Saatkristallmasse m_{Saat} | | | |
| Füllhöhe Suspension H_{Susp} | | | |
| Taktzeit t_{Takt} | | | |
| Anzahl Kristallisationsmodule $N_{K,\text{mod}}$ | | | |
| Temperaturprofil | natürlich | — | natürlich |

Abbildung 38: Zusammenfassung der Optimierungsergebnisse der Stoffsysteme Saccharose/Wasser, Ascorbinsäure/Wasser und Urea/Wasser für die ausgewählten Betriebs- und Zielparameter. Die Zielparameter Ausbeute Y , Interquantilsbreite IQR und mittlerer Kristalldurchmesser $d_{50,0}$ werden optimiert durch Erhöhung (Pfeil nach rechts oben), Erniedrigung (Pfeil nach rechts unten) oder Minimum/Maximum (Kurve) des jeweiligen Betriebsparameters.

Insgesamt ist zu erkennen, dass nicht alle Zielgrößen gleichermaßen optimiert werden können. Die Wahl von Saatkristallmasse m_{Saat} und die Wahl der Höhe der Suspensionsschicht H_{susp} haben gegenläufige Auswirkungen auf Ausbeute Y und Interquantilsbreite IQR auf der einen, und auf den mittleren Kristalldurchmesser $d_{50,0}$ auf der anderen Seite. Für die Optimierung des Betriebs ist hier ein Ranking der Zielgrößen erforderlich.

Zusätzlich zeigt Abbildung 38 **Abbildung 38** unterschiedliche Optimierungsempfehlungen für die Taktzeit t_{Takt} abhängig vom Stoffsystem. Bei den Stoffsystemen Ascorbinsäure/Wasser und Urea/Wasser (beide niedrigviskos) muss aufgrund der Sedimentationsvorgänge ein optimaler Wert für die Taktzeit gewählt werden. Beim Stoffsystem Saccharose/Wasser (hochviskos) findet hingegen über den kompletten Kristallisationszeitraum kaum Sedimentation statt, sodass die Taktzeit zum Abbau der Übersättigung so lange wie möglich gewählt werden kann. Daher sollten gerade niedrigviskose Systeme wie Ascorbinsäure/Wasser oder Urea/Wasser, die zu Sedimentation neigen, auf dem Taktbandfilter gerührt werden.

Die Gültigkeit des Modells ist ferner abhängig von den getroffenen Annahmen. Zum Beispiel wurden bei der Aufstellung des Modells Nukleation und Agglomeration nicht berücksichtigt. Gerade bei schnell sedimentierenden Stoffsystemen kann Nukleation im oberen Bereich der Schicht (kristallfrei) durch Übersättigungsspitzen auftreten. Da sich der Großteil der Kristalle durch Sedimentation im unteren Bereich der Schicht befindet, ist dort ferner Agglomeration sehr wahrscheinlich. Durch Agglomeration bilden sich Feststoffbrücken zwischen den Einzelkristallen aus, was zu einer Verbreiterung der Partikelgrößenverteilung führt. Der Einbau eines Rührers für niedrigviskose Systeme ist also auch aus diesen Gründen zu empfehlen.

Verknüpfung der Prozesssimulation mit Prozesssteuerung über Benutzeroberfläche

Das ursprüngliche Ziel dieses Arbeitspakets war die automatisierte Steuerung der Partikeleigenschaften. Für das Erreichen dieses Ziels ist jedoch die Integration von Online-Messtechnik in den Apparat (s. AP5) zur Überwachung der Partikeleigenschaften zwingend notwendig. Dieses Ziel wurde aus den in AP5 beschriebenen Gründen nicht erreicht. Deshalb lag der Fokus auf Beschreibung und Verständnis der Vorgänge im Apparat, die Ergebnisse des Modells werden wie im vorherigen Abschnitt beschrieben zur Optimierung der Betriebsweise des Apparats hinsichtlich Betriebsparametern und Stoffsystemauswahl eingesetzt.

Zusätzlich wurde das entwickelte Modell gemeinsam mit Projektpartner HiTec Zang GmbH mit dem LabManager verknüpft. Über eine Benutzeroberfläche, siehe Abbildung 39, können die Ergebnisse eines Durchlaufs vorhergesagt und die betreffenden Prozessparameter aus Matlab an den LabManager übergeben werden. Dabei werden Stoffsystem und -eigenschaften, Prozessparameter und auftretende Kristallisationsphänomene eingestellt. Die Ergebnisse der Modellierung werden unten auf der Benutzeroberfläche angezeigt. Die entsprechenden Daten für den LabManager werden über eine OPC UA-Schnittstelle übertragen.

Abbildung 39: Screenshot der MatlabApp-Benutzeroberfläche zum gekoppelten Betrieb des entwickelten Modells mit dem LabManager.

2.1.7 Demonstration im industriellen Umfeld

Nachfolgend einer Wasserfahrt im Dezember 2021 sowie kleineren apparativen und steuerungstechnischen Anpassungen fand im März 2022 die Erstinbetriebnahme des Pilotfilters im industriellen Umfeld beim Projektpartner *Clariant* in Frankfurt-Höchst statt.

Der Fokus lag dabei zunächst auf dem grundsätzlichen Funktionsnachweis des Anlagenkonzepts. Aus diesem Grund kam das im universitären Umfeld bereits hinreichend charakterisierte Stoffsystem Saccharose/Wasser zum Einsatz. Als Basis aller Versuche fungierten dabei 240 ml einer bei 60 °C gesättigten Saccharose-Lösung, welche im Fortgang in der Kristallisationszone mittels vier Temperaturmodulen (Temperaturstufen: 50 °C, 40 °C, 30 °C und 20 °C) abgekühlt wurde. Für die Unit-Operations Fest-Flüssig-Trennung (Druckdifferenz: 0,5 bar) und Trocknung (Temperatur: 60 °C) waren eins bzw. vier Segmente unterhalb des Filtermediums verbaut. Die Verweilzeit pro Funktionseinheit betrug 20 Minuten, woraus final

eine Gesamtprozesszeit von 180 Minuten resultierte. Um kontrollierte (Kristallisations-) Bedingungen zu gewährleisten, fand unmittelbar vor dem Versuchsstart ein Animpfen der Feedlösung mit arteigenen Kristallen (5,67 mg_{IK}/g_{Lösung}) statt.

Kristallisation

Das primäre Ziel der Kristallisation war die Herstellung von Partikeln mit definierten (Größen-) Eigenschaften. Um festzustellen, inwieweit sich selbige während des Kristallisationsvorgangs veränderten, erfolgte in Abständen von 20 Minuten (jeweils unmittelbar vor Ablauf der Taktzeit) eine Probennahme und nachfolgend eine Suspensionsanalyse. Als Messgerät kam eine optische Zentrifuge der Firma LUM GmbH zum Einsatz. Die detektierten Kristallgrößenverteilungen sind Abbildung 40 zu entnehmen. Grün repräsentiert darin die initial vorlegten Seedkristalle. Die Farben rot, schwarz, grau und blau stehen für die Prozesszeiten 20, 40, 60 und 80 Minuten.

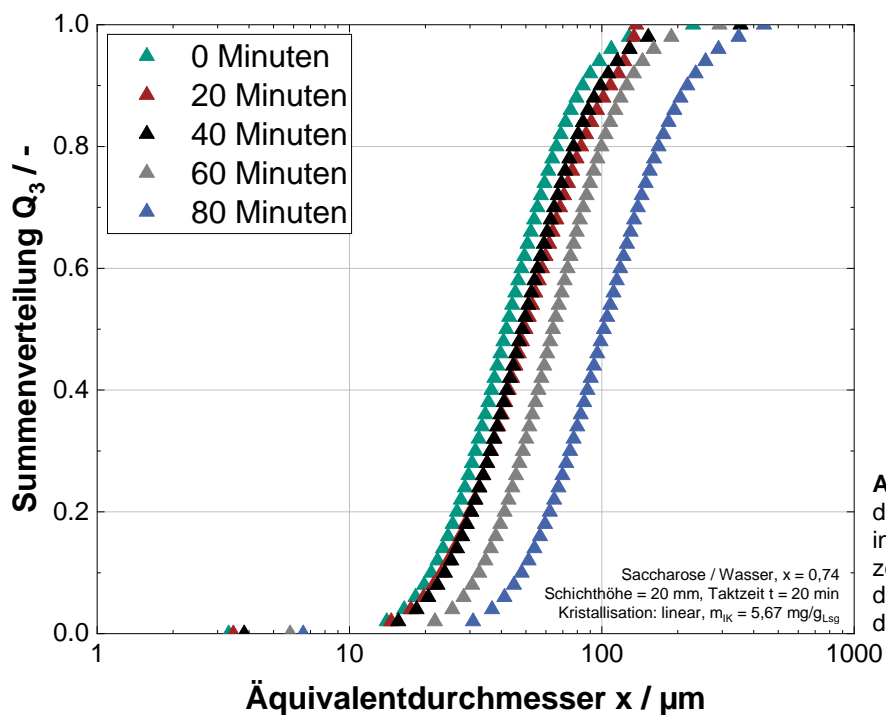


Abbildung 40: Entwicklung der Kristallgrößenverteilung in Abhängigkeit der Prozesszeit. Es zeigt sich, dass die Kristalle mit zunehmender Prozesszeit anwachsen.

Es ist zu erkennen, dass sich die Verteilungskurven mit zunehmender Prozesszeit nach rechts verschieben. Da die Verteilungsbreite

$$\text{Span} = \frac{x_{90} - x_{10}}{x_{50}}$$

bei allen Kurven dabei ähnliche Werte aufweist, ist von einem relativ gleichmäßigen Anwachsen der Partikel auszugehen. Zudem zeigt das Diagramm, dass der Wachstumsvorgang zunächst sehr langsam von statten geht und erst ab einer Kristallisationsdauer von etwa 60 Minuten deutlich an Dynamik gewinnt. Dieses Unterfangen belegen auch die in Tabelle 3

angegebenen mittleren Partikeldurchmesser („ x_{50} “), welche sich bis einschließlich 40 Minuten im Bereich von unter 50 μm bewegen und nachfolgend schlagartig auf bis auf über 100 μm ansteigen. Die zu Beginn sehr langsame Prozesskinetik lässt sich auf die hohe Viskosität des Stoffsystems sowie eine breite metastabile Zonenweite zurückführen.

Tabelle 3: Charakteristische Partikeleigenschaften der mittels Pilotanlage hergestellten Kristalle.

| Prozesszeit / Min | x_{50} / μm | Span / - |
|-------------------|--------------------------|-----------------|
| 0 | 41.86 ± 3.45 | 1.52 ± 0.35 |
| 20 | 49.81 ± 3.12 | 1.70 ± 0.32 |
| 40 | 48.39 ± 2.16 | 1.55 ± 0.31 |
| 60 | 64.07 ± 1.76 | 1.45 ± 0.09 |
| 80 | 101.88 ± 5.41 | 1.69 ± 0.40 |

Neben der Partikelgröße und -verteilung ist auch die Ausbeute ein wichtiger Parameter um den Kristallisationsprozess zu charakterisieren. Diese Kennzahl beschreibt das Verhältnis von tatsächlicher zu theoretisch möglicher Kristallmasse und ist in Abhängigkeit der Prozesszeit in Abbildung 41 dargestellt.

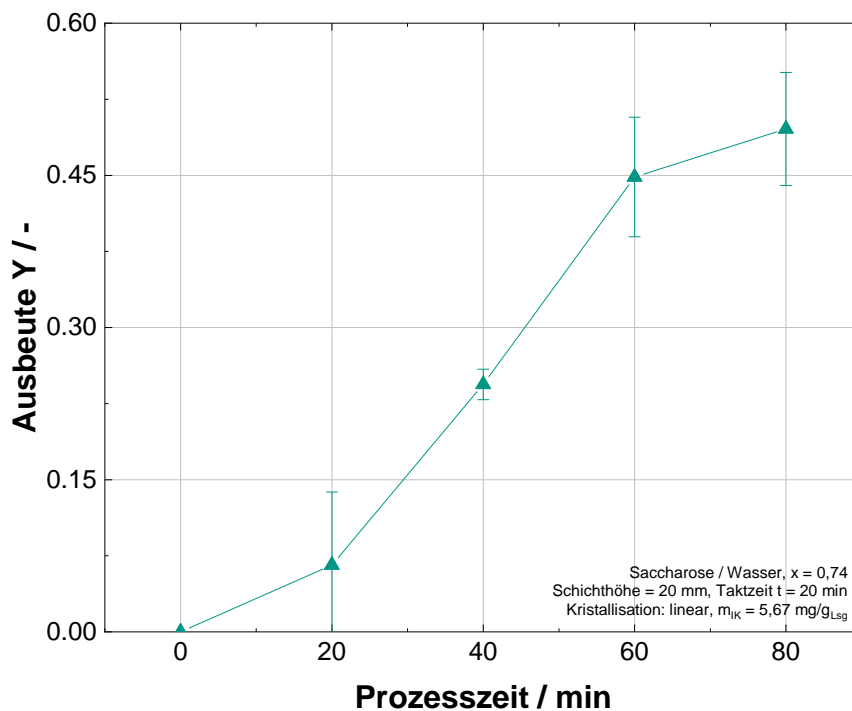


Abbildung 41: Zeitlicher Verlauf der Ausbeute. Die Ausbeute steigt während des Abkühlvorgangs von 0 auf etwa 50 % an.

Ein Blick auf die Abbildung zeigt, dass die Ausbeute mit fortschreitender Prozessdauer kontinuierlich ansteigt und nach 80 Minuten etwa 50 % beträgt. Die Abweichung von der maximal erreichbaren, hundertprozentigen Ausbeute deutet darauf hin, dass das System entweder eine höhere Endtemperatur als erwartet (geplant: 20 °C) aufweist oder dass es nicht gelang, die vorhandene Übersättigung durch Kristallwachstum abzubauen. Auch eine Kombination aus beidem ist möglich.

Um festzustellen inwieweit sich die Resultate aus dem Pilot- mit denjenigen aus dem Labormaßstab decken, erfolgte im Nachgang ein Vergleich der Ergebnisse beider Größenskalen. Grundlage hierfür stellten Versuche bei identischen Kristallisationsbedingungen (Temperaturstufen: 50 °C, 40 °C, 30 °C und 20 °C; Verweilzeit: 20 Minuten pro Segment; Impfkristalle: 5,67 mg_{IK}/g_{Lösung}; Füllhöhe: 20 mm) dar. Die generierten Kristallgrößenverteilungen sind Abbildung 42 zu entnehmen. Es fällt auf, dass die Kurven von Pilot- und Laboranlage fast komplett identisch sind. Lediglich bei Partikelgrößen oberhalb von 100 µm lassen sich leichte, jedoch vernachlässigbare Abweichungen detektieren. Aus den generierten Daten lässt sich somit eine Maßstabsunabhängigkeit ableiten, was wiederum eine Übertragung der Ergebnisse aus dem universitären Umfeld auf den Pilotmaßstab zulässig macht. Dies ermöglicht eine vereinfachte, ressourcenschonende Prozessauslegung und Ermittlung von geeigneten Parametern – sowohl für bereits bekannte, als auch für unbekannte Stoffsysteme.

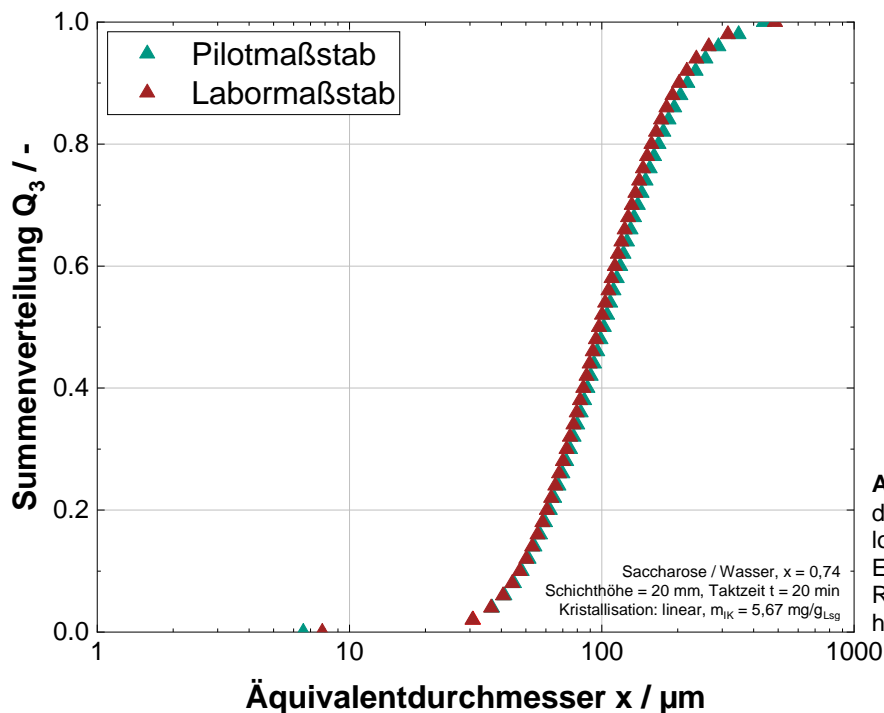


Abbildung 42: Vergleich der Ergebnisse aus dem Pilot- und dem Labormaßstab. Es ist zu erkennen, dass die Resultate maßstabsunabhängig sind.

Analog zur Größenverteilung wurden ebenfalls die finalen Ausbeuten miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich abermals eine gute Übereinstimmung (50 % im Pilot- und 54 % im Labormaßstab), sodass auch in dieser Causa eine maßstabsunabhängige Übertragbarkeit vorhanden ist.

Fest-Flüssig-Trennung, Trocknung und Kuchenabnahme

Nachfolgend des Kristallisationsschritts fanden Fest-Flüssig-Trennversuche statt. Die durch eine Vakuumpumpe erzeugte Druckdifferenz betrug 0,5 bar. Als charakteristisches Merkmal zur Beschreibung der Entfeuchtungsgüte diente der Lösungsmittelanteil. Dieser beschreibt

den Anteil des im Haufwerk vorliegenden Lösemittels in Bezug zur Gesamtmasse und ergibt sich zu

$$LMA = \frac{m_{Kuchen,feucht} - m_{Kuchen,trocken}}{m_{Kuchen,feucht}}$$

Im Anschluss an die Kristallisation wies der Filterkuchen einen Lösungsmittelanteil von $29,9 \pm 0,02$ % auf. Durch einen anliegenden Unterdruck entleerten sich die Poren des Haufwerks sukzessive, sodass die Restfeuchte absank und final einen Wert von $8,8 \pm 1,3$ % annahm. Die durchgeführten Versuche belegen somit, dass durch den Pilotfilter eine mechanische Entfeuchtung der Kristalle möglich ist. Um auszuschließen, dass die Fest-Flüssig-Trennung die Partikeleigenschaften signifikant verändert, wurde das Haufwerk nach der mechanischen Entfeuchtung zudem durch eine optische Zentrifuge charakterisiert. Die ermittelten Kristallgrößenverteilungen sind in Abbildung 43 dargestellt. Grün symbolisiert darin den initialen Zustand bei einer Prozesszeit von 0 Minuten. Rot und schwarz geben die Kristallgrößenverteilung nach der Kristallisation bzw. nach der Filtration wieder. Es ist zu sehen, dass die Kurven für die Kristallisation und die Filtration nahezu deckungsgleich sind. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Fest-Flüssig-Trennung die Eigenschaften der gebildeten Partikel nicht oder nur marginal beeinflusst.

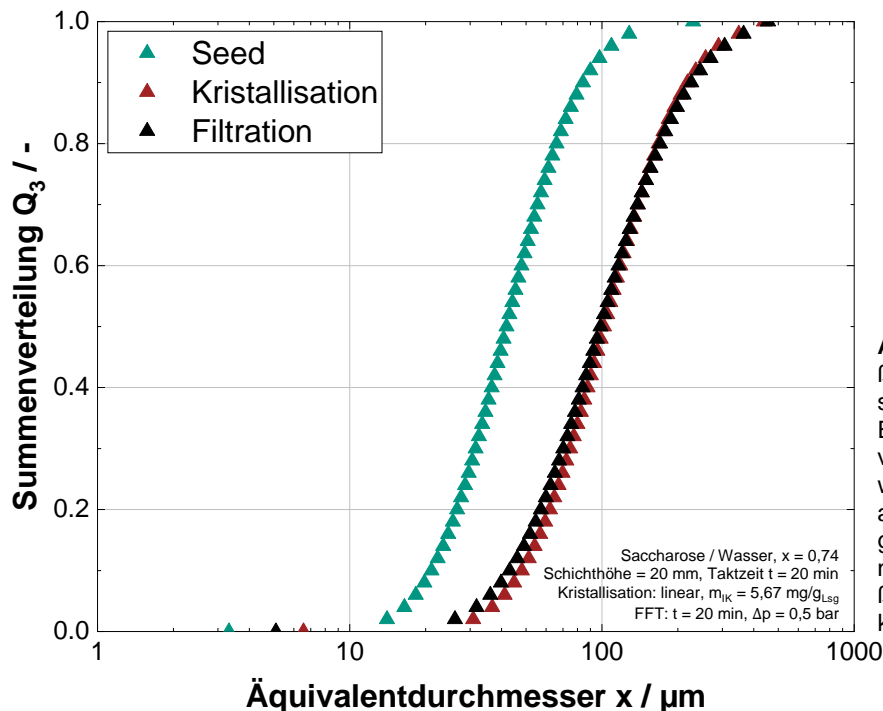


Abbildung 43: Kristallgrößenverteilung zu unterschiedlichen Prozesszeiten. Es zeigt sich, dass die initial vorliegenden Seedkristalle während der Kristallisation anwachsen. Die nachfolgende Fest-Flüssig-Trennung verändert die Größeneigenschaften der Partikel hingegen nur marginal.

In Analogie zur Kristallisation fand ein Vergleich der Ergebnisse aus dem Labor und aus dem industriellen Umfeld statt (siehe Abbildung 44). Auch hinsichtlich der Fest-Flüssig-Trennung ließ sich dabei eine Übertragbarkeit der Resultate demonstrieren, wenngleich es bei großen ($> 150 \mu\text{m}$) und kleinen ($< 50 \mu\text{m}$) Kristallen zu sichtbaren Abweichung kam.

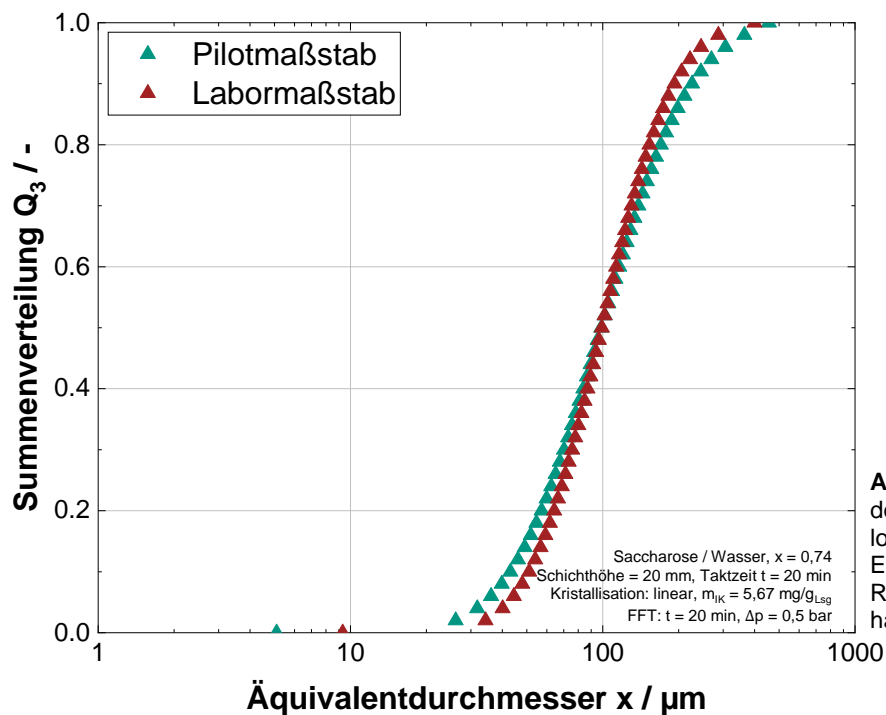


Abbildung 44: Vergleich der Ergebnisse aus dem Pilot- und dem Labormaßstab. Es ist zu erkennen, dass die Resultate maßstabsunabhängig sind.

Die finale Gewinnung des getrockneten Wertprodukts erfolgte durch eine Abnahme des entfeuchteten Kuchens vom Pilotfilter. Hierzu diente ein in die Anlage integrierter Schaber, welcher Feststoff und Filtermedium voneinander separierte. Der zeitliche Verlauf eines Kuchenabwurfs ist Abbildung 45 zu entnehmen. Zum Zeitpunkt $t = t_0$ befand sich das partikuläre Haufwerk waagrecht liegend auf dem Filtermedium. Durch die Bewegung des Filtertuchs kam es zur Umlenkung ($t=t_1$). In einem nächsten Schritt interagierten Schaber und Filterkuchen miteinander. Resultierend daraus löste sich der Kuchen und fiel in eine Auffangwanne ($t=t_2$).



Abbildung 45: Zeitlicher Verlauf des Kuchenabwurfs. Zu Beginn befindet sich das Haufwerk waagrecht liegend auf dem Filtermedium. Nachfolgend einer Umlenkung wird das selbige durch einen Schaber vom Filtermedium entfernt und in einer Auffangschale gesammelt.

2.1.8 Abschätzung des Energie- und Ressourceneinsparpotentials

Die vorherigen Kapitel demonstrieren, dass das Apparatekonzept für die integrierte Herstellung und Abtrennung von Kristallen geeignet ist und damit eine Alternative zu bereits etablierten Prozessketten darstellt. Im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren weist das Konzept

eine Reihe von Vorteilen auf. Da das sich daraus ergebende Markt- und Wettbewerbspotenzial stark vom Materialsystem abhängt, erfolgt im Nachgang primär eine qualitative Bewertung dieser Aspekte.

Modularer Aufbau

Die Anlage setzt sich gemäß VDI 2776 [34] aus miteinander verbundenen Einzelkomponenten zusammen. Diese sogenannten PEAs lassen sich beliebig miteinander kombinieren, was wiederum die Anzahl der Freiheitsgrade in der Prozessführung erhöht und somit eine Anpassung an immer volatilere Märkte erleichtert. Darüber hinaus ermöglicht der modulare Aufbau die Realisierung individueller Prozessketten und die Herstellung unterschiedlichster Produkte auf einer einzigen Anlage. Selbiger sorgt außerdem für kurze Umrüstzeiten (je nach Stoffsystem und Anwendung sind Einsparungen von bis zu 50 % denkbar) und einen unkomplizierten Austausch defekter Komponenten. Ein weiterer Vorteil des Anlagenkonzeptes ist die Möglichkeit der Wiederverwendung der PEAs. Die vorhandenen Prozessmodule (in unserem Fall z. B. die Temperatur- und Filtrationseinheiten) können problemlos für neue Anlagenkonfigurationen und -ideen adaptiert werden, was die Time-to-Market sowie die Konstruktions- und Investitionskosten erheblich reduziert. Nach ersten Schätzungen spart dies bis zu 20 % des Kosten- und Energieaufwands.

Integrierte Bauweise

Die integrierte Bauweise macht Rohrleitungen und typische Transporteinrichtungen überflüssig. Dies führt zu deutlich kleineren Anlagenstellflächen (bis zu 20 % geringer als bei konventionellen Produktionsketten) und senkt die Investitionskosten um mindestens 10 %. Darüber hinaus ermöglicht die kompakte Bauweise eine deutlich vereinfachte Umsetzung von Sicherheitsrichtlinien - wie z.B. die Realisierung einer Inertgasatmosphäre - und reduziert gleichzeitig das Risiko einer Produktkontamination. Letzteres sorgt für eine Verbesserung der Produktqualität, steigert die Produktionseffizienz und ist damit besonders relevant für hochpreisige Produkte in der Spezialchemie und Pharmaindustrie.

Prozessführung

Durch Trennbleche oder Verfahrensräume voneinander abgegrenzt, durchlaufen die einzelnen Zonen die Prozesskette. Dies hat eine Reihe von Vorteilen, da es die Benefits von Batch- und kontinuierlichem Betrieb miteinander vereint: Zum einen ermöglicht die kontinuierliche Prozessführung eine Reduzierung der energieintensiven An- und Abfahrvorgänge (hier sind Energieeinsparungen von bis zu 20 % im Vergleich zur konventionellen Fertigung denkbar) und eine Steigerung der Ausbeute bis in den zweistelligen Prozentbereich (je nach Stoffsystem sind bis zu 30 % realistisch). Zum anderen sorgt die Trennung der Zonen dafür, dass die

Produktqualität jedes Segments unabhängig voneinander kontrollierbar ist. Resultierend daraus lassen sich Qualitätsschwankungen oder Produktverunreinigungen frühzeitig erkennen und betroffene Chargen vom Wertprodukt abtrennen. Die Rückverfolgbarkeit der einzelnen Chargen ermöglicht zudem den Einsatz des Apparatekonzepts in Good Manufacturing Practices (GMP) Umgebungen.

Automatisierung und Prozessmodellierung

Die Pilotanlage weist einen hohen Automatisierungsgrad auf, da alle Prozessgrößen einzeln gemessen und von einer übergeordneten Steuerungsebene regelbar sind. Ein einfaches Modell ist ebenfalls bereits vorhanden und erlaubt es, die komplette Prozesskette im Rahmen verschiedener Annahmen in vergleichsweise kurzer Rechenzeit abzubilden. Durch eine weitere Optimierung des Modellierungsansatzes besteht die Möglichkeit, in-situ auf vorhandene Störungen zu reagieren und den Prozess in Zukunft völlig autonom und selbstlernend zu betreiben.

Skalierbarkeit

Das Anlagenkonzept basiert auf einem konventionellen, leicht skalierbaren Bandfilter. Die im Rahmen des Projekts in unterschiedlichen Maßstäben durchgeführten Versuche belegen, dass auch das entwickelte Apparatekonzept eine gut skalierbare Anlage ist. Demnach ist es möglich, auch im kleinen Maßstab ein hohes Maß an Prozessverständnis zu erlangen und Prozessfunktionen ressourceneffizient zu bestimmen. In diesem Kontext reduziert sich sowohl der Material- als auch der Zeit- und Energiebedarf signifikant (hier: Reduktion des Materialbedarfs um mindestens 50 %). Darüber hinaus erlaubt die Skalierbarkeit jederzeit eine Anpassung der Produktionskapazität an die bestehende Markt- und Produktnachfrage.

2.2 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die Angaben der einzelnen Partner finden sich im individuellen Erfolgskontrollbericht.

2.3 Bewertung der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Im Folgenden ist der zeitliche Ablauf des Gesamtvorhabens chronologisch aufgeführt.

- **01. Januar 2019:** Einstellung von Frau Jana Bruderreck (TUDO-APT). Primäres Tätigkeitsfeld: Bearbeitung von AP6.
- **01. März 2019:** Einstellung von Herrn Lutz Kaiser (TUDO-AD). Primäres Tätigkeitsfeld: Bearbeitung von AP2.

- **01. April 2019:** Einstellung von Herrn Timo Dobler (KIT). Primäres Tätigkeitsfeld: Bearbeitung von AP1, AP3, AP4 und AP5.
- **01. Mai 2019:** *Offizieller Projektstart.*
- **21. Mai 2019:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT, KIT sowie der DECHEMA und dem Projektträger Jülich.
- **27. Mai 2019:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS und dem KIT. Bilateraler Austausch zur apparativen Umsetzung von Labor- und Pilotanlage.
- **18. Juni 2019:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **19. Juni 2019:** *Arbeitstreffen in Karlsruhe.* Teilnahme von BHS, Clariant sowie TUDO-AD und dem KIT. Festlegung von Anforderungen und Definition des Lastenhefts für Labor- und Pilotanlage.
- **11. Juli 2019:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **07. August 2019:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **23. September 2019:** *Kick-Off in Karlsruhe.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT, KIT, DECHEMA und dem PtJ. Diskussion der Arbeitspakete und Meilensteine des Vorhabens.



Abbildung 46: Kick-Off in Karlsruhe. oben (v.l.n.r.): M. Gahr (PtJ), G. Schembecker (TUDO-APT), M. Schäfer (BHS), H. Nirschl (KIT), L. Kaiser (TUDO-AD), A. Möller (DECHEMA), N. Kockmann (TUDO-AD), Mitte (v.l.n.r.): A. Henkel (BHS), G. Handl (DECHEMA), C. Zang (HiTec Zang), B. Hille (SONOTEC), J. Bruderreck (TUDO-APT), unten (v.l.n.r.): T. Dobler (KIT), C. Dreiser (Clariant).

- **25. Oktober 2019:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, SONOTEC, TUDO-AD und dem KIT. Abstimmung über geeignete Sensorik.
- **29. Oktober 2019:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD und dem KIT.
- **31. Oktober 2019:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von Clariant, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT. Definition Stoffsysteme.
- **13. November 2019:** *Arbeitstreffen in Dortmund.* Teilnahme von HiTec Zang sowie von TUDO-AD und TUDO-APT. Austausch bezüglich MTP und Anlagensteuerung.

- **28. November 2019:** *ENPRO2.0-Doktorandenworkshop in Darmstadt.* Teilnahme von Frau Bruderreck (TUDO-APT), Herrn Kaiser (TUDO-AD) und Herrn Dobler. Vernetzung der Vorhaben und Identifikation von Schnittstellen.
- **04. Dezember 2019:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **28. Januar 2020:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **30. - 31. Januar 2020:** *Arbeitstreffen in Sonthofen.* Teilnahme von BHS, TUDO-AD und dem KIT. Definition der Randbedingungen für konstruktive Umsetzung der Pilotanlage.
- **13. Februar 2020:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von Clariant, TUDO-AD und dem KIT. Abstimmung bezüglich Stoffsystem.
- **10. März 2020:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **13. März 2020:** *ENPRO2.0-Doktorandenworkshop in Frankfurt.* Teilnahme von Herr Dobler (KIT). Vernetzung der ENPRO2.0-Vorhaben.
- **25. März 2020:** *Projekttreffen.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT. Vorstellung der bisherigen Resultate und Definition der Erwartungen an die Projektpartner.
- **27. April 2020:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **13. Mai 2020:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von Clariant, TUDO-AD und dem KIT. Besprechung der weiteren Vorgehensweise.
- **15. Mai 2020:** Herr Kaiser (TUDO-AD) verlässt das Forschungsvorhaben VoPa.
- **18. Mai 2020:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von TUDO-APT und dem KIT. Versuchsplanung für die Masterarbeit von Mario Hermes (TUDO-APT).
- **02. Juni 2020:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **04. Juni 2020:** *Telefonkonferenz.* Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **09. Juni 2020:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS und HiTec Zang. Abstimmung bezüglich Automatisierungs- und Steuerungskonzepts der Pilotanlage.
- **18. Juni 2020:** *Telefonkonferenz.* Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **01. Juli 2020:** Einstellung von Herrn Stefan Höving (TUDO-AD). Das primäre Tätigkeitsfeld: Bearbeitung von AP2.
- **07. Juli 2020:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, SONOTEC, TUDO-AD und TUDO-APT.
- **09. Juli 2020:** *Telefonkonferenz.* Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **23. Juli 2020:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von TUDO-APT und dem KIT. Besprechung praktische Versuche von Mario Hermes (TUDO-APT).
- **30. Juli 2020:** *Telefonkonferenz.* Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.

- **24. August 2020: Telefonkonferenz.** Teilnahme von Aixcape, Clariant und dem KIT. Besprechung projektübergreifende Kollaboration zwischen ModuLA und VoPa.
- **25. August 2020: Monatliche Telefonkonferenz.** Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **25. August 2020: Telefonkonferenz.** Teilnahme von TUDO-APT und dem KIT. Besprechung praktische Versuche von Mario Hermes (TUDO-APT).
- **31. August - 01. September 2020. Arbeitstreffen in Karlsruhe.** Teilnahme von TUDO-APT und dem KIT. Durchführung von Validierungsversuchen.
- **03. September 2020: Telefonkonferenz.** Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **17. September 2020: Projekttreffen.** Teilnahme von DECHEMA, BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT. Vorstellung der bisherigen Resultate und Definition der Erwartungen an die Projektpartner.
- **18. September 2020: Telefonkonferenz.** Teilnahme von TUDO-AD, TUDO-APT, RUB und dem KIT. Austausch über eine projektübergreifende Zusammenarbeit zwischen SkamPi und VoPa.
- **25. September 2020: Telefonkonferenz.** Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **13. Oktober 2020: Monatliche Telefonkonferenz.** Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC TUDO-AD und TUDO-APT.
- **15. Oktober 2020: Telefonkonferenz.** Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **20. - 21. Oktober 2020: Webkonferenz.** Teilnahme von HiTec Zang und dem KIT. Softwareschulung und virtuelle Erstinbetriebnahme der Anlagensteuerung.
- **29. Oktober 2020: Telefonkonferenz.** Teilnahme von Aixcape, Clariant und dem KIT. Abstimmung bezüglich projektübergreifender Kollaboration zwischen ModuLA und VoPa.
- **10. November 2020: Monatliche Telefonkonferenz.** Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **11. November 2020: Telefonkonferenz.** Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **15. Dezember 2020: Monatliche Telefonkonferenz.** Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **15. Dezember 2020: Telefonkonferenz.** Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **26. Januar 2021: Monatliche Telefonkonferenz.** Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **02. Februar 2021: Telefonkonferenz.** Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **17. Februar 2021: Telefonkonferenz.** Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC und dem KIT. Abstimmung Inbetriebnahme der Pilotanlage.
- **23. Februar 2021: Telefonkonferenz.** Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **23. Februar 2021: Monatliche Telefonkonferenz.** Teilnahme von BHS, Clariant, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **23. März 2021: Projekttreffen.** Teilnahme von DECHEMA, BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT. Vorstellung der bisherigen Resultate und Definition der Erwartungen an die Projektpartner.

- **29. März 2021:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von Aixcape, Clariant und dem KIT. Abstimmung projektübergreifende Kollaboration zwischen ModuLA und VoPa.
- **06. April 2021:** *Telefonkonferenz.* Vernetzung der ENPRO-Doktoranden.
- **21. April 2021:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **27. - 28. April 2021:** *Webkonferenz 5.ENPRO-Tag.* Vorstellung und Diskussion der bisherigen Projektergebnisse durch Herrn Dobler (KIT).
- **04. Mai 2021:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang und dem KIT. Vorbereitung Anlieferung Pilotanlage.
- **26. Mai 2021:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, SONOTEC, TUDO-AD und der TUDO-APT.
- **08. Juni 2021:** *Webkonferenz.* Teilnahme von DECHEMA, Clariant und dem KIT. Diskussion projektbezogenes Energieeinsparpotential.
- **29. Juni 2021:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **03. August 2021:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **29. September 2021:** *Projekttreffen.* Teilnahme von DECHEMA, Projektträger Jülich, BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT. Vorstellung der bisherigen Resultate und Definition der Erwartungen an die Projektpartner.
- **11. Oktober 2021:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von Aixcape und dem KIT. Abstimmung bezüglich einer projektübergreifenden Kollaboration zwischen ModuLA und VoPa.
- **27. - 29. Oktober 2021:** *Arbeitstreffen in Frankfurt.* Teilnahme von Clariant, BHS und HiTec Zang. Aufbau der Pilotanlage.
- **05. November 2021:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von Clariant, TUDO-APT, TUDO-AD und dem KIT. Abstimmung zu Katalysator-Stoffsystem.
- **09. November 2021:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **07. Dezember 2021:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **07. - 08. Dezember 2021:** *Arbeitstreffen in Frankfurt.* Teilnahme von Clariant, BHS und HiTec Zang. Automatisierung und Erstinbetriebnahme der Pilotanlage.
- **11. Januar 2022:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **25. Januar 2022:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von Clariant, TUDO-AD und dem KIT. Besprechung Messkampagne.
- **08. Februar 2022:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **04. März 2022:** *Arbeitstreffen in Frankfurt/Main.* Teilnahme von Clariant und dem KIT. Laborbegehung und finale Abstimmung zur Inbetriebnahme der Pilotanlage.

- **15. März 2022:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **21. März 2022:** *Telefonkonferenz.* Teilnahme von Clariant, TUDO-AD und dem KIT. Versuchsplanung Messkampagne.
- **28. März – 01. April 2022:** *Messkampagne in Frankfurt/Main.* Teilnahme von Clariant, TUDO-AD und dem KIT. Inbetriebnahme der Pilotanlage.
- **30. März 2022:** *Projekttreffen.* Teilnahme von DECHEMA, Projektträger Jülich, BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT. Vorstellung der bisherigen Resultate, virtuelle Laborführung und Definition der Erwartungen an die Projektpartner.
- **12. Mai 2022:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **14. Juni 2022:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **20. Juni 2022:** *ENPRO-Tag in Frankfurt/Main.* Vorstellung und Diskussion der bisherigen Projektergebnisse durch Herrn Dobler (KIT).
- **16. August 2022:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **25. Oktober 2022:** *Monatliche Telefonkonferenz.* Teilnahme von BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT.
- **07. Dezember 2022:** *Abschlusstreffen in Karlsruhe.* Teilnahme von DECHEMA, Projektträger Jülich, BHS, Clariant, HiTec Zang, SONOTEC, TUDO-AD, TUDO-APT und dem KIT. Vorstellung der Projektergebnisse.



Abbildung 47: Abschlusstreffen in Karlsruhe. Von links: G. Handl (DECHEMA), C. Dreiser (Clariant), M. Hörne (HiTec Zang), K. Wohlgemuth (TUDO-APT), K. Schiffer (Clariant), S. Höving (TUDO-AD), T. Dobler (KIT), H. Nirschl (KIT), N. Kockmann (TUDO-AD).

- **31. Dezember 2022:** *Offizielles Projektende.*

2.4 Verwertbarkeit der Ergebnisse

Unternehmen

Neben den Demonstrationsversuchen mit dem Modellsystem Saccharose führte der Projektpartner *Clariant* erfolgreich Experimente mit einem industriellen Stoffsystem durch. Selbige zeigten, dass sich die im industriellen Umfeld in Betrieb genommene Pilotanlage zur Fällung und anschließenden Aufarbeitung eignet. Hieraus resultiert nicht nur für den Anwender *Clariant*, sondern auch für alle anderen Unternehmen ein enormes Marktpotential.

- *Clariant*: Der erfolgreiche Proof-of-Concept eröffnet dem Unternehmen alternative Herstellungsrouten. Bisher im Batch und auf mehreren Einzelanlagen durchgeführte Prozesse könnten längerfristig durch das quasi-kontinuierliche, integrierte Apparatekonzept abgelöst werden.
- *BHS*: Eine Erweiterung des Produktportfolios und die Erschließung des Geschäftsfelds der kontinuierlichen Kristallisation ist aufgrund des an einen klassischen Bandfilter angelehnten Apparatekonzepts kostengünstig, zeitnah und einfach umsetzbar.
- *HiTec Zang*: Die generierten Erfahrungen und Ergebnisse demonstrieren die hohe Flexibilität, die einfache Handhabung sowie das breite Einsatzspektrum des vom Projektpartner hergestellten Steuerungsequipment. Zudem resultiert aus dem Verbundvorhaben eine Schnittstelle zwischen Matlab und Labvision, welche die Kommunikation mit den bereits auf dem Markt etablierten Steuerungsprogrammen signifikant erleichtert und zu einem internationalen Wettbewerbsvorteil führt.
- *SONOTEC*: Die durchgeführten Versuche weisen die grundsätzliche Funktionalität der im Projekt entwickelten Messsensorik nach. Durch weitere Optimierung ist eine Ausdehnung des Produktportfolios und die Erschließung bisher kaum oder nicht bedienter Märkte (u.a. Prozessüberwachung bei der Kristallisation) denkbar.

Universitäre Projektpartner

Dem Verbundvorhaben entstammen zwei vollfunktionsfähige Laboranlagen, welche wiederum in der Hochschullehre und -ausbildung Verwendung fanden und auch in Zukunft finden werden. Zusätzlich zu den apparativen Umsetzungen entstand im Rahmen des Projektes ein Modellansatz, welcher in der Lage ist, den Gesamtprozess vereinfacht abzubilden. Selbiger erhöht das Prozessverständnis und ist in der Lage die Kühlungskristallisation von gerührten und ungerührten Systemen sowie die Filtrations- und Trocknungszeit vorauszusagen. Der Ansatz lässt sich beliebig durch Literaturdaten erweitern und ist somit durch einen vergleichsweise geringen Aufwand auch auf bisher nicht untersuchte Stoffsysteme und andere Anwendungsfälle (z.B. Rührkesselapparate) übertragbar.

Durch die Vorstellung der Projektergebnisse auf zahlreichen nationalen und internationalen Fachkonferenzen resultierte ein intensiver Austausch zwischen Industrie und Universität. Neben dem Aufbau großer Netzwerke war es dadurch möglich, die Akzeptanz für die Themenfelder Modularisierung und integrierte Anlagen signifikant und nachhaltig zu steigern.

2.5 Ergebnisse von dritter Stelle

Die kontinuierliche Kristallisation ist Gegenstand weltweiter Forschungsaktivitäten. Ein besonderes Interesse erfährt dabei der pharmazeutische Bereich, weswegen in diesem Feld eine Vielzahl von peer-reviewed Artikeln vorhanden ist. Anzuführen sind dabei die Publikationen von Wang et al. [35], Wood et al. [9], Zhang et al. [8], Cote et al. [6] und Orehek et al. [7].

Auch die Themengebiete Modularisierung und Automatisierung gewannen in den vergangenen Jahren immer mehr an Bedeutung. Als ein Resultat veröffentlichte der temporäre Arbeitskreis „Modulare Anlagen“ im Jahr 2017 das White Paper „Modulare Anlagen – Status Quo und zukünftige Trends“ [36]. Darüber hinaus erfolgten in enger Zusammenarbeit zwischen Industrie und Universität zahlreiche Normungsaktivitäten. An dieser Stelle sind u.a. die VDI-Richtlinien 2776 „Verfahrenstechnische Anlagen - Modulare Anlagen - Grundlagen und Planung modularer Anlagen“ [34] und 2658 „Automatisierungstechnisches Engineering modularer Anlagen in der Prozessindustrie - Allgemeines Konzept und Schnittstellen“ [37] zu nennen. Zusätzlich dazu stand die Orchestrierung von modularen Anlagen in Fokus des ENPRO2.0-Vorhabens ORCA (http://enpro-initiative.de/ENPRO+2_0/ORCA.html).

Neben den bereits diskutierten Punkten findet derzeit auch im Bereich des integrierten Apparatebaus Forschungsarbeit statt. Anzuführen ist hier der von Steenweg et al. beschriebene und patentierte Vakuumschraubenfilter [20,38], der eine kombinierte Waschung und Trocknung von Kristallsuspensionen ermöglicht.

2.6 Veröffentlichungen, wissenschaftliche Vorträge und studentische Abschlussarbeiten

2.6.1 Publikationen

Aus dem VoPa-Projekt sind in peer-reviewed Fachzeitschriften folgende Artikel erschienen bzw. eingereicht:

- T. Dobler, S. Buchheiser, M. Gleiß, H. Nirschl (2021). Development and Commissioning of a Small-Scale, Modular and Integrated Plant for the Quasi-Continuous Production of Crystalline Particles. *Processes*, 9(4), 663.

- T. Dobler, B. Radel, M. Gleiß, H. Nirschl (2021). Quasi-Continuous Production and Separation of Lysozyme Crystals on an Integrated Laboratory Plant. *Crystals*, 11(6), 713.
- S. Höving, B. Oldach, N. Kockmann (2022). Cooling Crystallization with Complex Temperature Profiles on a Quasi-Continuous and Modular Plant. *Processes*, 10(6), 1047.
- J. Sonnenschein, M. Hermes, S. Höving, N. Kockmann, K. Wohlgemuth (2022). Population balance modeling of unstirred cooling crystallization on an integrated belt filter. *Computers & Chemical Engineering*, 167, 108024.
- S. Höving, P. Bolien, P. Siebers, N. Kockmann (2023). Simplified Approach to Characterize the Cooling Crystallization in a Modular Mini-Plant. *Crystals*.
- S. Höving, L. Neuendorf, T. Betting, N. Kockmann (2023). Determination of Particle Size Distributions of Bulk Samples using Micro-Computed Tomography and Artificial Intelligence. *Materials*, submitted.
- T. Dobler, S. Höving, C. Dreiser, M. Gleiß, M. Gröschel, A. Henkel, M. Hörne, M. Schäfer, J. Sonnenschein, G. Wiese, K. Wohlgemuth, N. Kockmann, H. Nirschl (2023). From Lab to Pilot Scale: Commissioning of an Integrated Device for the Generation of Crystals. *Chemical Engineering & Technology*, submitted.

2.6.2 Wissenschaftliche Vorträge und Poster

Die während des Forschungsvorhabens generierten Ergebnisse wurden auf zahlreichen nationalen und internationalen Fachkonferenzen präsentiert und sind der nachfolgenden Auflistung zu entnehmen.

Vorträge auf nationalen und internationalen Konferenzen:

- T. Dobler, H. Nirschl. *Proof-of-concept of a newly developed device for the coupled generation and separation of crystalline particles*. Filtech, 22.-24. Oktober 2019, Köln.
- T. Dobler, H. Nirschl. *Quasi-kontinuierliche Partikelsynthese und -abtrennung auf einem integrierten, modular aufgebauten Laborfilter*. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgemeinschaft Prozess-, Apparate- und Anlagentechnik, 09. - 10. November 2020, Online-Konferenz.
- T. Dobler, H. Nirschl. *Quasi-kontinuierliche Herstellung von kristallinen Systemen auf einem integrierten Laborfilter*. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppen Mechanische Flüssigkeitsabtrennung, Zerkleinern und Klassieren sowie Agglomerations- und Schüttguttechnik, 15. - 16. März 2021, Online-Konferenz.
- J. Sonnenschein, M. Hermes, K. Wohlgemuth. *Simulating the influence of material-specific parameters on the operation of a quasi-continuous integrated belt filter*. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppe Kristallisation, 18. - 19. März 2021, Online-Konferenz.
- J. Sonnenschein, M. Hermes, K. Wohlgemuth. *Model-based target-size oriented operation of an integrated belt filter*. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppe Prozess-, Apparate- und Anlagentechnik, 22. - 23. November 2021, Online-Konferenz.

- S. Höving, B. Oldach, N. Kockmann. *Quasi-continuous cooling crystallization on a modular belt filter apparatus*. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppe Prozess-, Apparate- und Anlagentechnik, 22. - 23. November 2021, Online-Konferenz.
- T. Dobler, M. Gleiß, H. Nirschl. *Development and commissioning of a modular and integrated apparatus for the quasi-continuous production of crystalline particles*. AIChE Annual Meeting 2021, 7. - 19. November 2021, Boston, USA.
- T. Dobler, M. Gleiß, H. Nirschl. *Quasi-kontinuierliche Herstellung und Abtrennung von Lysozymkristallen auf einer integrierten Laboranlage*. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppen Mehrphasenströmungen, Mechanische Flüssigkeitsabtrennung sowie Zerkleinern und Klassieren, 21. - 22. Februar 2022, Online-Konferenz.
- T. Dobler, M. Gleiß, H. Nirschl. *Production and Separation of Temperature-Sensitive Crystals on an Integrated. Quasi-Continuous Laboratory Plant*, FILTECH 2022, 8. - 10. März 2022, Köln.
- S. Höving, B. Oldach, N. Kockmann. *Characterization of the Cooling Crystallization Step on a Quasi-Continuous and Modular Belt Filter Apparatus*. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppe Kristallisation, 16.-18. März 2022, Dortmund.
- S. Höving, B. Oldach, P. Siebers, N. Kockmann. *Modular and open source optical sensors for chemical processes*.ACHEMA 2022, 22.-26. August 2022, Frankfurt / Main.
- T. Dobler, B. Radel, M. Gleiß, H. Nirschl. *Filter Belt Crystallizer - A Concept for Modular, Integrated and Quasi-Continuous Production and Separation of Crystalline Systems*. 13th World Filtration Congress, 05. – 09. Oktober 2022, San Diego, USA.
- T. Dobler, S. Höving, M. Gleiß, N. Kockmann H. Nirschl. *Entwicklung eines integrierten Anlagenkonzepts zur Herstellung und Abtrennung von Kristallen – Von der ersten Idee bis zum industriellen Maßstab*. Jahrestreffen Prozess-, Apparate- und Anlagentechnik (PAAT), 21. - 22. November 2022, Frankfurt/Main.

Poster auf nationalen und internationalen Konferenzen:

- T. Dobler, H. Nirschl. *Entwicklung eines neuen Apparatekonzepts zur integrierten Partikelsynthese und –abtrennung*. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgemeinschaften "Prozess-, Apparate- und Anlagentechnik", 04.-05. November 2019, Dortmund.
- T. Dobler, H. Nirschl. *Inbetriebnahme einer modularen Anlage zur integrierten Partikelsynthese und –abtrennung*. 10. ProcessNet-Jahrestagung und 34. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen 2020, 21.09. - 24.09.2020, Online-Konferenz.
- S. Höving, N. Kockmann. *Temperature control for cooling crystallization on a quasi-continuous filter belt crystallizer*. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppe Kristallisation, 18. – 19. März 2021, Online-Konferenz.
- T. Dobler, M. Gleiß, H. Nirschl. *Quasi-Continuous Production of Defined Crystals on an Integrated Belt Filter*. 13th ECCE and 6th ECAB, 20. - 23. September 2021, Online-Konferenz.

- S. Höving, B. Oldach, N. Kockmann. *Quasi-continuous cooling crystallization on a novel belt filter apparatus*. Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppe Prozess-, Apparate- und Anlagentechnik, 22. - 23. November 2021, Online-Konferenz.
- T. Dobler, M. Gleiß, H. Nirschl. *Quasi-Continuous Concept for the Integrated Production and Separation of Crystals – From the Initial Idea to Industrial Scale*. (Bio)Process Engineering A Key to Sustainable Development, 12. - 15. September 2022, Aachen.
- S. Höving, P. Bolien, N. Kockmann. *Validation of a single temperature module to describe the entire cooling crystallization on a filter belt crystallizer*. (Bio)Process Engineering A Key to Sustainable Development, 12. - 15. September 2022, Aachen.
- T. Dobler, B. Radel, M. Gleiß, H. Nirschl. *Integrated Preparation and Separation of Temperature-Sensitive Crystals on a Quasi-Continuous Laboratory Filter*. 13th World Filtration Congress, 05. – 09. Oktober 2022, San Diego, USA.
- S. Höving, M. Peters, N. Kockmann. *Characterization of the Filtration and Drying Step on a Quasi-Continuous and Modular Filter Belt Apparatus*. Jahrestreffen Prozess-, Apparate- und Anlagentechnik (PAAT), 21. - 22. November 2022, Frankfurt/Main.

2.6.3 Studentische Abschlussarbeiten

Im Rahmen des Verbundprojekts erfolgte die Qualifizierung der im Nachgang aufgeführten Studierenden. Hierbei gilt das Format: *Art der Arbeit, Name der qualifizierten Person, Titel der Arbeit, betreuende Institution, Datum der Abgabe*.

- Masterarbeit, Pia Graf, Untersuchung einer quasi-kontinuierlichen Kristallisation auf einem integrierten Band-Kristallisator bei simultaner Apparateentwicklung, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 31.10.2019.
- Bachelorarbeit, Felix Lehner, Ausarbeitung eines Konzepts für die kontinuierliche Kuchenabnahme von einem integrierten Bandkristallisator, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 27.02.2020.
- Bachelorarbeit, Sabrina Stahlberger, Charakterisierung der Fest-Flüssig-Trennung und der Trocknung bei der quasi-kontinuierlichen Partikelerzeugung auf einem integrierten Bandkristallisator, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 20.05.2020.
- Masterarbeit, Lars Rinn, Konstruktion und Inbetriebnahme einer Bandwäscheeinheit auf einem integrierten Bandkristallisator, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 30.06.2020.
- Bachelorarbeit, Philipp Strack, Inbetriebnahme und Charakterisierung einer Vorrichtung zur Filterkuchenabnahme von einem integrierten Bandkristallisator, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 23.07.2020.

- Bachelorarbeit, Sinan Demir, Weiterentwicklung und Charakterisierung einer Vorrichtung zur Filterkuchenwäsche sowie experimentelle Untersuchung des Einflusses der Geometrie der Stützstruktur bei der Fest-Flüssig-Trennung, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 29.01.2021.
- Masterarbeit, Simon Buchheiser, Experimentelle Untersuchung des Kristallisationsvorgangs auf einem integrierten Bandkristallisator, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 15.04.2021.
- Masterarbeit, Karoline Kozubski, Characterization of an industrial material system for the process transfer on a new type of modular and continuous belt apparatus, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 31.03.2021.
- Masterarbeit, Hendrik Preis, Inbetriebnahme und Charakterisierung von innovativer Ultraschallmesstechnik zur Ermittlung von Prozess- und Partikeleigenschaften, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 15.07.2021.
- Bachelorarbeit, Gimena Rojas Garcia, Experimental Investigation of the Crystallization Process of Ascorbic Acid on an Integrated Laboratory Plant, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 13.12.2021.
- Bachelorarbeit, Leonhard Soukup, Experimentelle Untersuchung der Fällungskristallisation auf einer integrierten Laboranlage, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 19.11.2021.
- Bachelorarbeit, Dogukan Besim, Experimentelle Untersuchung des Einflusses verschiedener Prozessparameter auf die Partikeleigenschaften bei der Fällung eines industriellen Stoffsystems, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 12.01.2022.
- Bachelorarbeit, Christian Geier, Quasi-kontinuierliche Herstellung und Abtrennung von isometrischen Lysozymkristallen auf einer integrierten Laboranlage, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 14.03.2022.
- Masterarbeit, Peter Schelzig, Charakterisierung und Optimierung der Fest-Flüssig-Trennung und Trocknung auf einem integrierten Laborbandfilter, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 25.04.2022.
- Bachelorarbeit, Mika Knochenhauer, Charakterisierung einer 3D-gedruckten Stützstruktur und Aufnahme von Trocknungskurven bei der quasi-kontinuierlichen Partikelherstellung auf einem integrierten Bandkristallisator, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 19.08.2022.
- Bachelorarbeit, Michael Gablitschko, Inbetriebnahme und Charakterisierung einer Rührereinheit für die quasi-kontinuierliche Herstellung von kristallinen Stoffsystemen auf einem integrierten Laborbandfilter, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik (KIT), Abgabe: 10.01.2023.
- Bachelorarbeit, Marcel Kurz, Planung und Konstruktion eines kontinuierlichen Bandkristallisators im Labormaßstab, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 07.10.2019.

- Masterarbeit, Brunna Hartmann, Precipitation - concept development and implementation on a belt crystallizer, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 10.06.2020.
- Masterarbeit, Kira Tita, Development and characterization of a modular belt crystallizer for cooling crystallization, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 11.08.2020.
- Bachelorarbeit, Hauke Rohde, Entwicklung und Regelung eines Temperiermoduls für die kontinuierliche Kristallisation auf einem Filterband-Kristallisator, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 10.11.2020.
- Masterarbeit, Birte Nierhauve, Continuous Precipitation of Cu/ZnO on a Modular Filter Belt Crystallizer, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 26.02.2021.
- Masterarbeit, Bastian Oldach, Influences of Temperature Profiles on the continuous crystallization of Sucrose on a filter belt crystallizer, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 21.09.2021.
- Masterarbeit, Burak Acvi, Entwicklung eines Moduls für eine quasi-kontinuierliche Cu-/Zn-Fällungsreaktion auf einem Filterbandkristallisator, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 27.09.2021.
- Bachelorarbeit, Paul Siebers, Characterization of the tempering module of a quasi-continuous filter belt crystallizer using open source components for L-Alanine, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 16.11.2021.
- Bachelorarbeit, Maximilian Kattner, Investigation of the Suspension Behavior in a Rectangular Crystallization Container, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 17.02.2022.
- Bachelorarbeit, Anna Frischauf, Untersuchung der Effekte von oszillierenden Temperaturprofilen auf die Kühlungskristallisation von Saccharose, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 11.02.2022.
- Bachelorarbeit, Phil Bolien, Validierung eines Temperaturmoduls zur Abbildung eines Kühlungskristallisationsprozesses auf einem Bandfilterkristallisator, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 28.04.2022.
- Masterarbeit, Timo Betting, KI-basierte Bestimmung der Kristallgrößenverteilung mittels Mikrocomputertomographie, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 09.05.2022.
- Bachelorarbeit, Tobias Lindemann, Untersuchung des Suspensionsverhaltens einer viskosen Suspension in einem rechteckigen, gerührten Behälter mittels CFD-Simulationen, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 03.08.2022.
- Bachelorarbeit, Maximilian Peters, Entwicklung und Charakterisierung des Filtrations- und Trocknungsmoduls für einen Filterband-Kristallisator, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 07.09.2022.

- Bachelorarbeit, Hendrik Lapainis, Integration und Charakterisierung der Filterkuchenwäsche auf einem Filterband-Kristallisator, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), Abgabe: 30.01.2023.
- Masterarbeit, Jonas Tilly, Investigation of optical measurement techniques for the automation of cooling crystallization, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), voraussichtliche Abgabe: 15.06.2023.
- Masterarbeit, Fabian Henke, Methodenentwicklung zur Beschleunigung von Produktwechseln auf einem Filterband-Kristallisator, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), voraussichtliche Abgabe: 15.05.2023.
- Masterarbeit, Thomas Schmidt, Kontinuierliche und integrierte Produktion von kristallinem und trockenem Wertprodukt auf einem Apparat, Fakultät BCI Arbeitsgruppe Apparatedesign (TU Dortmund), voraussichtliche Abgabe: 15.05.2023.
- Bachelorarbeit, Timo Betting, Ausbeutemaximierung im Kristallisationsmodell eines kontinuierlichen Bandfilters, Fakultät BCI Lehrstuhl für Anlagen- und Prozesstechnik (TU Dortmund), Abgabe: 25.02.2020.
- Bachelorarbeit, Espen Fritschka, Restfeuchteminimierung im Filtrations- und Trocknungsmodell eines kontinuierlichen Bandfilters, Fakultät BCI Lehrstuhl für Anlagen- und Prozesstechnik (TU Dortmund), Abgabe: 16.04.2020.
- Masterarbeit, Mario Hermes, Simulating the influence of material specific parameters on the operation of an integrated belt filter, Fakultät BCI Lehrstuhl für Anlagen- und Prozesstechnik (TU Dortmund), Abgabe: 15.10.2020.
- Masterarbeit, Hamza, Process modeling and economic assessment of an integrated belt filter for target value-optimized operation, Fakultät BCI Lehrstuhl für Anlagen- und Prozesstechnik (TU Dortmund), Abgabe: 26.04.2022.

3 Literaturverzeichnis

- [1] T. Dobler, S. Buchheiser, M. Gleiß, H. Nirschl, Development and Commissioning of a Small-Scale, Modular and Integrated Plant for the Quasi-Continuous Production of Crystalline Particles, *Processes* 9 (2021) 663. <https://doi.org/10.3390/pr9040663>.
- [2] T. Bieringer, S. Buchholz, N. Kockmann, Future Production Concepts in the Chemical Industry: Modular - Small-Scale - Continuous, *Chem. Eng. Technol.* 36 (2013) 900–910. <https://doi.org/10.1002/ceat.201200631>.
- [3] S. Lier, D. Wörsdörfer, M. Grünwald, Wandlungsfähige Produktionskonzepte: Flexibel, Mobil, Dezentral, Modular, Beschleunigt, *Chemie Ingenieur Technik* 87 (2015) 1147–1158. <https://doi.org/10.1002/cite.201400191>.
- [4] A. Mersmann, *Crystallization Technology Handbook*, Marcel Dekker Inc, Hoboken, 2001.
- [5] S.Y. Wong, A.P. Tatusko, B.L. Trout, A.S. Myerson, Development of Continuous Crystallization Processes Using a Single-Stage Mixed-Suspension, Mixed-Product Removal Crystallizer with Recycle, *Crystal Growth & Design* 12 (2012) 5701–5707. <https://doi.org/10.1021/cg301221q>.
- [6] A. Cote, D. Erdemir, K.P. Girard, D.A. Green, M.A. Lovette, E. Sirota, N.K. Nere, Perspectives on the Current State, Challenges, and Opportunities in Pharmaceutical Crystallization Process Development, *Crystal Growth & Design* 20 (2020) 7568–7581. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00847>.
- [7] J. Orehek, D. Teslić, B. Likozar, Continuous Crystallization Processes in Pharmaceutical Manufacturing: A Review, *Organic Process Research & Development* 25 (2021) 16–42. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00398>.
- [8] D. Zhang, S. Xu, S. Du, J. Wang, J. Gong, Progress of Pharmaceutical Continuous Crystallization, *Engineering* 3 (2017) 354–364. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.03.023>.
- [9] B. Wood, K.P. Girard, C.S. Polster, D.M. Croker, Progress to Date in the Design and Operation of Continuous Crystallization Processes for Pharmaceutical Applications, *Organic Process Research & Development* 23 (2019) 122–144. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00319>.
- [10] C. Hu, C.J. Testa, S.C. Born, W. Wu, K. Shvedova, R. Sayin, B.S. Halkude, F. Casati, A. Ramnath, P. Hermant, B. Takizawa, T.F. O'Connor, X. Yang, S. Ramanujam, S. Mascia, E-factor analysis of a pilot plant for end-to-end integrated continuous manufacturing (ICM) of pharmaceuticals, *Green Chem* 22 (2020) 4350–4356. <https://doi.org/10.1039/D0>.
- [11] C.J. Testa, K. Shvedova, C. Hu, W. Wu, S.C. Born, B. Takizawa, S. Mascia, Heterogeneous Crystallization as a Process Intensification Technology in an Integrated Continuous Manufacturing Process for Pharmaceuticals, *Organic Process Research & Development* 25 (2021) 225–238. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00468>.
- [12] A. Domokos, B. Nagy, B. Szilágyi, G. Marosi, Z.K. Nagy, Integrated Continuous Pharmaceutical Technologies--A Review, *Organic Process Research & Development* 25 (2021) 721–739. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00504>.
- [13] A. Eren, F. Civati, W. Ma, J.C. Gamekkanda, A.S. Myerson, Continuous crystallization and its potential use in drug substance Manufacture: A review, *J. Cryst. Growth* 601 (2023) 126958. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgr.2022.126958>.
- [14] J. Chen, B. Sarma, J.M.B. Evans, A.S. Myerson, Pharmaceutical Crystallization, *Crystal Growth & Design* 11 (2011) 887–895. <https://doi.org/10.1021/cg101556s>.

- [15] G. Hofmann, Kristallisation in der industriellen Praxis, first. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [16] S.L. Lee, T.F. O'Connor, X. Yang, C.N. Cruz, S. Chatterjee, R.D. Madurawe, C.M.V. Moore, L.X. Yu, J. Woodcock, Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production, *Journal of Pharmaceutical Innovation* 10 (2015) 191–199. <https://doi.org/10.1007/s12247-015-9215-8>.
- [17] A.S. Myerson, *Handbook of industrial crystallization*, secondnd ed., Butterworth-Heinemann, Boston, 2002.
- [18] A.C. Kufner, A. Krummnow, A. Danzer, K. Wohlgemuth, Strategy for Fast Decision on Material System Suitability for Continuous Crystallization Inside a Slug Flow Crystallizer, *Micromachines* 13 (2022). <https://doi.org/10.3390/mi13101795>.
- [19] M. Schmalenberg, S. Kreis, L.K. Weick, C. Haas, F. Sallamon, N. Kockmann, Continuous Cooling Crystallization in a Coiled Flow Inverter Crystallizer Technology--Design, Characterization, and Hurdles, *Processes* 9 (2021) 1537. <https://doi.org/10.3390/pr9091537>.
- [20] C. Steenweg, A.I. Seifert, N. Böttger, K. Wohlgemuth, Process Intensification Enabling Continuous Manufacturing Processes Using Modular Continuous Vacuum Screw Filter, *Organic Process Research & Development* 25 (2021) 2525–2536. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.1c00294>.
- [21] M. Termühlen, M.M. Etmanski, I. Kryschewski, A.C. Kufner, G. Schembecker, K. Wohlgemuth, Continuous slug flow crystallization: Impact of design and operating parameters on product quality, *Chemical Engineering Research and Design* 170 (2021) 290–303. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2021.04.006>.
- [22] D. Acevedo, R. Peña, Y. Yang, A. Barton, P. Firth, Z.K. Nagy, Evaluation of mixed suspension mixed product removal crystallization processes coupled with a continuous filtration system, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 108 (2016) 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2016.08.006>.
- [23] Y.C. Liu, A. Domokos, S. Coleman, P. Firth, Z.K. Nagy, Development of Continuous Filtration in a Novel Continuous Filtration Carousel Integrated with Continuous Crystallization, *Organic Process Research & Development* 23 (2019) 2655–2665. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00342>.
- [24] S. Ottoboni, C.J. Price, C. Steven, E. Meehan, A. Barton, P. Firth, A. Mitchell, F. Tahir, Development of a Novel Continuous Filtration Unit for Pharmaceutical Process Development and Manufacturing, *J. Pharm. Sci.* 108 (2019) 372–381. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.07.005>.
- [25] L. Hohmann, L. Löbnitz, C. Menke, B. Santhirakumaran, P. Stier, F. Stenger, F. Dufour, G. Wiese, S. zur Horst-Meyer, B. Kusserow, W. Zang, H. Nirschl, N. Kockmann, Continuous Downstream Processing of Amino Acids in a Modular Miniplant, *Chem. Eng. Technol.* 41 (2018) 1152–1164. <https://doi.org/10.1002/ceat.201700657>.
- [26] C. Steenweg, A.I. Seifert, G. Schembecker, K. Wohlgemuth, Characterization of a Modular Continuous Vacuum Screw Filter for Small-Scale Solid-Liquid Separation of Suspensions, *Organic Process Research & Development* 25 (2021) 926–940. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00550>.
- [27] C. Steenweg, A.C. Kufner, J. Habicht, K. Wohlgemuth, Towards Continuous Primary Manufacturing Processes--Particle Design through Combined Crystallization and Particle Isolation, *Processes* 9 (2021) 2187. <https://doi.org/10.3390/pr9122187>.
- [28] M. Baldea, T.F. Edgar, B.L. Stanley, A.A. Kiss, Modular manufacturing processes: Status, challenges, and opportunities, *AIChE J.* 63 (2017) 4262–4272. <https://doi.org/10.1002/aic.15872>.

- [29] S. Lier, S. Paul, D. Ferdinand, M. Grünewald, Modulare Verfahrenstechnik: Apparateentwicklung für wandlungsfähige Produktionssysteme, Chemie Ingenieur Technik 88 (2016) 1444–1454. <https://doi.org/10.1002/cite.201600015>.
- [30] M. Groß, M. Kind, Bulk Crystallization of Proteins by Low-Pressure Water Evaporation, Chem. Eng. Technol. 39 (2016) 1483–1489. <https://doi.org/10.1002/ceat.201500582>.
- [31] H. Anlauf, Wet Cake Filtration: Fundamentals, equipment, strategies, WILEY VCH, Weinheim, 2020.
- [32] Jana Sonnenschein, Mario Hermes, Stefan Höving, Norbert Kockmann, Kerstin Wohlgemuth, Computers and Chemical Engineering.
- [33] M. Stieß, Fluidmechanische Grundlagen, in: Mechanische Verfahrenstechnik - Partikeltechnologie 1, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2009, pp. 105–160.
- [34] VDI-Gesellschaft Verfahrenstechnik und Chemieingenieurwesen, Process engineering plants - Modular plants - Fundamentals and planning modular plants, Beuth Verlag GmbH, Berlin 71.020, 2020 (accessed 9 December 2020).
- [35] Ting Wang, Haijiao Lu, Jingkang Wang, Yan Xiao, Yanan Zhou, Ying Bao, Hongxun Hao, Recent progress of continuous crystallization, Journal of Industrial and Engineering Chemistry 54 (2017) 14–29. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2017.06.009>.
- [36] T. Bieringer, C. Bramsiepe, S. Brand, A. Brodhagen, C. Dreiser, C. Fleischer-Trebes, N. Kockmann, S. Lier, D. Schmalz, C. Schwede, A. Schweiger, F. Stenger, Modulare Anlagen: Flexible chemische Produktion durch Modularisierung und Standardisierung - Status quo und zukünftige Trends, Frankfurt a. M., 2017.
- [37] VDI-Gesellschaft Verfahrenstechnik und Chemieingenieurwesen, Automation engineering of modular systems in the process industry - General concept and interfaces, Beuth Verlag GmbH, Berlin, 2019.
- [38] C. Steenweg, A.I. Seifert, G. Schembecker, K. Wohlgemuth, Characterization of a Modular Continuous Vacuum Screw Filter for Small-Scale Solid–Liquid Separation of Suspensions, Org. Process Res. Dev. 25 (2021) 926–940. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00550>.