

Kurzfassungen Vorträge / Poster

18. – 19. März 2021 · Online

**Jahrestreffen
der ProcessNet-Fachgruppe
Kristallisation**

www.tvt.kit.edu/processnet-kristallisation-2021.php

Kontaktinduzierte Keimbildung – Untersuchung der Animpfeffizienz im Mikrofluidikkanal

Gina Kaysan, Anisa Schütze, Alexander Rica, Matthias Kind

Karlsruher Institut für Technologie

Deutschland

Organische Emulsionen mit einem kristallinen Dispersphasenanteil finden in Bereichen der chemischen, pharmazeutischen und *life science*-Industrie große Anwendung. Schmelzemulsionen bestehen aus einer organischen Dispersphase und einer kontinuierlichen Phase.

Während über die Kristallisation in der Bulk-Phase viel bekannt ist, gibt es wenige Informationen über Kristallisationsvorgänge in dispergierten Tropfen. Unterkühlte Tropfen können während des Abkühlprozesses entweder im unterkühlten Zustand verharren, amorphe Partikel bilden oder auskristallisieren. Die finale Struktur der Tropfen hängt von der Keimbildung und von kolloidalen Prozessen ab, wird aber auch durch Prozessparameter wie Abkühlrate und Unterkühlung beeinflusst.

Weiterhin kann in gerührten Emulsionen die Strömungsform und damit die Wechselwirkungen zwischen noch flüssigen Tropfen und bereits kristallisierten Partikeln eine wesentliche Rolle spielen. In diesen Fällen kommt es zur kontaktinduzierten Keimbildung aufgrund des Zusammenstoßes zwischen einem bereits kristallinen und einem flüssigen, unterkühlten Tropfen.

Um das Phänomen der kontaktinduzierten Keimbildung genauer zu untersuchen und die Einflussfaktoren zu detektieren, wurde am Institut für Thermische Verfahrenstechnik ein Mikrofluidikaufbau entwickelt. Dieser ermöglicht die gezielte Kollision eines unterkühlten Tropfens mit einem kristallinen Partikel.

Während unserer Untersuchungen konnten wir bisher den Einfluss der Emulgatorbelegung an der Grenzfläche sowie der Grenzflächenspannung deutlich erkennen. Mithilfe der *pendant drop*-Methode konnte zudem gezeigt werden, dass die Kollisionen im Mikrofluidikkanal in einem Zeitraum stattfinden, in dem das thermodynamische Gleichgewicht der Grenzflächenbelegung noch nicht erreicht wurde. Ein deutlicher Unterschied wurde zwischen der Vorlage des Emulgators in disperser oder kontinuierlicher Phase sichtbar. Dies ermöglicht die genaue Untersuchung des Einflusses der Grenzflächenbeladung auf die Kontaktkristallisation.

Vorhersage der Stabilität von Co-Kristallen unter feuchten Bedingungen

Maximilian Zäh, Heiner Veith, Christian Luebbert, Gabriele Sadowski

Lehrstuhl für Thermodynamik, Technische Universität Dortmund, Dortmund

Die Kenntnis der Langzeitstabilität ist für die Zulassung von pharmazeutischen Wirkstoffen (APIs) unerlässlich. Gleiches gilt für APIs, die als ein Co-Kristall (CC) mit einem Co-Former (CF) formuliert werden, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen. In dieser Arbeit wurde ein thermodynamisch basierter Ansatz zur Vorhersage der Stabilität von CCs gegen relative Luftfeuchtigkeit (RH) entwickelt. Dazu wurde die RH vorhergesagt, ab der es zur Bildung einer Flüssigphase und somit Auflösung eines CCs kommen kann (sogenannte Deliquescence Relative Humidity (DRH)). Durch die Auflösung kann es zur anschließenden Rekristallisation eines anderen Polymorphen oder einer Veränderung der Kristallmorphologie kommen.

Die Konsequenzen der Auflösung können aus berechneten Phasendiagrammen der CC-Systeme berechnet werden. In dieser Arbeit wurde die Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid Theory (PC-SAFT) angewendet, um diese Phasendiagramme zu berechnen und die DRH vorherzusagen. Untersucht wurden die Systeme Nicotinamid/Bernsteinsäure, Nicotinamid/Carbamazepin, Theophyllin (TP)/Zitronensäure (CA) und Harnstoff/Glutarsäure.

Bei der Produktion von CCs treten häufig kleine Mengen an Verunreinigungen durch kristallines API oder CF auf. Der Einfluss dieser Verunreinigungen auf die DRH konnte ebenfalls vorhergesagt werden. Zum Beispiel wurde für die Gegenwart von CA eine Reduktion der DRH von 99.8% RH auf 79.4% RH für den TP/CA-CC vorausberechnet. Des Weiteren wurde der Einfluss der Hilfsstoffe Fructose und Xylitol auf das Phasenverhalten und die Langzeitstabilität von CCs vorausberechnet. Demnach führt die Zugabe von Fructose zu einem TP/CA-CC zu einer weiteren Reduktion der DRH auf bis zu 55.4% RH und damit zu einer erheblichen Destabilisierung des CCs bereits bei milden Umgebungsbedingungen.

Die PC-SAFT-Vorhersagen wurden durch Langzeitstabilitätstests der CCs (auch in Anwesenheit von Verunreinigungen oder Hilfsstoffen) bei definierten RH und konstanter Temperatur erfolgreich validiert. Durch die Vorhersage der Stabilität ist es möglich zeit- und kostenaufwendige Langzeitstabilitätstests für die CC Formulierungen einzusparen.

Holistic product quality control throughout the crystallization process chain focusing on continuous crystal isolation

Claas Steenweg, Nils Böttger, Astrid Ina Seifert, Gerhard Schembecker,

Kerstin Wohlgemuth,

Laboratory of Plant and Process Design, TU Dortmund University,

Dortmund/Germany

Key enabler for the future success of primary continuous manufacturing in pharmaceutical and fine chemical processes is the control of product quality, such as particle size distribution (PSD), purity, and morphology. Each step in the process chain can affect all following steps and may interfere with reliable in-spec production. A shift towards continuous manufacturing can be observed in order to avoid the batch-to-batch variability and leverage the advantages of steady-state operation. For this objective, novel process concepts are required to replace and extend unit operations that have predominantly been batch operations, such as crystallization and subsequent solid-liquid separation, washing, and drying.

Although various continuous apparatuses are already established to produce large-volume industrial products of multiple tons per hour, such as inorganic salts or sugar, these techniques have been barely transferred to the typical API production scale of 250 - 1000 kg a⁻¹. Versatile approaches and concepts are available for small-scale continuous crystallization, divided into the main concepts of mixed-suspension mixed-product removal (MSMPR) and tubular crystallizers [1]. Continuous solid-liquid separations, on the other hand, are rather scarce.

In the framework of our research, we patented the Continuous Vacuum Screw Filter (CVSF) for subsequent small-scale solid-liquid separation, washing, and drying of crystal suspensions [2]. This contribution shows the general working principle of the novel CVSF (see Figure 1). Towards this apparatus and process' characterization, the solid phase residence time distribution and the washing efficiency is quantified for different operating parameters regarding the model system L-alanine in aqueous solution. The results show a narrow residence time distribution with residual moisture contents below 2 wt.% after two stage continuous displacement washing. Thereby, the PSD, defined by preceding cooling crystallization is maintained.

Acknowledgment

This research is financially supported by the CLIB-Competence Center Biotechnology CKB (Grant EFRE-0300098) and the NRW-Patent-Validierung (Grant EFRE-0400357) funded by the European Regional Development Fund (EFRE).

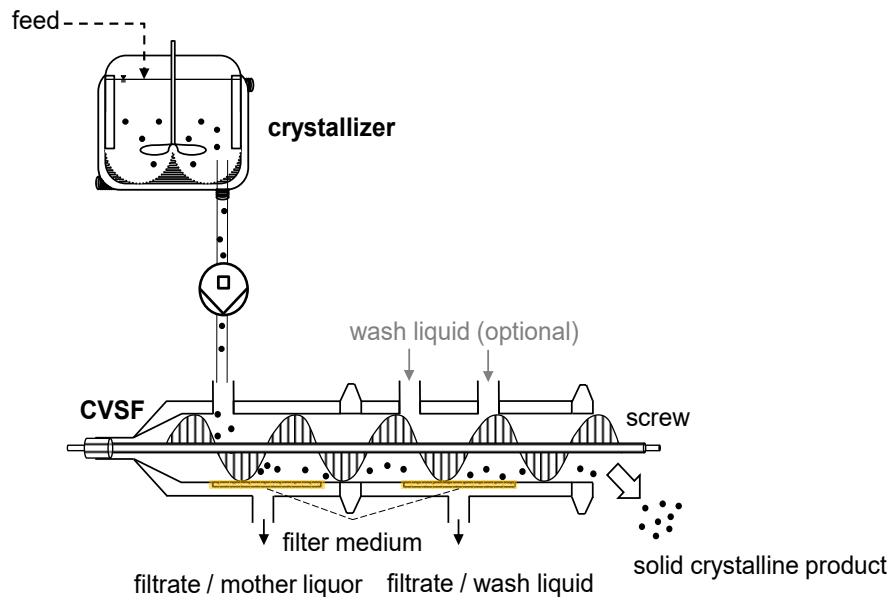


Figure 1: Schematic drawing of experimental set-up with crystallizer and CVSF.

References

[1] B. Wood et al., *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 2, 122–144

[2] C. Steenweg, G. Schembecker and K. Wohlgemuth, TU Dortmund University, International patent application **2020**, PCT/EP2020/051385

Estimation of crystal growth rates from multicomponent thin films

C. Helfenritter und M. Kind

Karlsruhe Institute of Technology, Institute for Thermal Process Engineering,

Karlsruhe/Germany

Many processes like granulation or thin film formations involve a simultaneous crystallization step of several components. In order to model or simulate these processes it is important to know the growth kinetics. Many experimental techniques are known to measure crystal growth rates of a single component. Nevertheless, it is very difficult to determine growth rates in the presence of another component if this concentration varies, too. The Raman spectroscopy allows the determination of concentration changes of all molecules that show a Raman spectrum.

Therefore, with an inverse confocal Raman spectroscope it is possible to observe in situ the crystal growth of several components on a substrate. A substrate consisting of one of the components in the fluid is brought in contact with a solution which is saturated at 25 °C. The oversaturation is induced by cooling to 23.5 °C. Due to crystallization the concentration of the components inside the solution changes and a desupersaturation curve could be extracted. The simple empirical power-law expression (see Eq. 1) is applied to describe the growth rate as a function of supersaturation.

$$\dot{n} = k_G \cdot (\Delta c)^g \quad \text{Eq. 1}$$

As model substances sodium sulfate, sodium carbonate and water are used. In a first step, the sodium sulfate system is evaluated in order to show accordance with literature data. A linear dependence of crystal growth at higher supersaturation is reported [1]. In this work, lower initial supersaturations of about 0.05 are used. In this range a parabolic or non-linear behavior was investigated [2,3]. Raman experiments are in accordance what shows its capability for growth measurements. The results of binary sodium carbonate solutions indicate an integration limitation for its decahydrate at low supersaturations. Ternary experiments are conducted in order to evaluate growth hindrances and growth kinetics. The experiments show that sodium sulfate builds nuclei on a sodium carbonate substrate. Other than that, sodium carbonate is not able to build nuclei on a sodium sulfate substrate at these process conditions.

In conclusion, it is possible to evaluate simultaneous growth processes of multicomponent systems with an inverse confocal Raman spectroscope.

References

1. Rosenblatt, D.; Marks, S.B.; Pigford, R.L. Kinetics of phase transitions in the system sodium sulfate-water. *Industrial & engineering chemistry fundamentals* **1984**, *23*, 143–147.
2. Vavouraki, A.I.; Koutsoukos, P.G. Kinetics of crystal growth of mirabilite in aqueous supersaturated solutions. *Journal of crystal growth* **2012**, *338*, 189–194.
3. Egan, T.; Rodriguez-Pascual, M.; Lewis, A. In Situ Growth Measurements of Sodium Sulfate during Cooling Crystallization. *Chem. Eng. Technol.* **2014**, *37*, 1283–1290.

Separation of Solid Solutions Using Counter-Current Antisolvent Crystallization

Vico Tenberg¹, Masoud Sadeghi¹, Heike Lorenz¹ and Andreas Seidel-Morgenstern^{1,2};

¹Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems, Magdeburg, Germany;

²Otto von Guericke University Magdeburg, Chair of Chemical Process Engineering, Magdeburg, Germany

Separation of solid solutions forming systems impose a challenging task for the industry, since a single step purification using crystallization does not yield a pure product. Therefore, a multistep process e.g. fractional crystallization is required to achieve high purities. However, large amounts of waste and a low overall yield are points that should be avoided in a rational design of a crystallization process. The HAPILA GmbH (Gera, Germany) developed an improved process based on the fractional crystallization in a counter current crystallization cascade [1]. Since the waste fraction is reused in this process, less waste is produced and a higher yield alongside a high purity is achieved. This concept was further improved in our group by reducing the number of active crystallizers and improving the time-consuming equilibration step. This pilot plant exploited evaporative crystallization to separate aqueous solid solutions of L-valine and L-leucine [2]. Due to rather high energy demand of the process and crystallization in a falling film evaporator, the operability of the plant was limited. To avoid these drawbacks, an antisolvent crystallization scheme is developed. For this purpose, a suitable antisolvent is required to have a good miscibility with the solvent while having a low solubility for the solutes. Therefore, ethanol is added to the solid solutions forming system of L-valine and L-leucine in water. The usage of antisolvent crystallization simplifies the crystallization step, but requires an additional step to remove the antisolvent from the liquid phase. Figure 1 shows the schematic ternary phase diagrams for both evaporative and antisolvent crystallization with their respective sub-steps for a system consisting of solutes A and B and the solvent phase C. Furthermore, a simplified flowsheet of the pilot plant is presented in Figure 2. In this contribution, a rational approach is developed to perform an efficient separation of azeotropic solvent mixtures of water and ethanol. This is based experimentally on adding a new packed column to the plant and theoretically using thermodynamic

calculations. In this regard, PC-SAFT EoS is used to calculate the T - x - y diagrams at low pressures [3]. These diagrams are subsequently used to determine the temperature in the packed column during the experiments using a variable reflux ratio. Moreover, a mathematical model was developed, which is able to consider the residual ethanol in the solid as well as in the liquid phase and calculate the steady state for all compositions of the recycled antisolvent/water mixture.

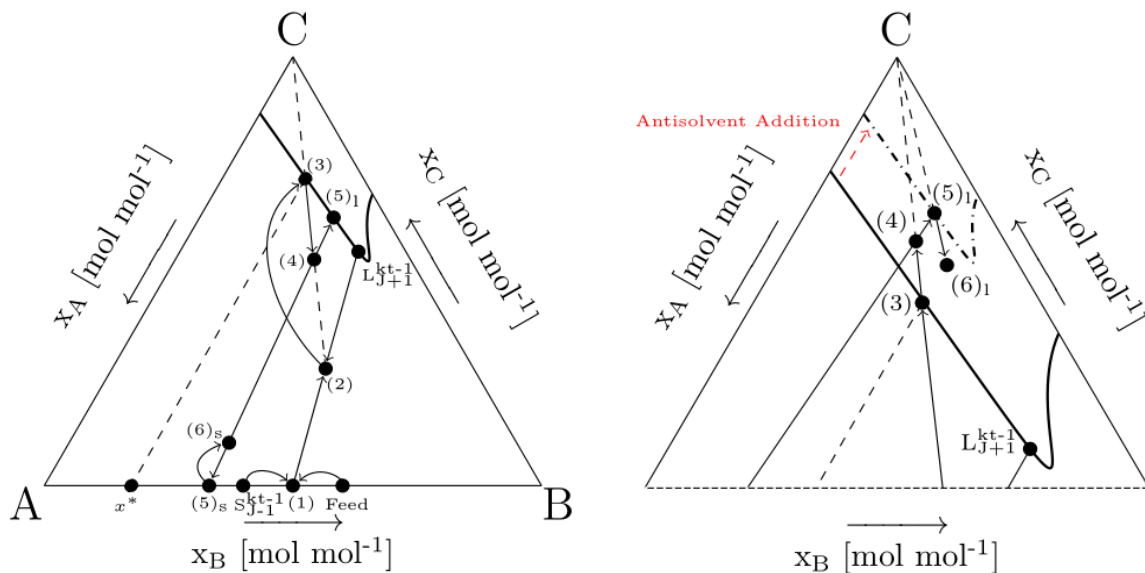


Figure 1: Ternary phase diagram for the evaporative (left, adapted from [4]) and antisolvent (right, zoomed) crystallization of solutes A and B in the solvent (mixture) C. (1) Mixing feed and solid; (2) Mixing solid and liquid; (3) Dissolution; (4) Evaporation (left), (4) Antisolvent addition (right); (5) Crystallization; (6) Residual moisture and antisolvent removal (right). (—) Solubility line of pure solvent; (----) Solubility line of solvent/antisolvent mixture.

In preliminary experiments, the separation of antisolvent was achieved with a distillate composition of 85 wt.% of ethanol while the residual ethanol content in the liquid phase was around 1 wt.%. The simulation of the antisolvent crystallization resulted in purities of 64.5 wt.% for L-valine and 97.7 wt.% for L-leucine and yields of 99.6 wt.% and 26.4 wt.%, respectively. Further work will be directed to gather experimental data using the pilot plant and comparing them with numerical simulations.

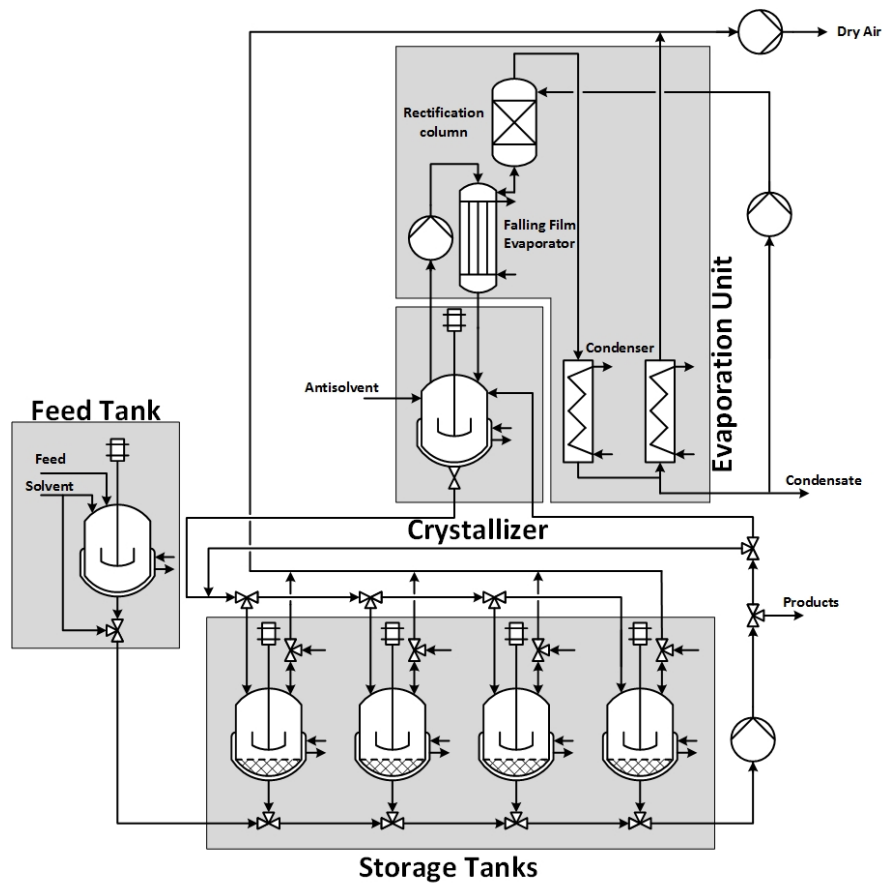


Figure 2: Simplified flowsheet of the counter current antisolvent crystallization plant at the Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems in Magdeburg.

References

- [1] HAPILA GmbH. Patent DE102008023833 (B4), 2013.
- [2] S. Münzberg, H. Lorenz and A. Seidel-Morgenstern, *Poster, ProcessNet Crystallization, Bamberg*, 2019.
- [3] J. Gross and G. Sadowski, "Application of the perturbed-chain SAFT equation of state to associating systems," *Industrial & engineering chemistry research*, vol. 41, pp. 5510-5515, 2002.
- [4] S. Münzberg, H. Lorenz and A. Seidel-Morgenstern, *Chem. Eng. Technol.*, vol. 39, no. 7, pp. 1242-1250, 2016.

Simulating the influence of material-specific parameters on the operation of a quasi continuous integrated belt filter

Jana Sonnenschein, Mario Hermes, Gerhard Schembecker, Kerstin Wohlgemuth,

Laboratory of Plant and Process Design, TU Dortmund University, Dortmund, Germany

Global competition, short product life cycles and the demand for individual customer-specific products are challenges in the production processes of the pharmaceutical and chemical industries^[1]. At the same time, consistently high product quality, such as a narrow particle size distribution, is required^[2,3].

There are different approaches to solve these challenges. The transition from batch to continuous operation leads to energy and material savings and to consistent product quality^[2,3]. Integrating different process steps in one apparatus eliminates typical transport challenges such as blocking. In addition, plant automation can lead to a significant increase in product quantity.

In the subproject VoPa (Vollintegrierte Partikelerzeugung) of the ENPRO2.0 initiative, a quasi-continuous synchronous belt filter is developed. In this novel apparatus, the downstream unit operations crystallization, solid/liquid separation and drying are coupled and closely integrated in one apparatus (see Fig. 1). Our focus in this project lies on modeling of the phenomena that occur, which serves as the basis for automating the apparatus. This allows an increase in product quantity and quality as well as a targeted adjustment of the product's particle properties.

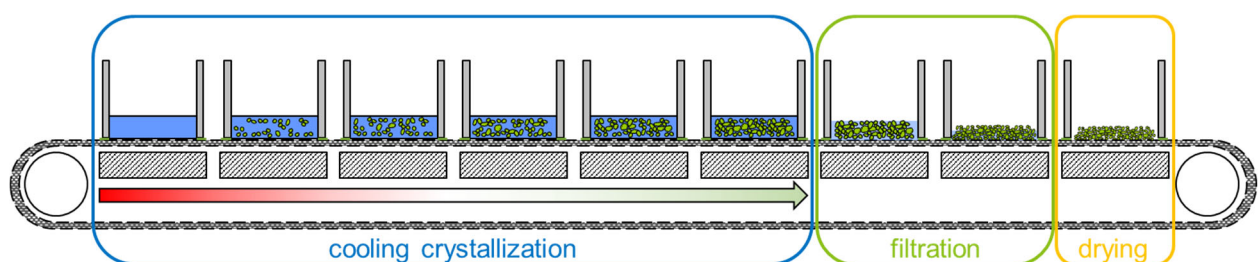


Figure 1: Overview of the process steps in the quasi-continuous integrated belt filter with cooling crystallization (blue frame), filtration (green frame) and drying (yellow frame). The number of modules of the individual unit operations is shown here as an example and can be flexibly adapted.

The integration of unit operations reduces the degrees of freedom with regard to the operating parameters of the apparatus. This is why it is especially challenging with this design to find the trade-off between the integrated unit operations that guarantees the optimal process performance based on the process requirements. For the first prototype developed, the

crystallization step is implemented without a mixing device, so that sedimentation processes might affect product quality directly.

In this contribution, we will show how we use the model gaining process understanding and selecting material systems that benefit from the innovative apparatus concept. Regarding the material systems, we will focus on material-specific parameters such as crystal shape, density, and viscosity of the solution and how these parameters affect sedimentation and crystal growth. Afterwards, the optimal operating parameters for the selected systems are determined and discussed. The scientific insights gained are summarized in a guideline for the selection of material systems for the apparatus. Finally, the used techniques are classified within a global apparatus design strategy to simplify development processes of innovative apparatuses.

Acknowledgement

The German Federal Ministry for Economic Affairs and Energy (BMWi, support code: 03ET1652 VoPa) is acknowledged for funding this research as part of the ENPRO2.0 initiative.

References

- [1] Z. K. Nagy, A. El Hagrasy, J. Litster (Eds.), Continuous Pharmaceutical Processing, Springer, 2020.
- [2] T. Wang et al., J. Ind. Eng. Chem. 54 (2017), pp. 14–29.
- [3] B. Wood et al., Org. Process Res. Dev. 23 (2019), pp. 122-144.

Focusing product quality control in a Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer - A guideline to defining an operating window

*B. Strakeljahn, M. Termühlen, S. Voß, G. Schembecker, K. Wohlgemuth;
Laboratory of Plant and Process Design, TU Dortmund University, Dortmund,
Germany*

Recently, in the fine chemical and pharmaceutical industry, product lifecycles are shortening and tailor-made products for customers are in demand. Crystallization displays an important unit operation in a flexible production process, as up to 90 % of products are crystalline organic compounds. Although most unit operations in such a process can be operated in continuous mode, crystallization is still operated in batch, preferably. Small-scale continuous crystallization, however, can offer a variety of advantages, foremost an increased reproducibility and accelerated process design. Additionally, enhanced product quality can be achieved through precise control of the operating conditions [1].

The Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer (COBC) is a tubular crystallizer in which periodically placed orifices act as baffles for the flow (see figure 1). An oscillatory motion induced by a piston superimposes the net flow through the apparatus. By changing the amplitude and frequency of oscillation, the mixing and suspension of crystals inside the COBC can be manipulated independently from the net flow, resulting in adjustable residence times. Additionally, a double glass jacket enables a modular and flexible cooling of the apparatus. Combined, these characteristics aim for a broad application range of the COBC in continuous crystallization. However, finding a suitable operating point for a controlled, long-term crystallization is a tedious process, contradicting possible advantages enabled by small-scale flexible equipment. [2]

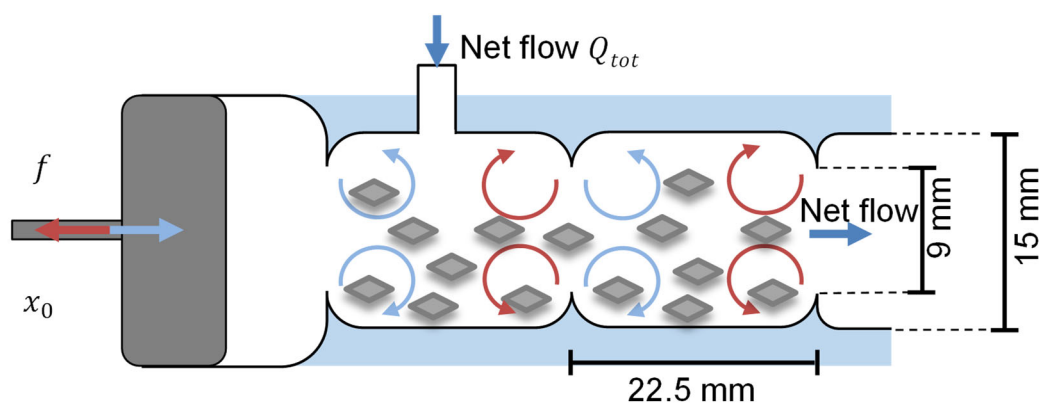


Figure 1: Schematic drawing of the COBC. Oscillations of the piston (left) induce eddies at the baffles (red and blue)

In this contribution, we want to present a guideline for defining a well-performing operating point in the COBC DN15 by NiTech Solutions LTD for the substance system L-alanine/water. Condition for a controlled operation of a COBC is a sufficient suspension of crystals and therefore product entrainment. As this condition alone does not facilitate a control over product quality such as crystal size distribution, a narrow residence time distribution of the liquid (RTD_L) and solid phase (RTD_S) is favorable. By a combined evaluation of both target figures, we defined an operating point with a narrow RTD_S of an axial dispersion number of $N_{AX} = 12.5$. Additionally, by employing a progressive temperature profile along the COBCs' length, peaks of supersaturation in the process medium can be circumvented. Concluding, our presented guideline accelerates process design by defining an operating window of the COBC for future crystallization applications.

Acknowledgement

The German Federal Ministry for Economic Affairs and Energy (BMWi) is acknowledged for funding this research as part of the ENPRO 2.0 initiative. (Support code: 03ET1528A).

References

- [1] A. J. Alvarez, A. Singh, A. S. Myerson; *Cryst. Growth Des.* 11 (2011)
- [2] I. I. Onyemelukwe, Z. K. Nagy, C. D. Rielly; *Chem. Eng. J.* 382 (2020)

Predictive modeling of precipitation processes and a novel comprehensive dimensionless number thereof

*Tobias Schikarski, Institute of Particle Technology, Friedrich-Alexander Universität
Erlangen-Nürnberg*

*Holger Trzenschiok, Institute of Particle Technology, Friedrich-Alexander Universität
Erlangen-Nürnberg*

*Marc Avila, Center of Applied Space Technology and Microgravity, Universität
Bremen*

*Wolfgang Peukert, Institute of Particle Technology, Friedrich-Alexander Universität
Erlangen-Nürnberg*

The continuous, highly reproducible, and scalable synthesis of inorganic and organic nanoparticles are very often challenging. At first glance, a simple and yet promising approach is the precipitation from the liquid phase. The precipitation can be divided into two strongly coupled process steps: mixing and solid formation. The evolution of the local solute concentration, which determines the supersaturation S build-up, is a competing process between the addition of new solute concentration through mixing and reducing local solute concentration through solid formation (quantified by the evolution of the solid concentration). The solid formation also consists of several competing process steps: nucleation, growth, agglomeration (aggregation), and ripening. The primary particle formation steps, nucleation, and growth depend on the supersaturation, which, in turn, allows controlling them by mixing speed. However, agglomeration and ripening as secondary particle formation steps are hardly controllable. An efficient stabilization is key to suppress the secondary particle formation steps to preserve the reproducibility and controllability of the precipitation outcome.

Although precipitation is declared as promising, a general concept for scale-up, knowledge transfer between similar chemical systems, and a predictive modeling framework is still missing. This is primarily because of the inherent multiscale nature of the precipitation process and the complex interplay between these scales. For example, the final particle size distribution is macroscopically determined by the

spatiotemporal distribution of the solute concentration but also depends on the nucleation rate of newly formed stable particles at small scales.

Our talk will be divided into two parts, both addressing the open questions mentioned above. We apply direct numerical simulation of the flow coupled with a comprehensive population balance framework to investigate the precipitation of well-stabilized ibuprofen nanoparticles in a T-mixer. We will show which key prerequisite needs be fulfilled to obtain quantitative agreement between simulations and experiments for the entire particle size distribution for different process conditions: flow condition from laminar to turbulent, different initial concentrations of ibuprofen, and different solvent types (see Fig. 1). This fundamental prerequisite is routed in the dimensionless representation of the governing equations, and the novel dimensionless number uncovered thereof.

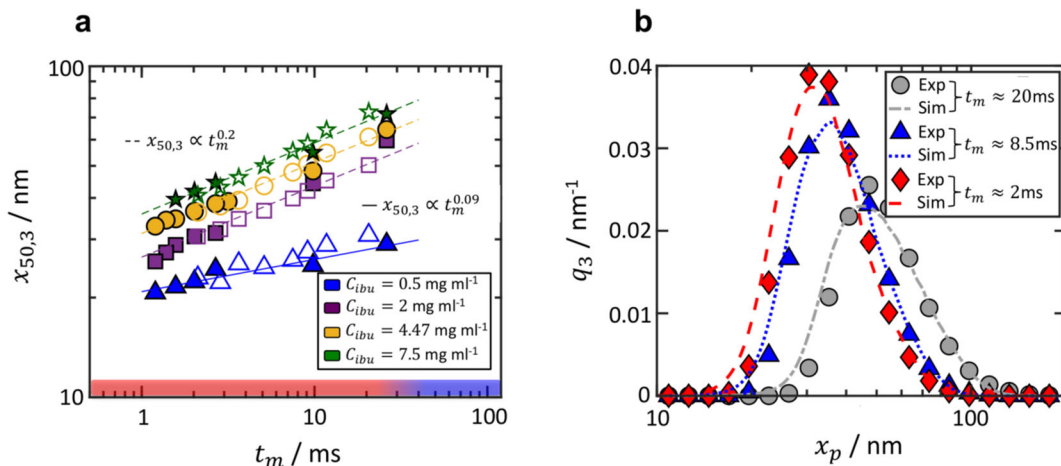


Fig. 1: **(a)** Median particle size $x_{50,3}$ as a function of the mixing time t_m for several initial ibuprofen concentrations C_{ibu} . Open symbols show simulations results and filled symbols experimental results for the turbulent regime ($Re > 650$). Each numerically computed particle size distribution is obtained from an ensemble of hundreds of thousands of Lagrangian trajectories. **(b)** Particle size distributions for various mixing times for $C_{ibu} = 4.47$ mg ml⁻¹ from experiments (lines) and simulations (symbols).

Streulichtsensoren zum In-line-Monitoring der dispersen Oberfläche bei Kristallisationsprozessen

L. Schmitt¹, C. Meyer², S. Scholl², M. Rädle¹

¹ Hochschule Mannheim, Center of Mass Spectrometry and Optical Spectroscopy

² TU Braunschweig, Institut für Chemische und Thermische Verfahrenstechnik

Für dispers-phasige, verfahrenstechnische, Prozessen spielt die spezifische Oberfläche [m^2 Oberfläche/ m^3 Phasenvolumen] der dispersen Phase in Suspensionen, Emulsionen, Blasensäulen und Aerosolen eine entscheidende Rolle für die Geschwindigkeit des Prozessfortschrittes. Je größer die angebotene Oberfläche ist, desto größer sind Stoff- und Wärmeströme in einem gegebenen Volumen. Dies wirkt sich direkt auf die Raum-Zeit-Ausbeute in großtechnischen chemisch/verfahrenstechnischen Produktionsanlagen aus.

Speziell für den Vorgang der Kristallisation und das hier beobachtbare Kristallwachstum oder auch die Kristallauflösung ist neben der Über- oder Untersättigung die angebotene Kristalloberfläche geschwindigkeitslimitierend. In der Literatur wird die Ermittlung der Kristalloberfläche häufig über die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung und der Volumen- oder Massenkonzentration bestimmt. Dieses Verfahren ist jedoch aufwändig, sodass es selten zu kontinuierlich messenden, permanent installierten Messgeräten kommt.

In Untersuchungen mit einem robusten, einfach einzubauenden optischen Rückstreuungssensors konnte festgestellt werden, dass unter bestimmten Randbedingungen die disperse Oberfläche als direkte Primärmessgröße ausgegeben wird. Dies geschieht auch in konzentrierten Suspensionen und Emulsionen, wo übliche Nephelometrie bereits versagt. Im Beitrag wird auf den Aufbau, die Wirkungsweise und Untersuchungen verschiedener Modellstoffe mit Hilfe dieses Sensors eingegangen. Neben den bisher gefundenen Trends und Limitierungen wird auch die Einsetzeignung des Sensors in Batch- und kontinuierlich betriebenen Kristallisatoren in-line auch in rauer Produktionsumgebung und in explosionsgefährdeten Zonen beschrieben.

Die Auswahl bestimmter Wellenlängen, Signalauswertungstechnologien und Erhöhung der Detektionskanäle bietet weitere Ausblicke auf eine Erweiterung der

Aussagefähigkeit. Die mathematische Kombination unterschiedlicher Einzelsignale birgt die Möglichkeit Matrixeffekte (störende Quereinflüsse) teilweise zu unterdrücken.

Wachstumsanalyse von beschädigten Kristallen in 3D

S. A. Schiele, R. Hupfer, H. Briesen, Lehrstuhl für Systemverfahrenstechnik, TU München

Motivation

Ein wichtiges Phänomen während Kristallisationsprozessen ist Kristallwachstum. Das Grundprinzip des Wachstums ist vor allem für ideal facettierte Kristalle gut verstanden. Demnach geschieht Wachstum von Kristallen in der Regel in Richtung der Kristallflächennormalen. Die Raten dieses Wachstums sind wichtige Parameter für Kristallisationsmodelle. In vielen Prozessen wirken jedoch starke hydrodynamische Kräfte auf die Kristalle, sodass es zu Bruch und Abrieb der Kristalle kommt. Viele Kristalle entsprechen also nicht dem idealisierten, facettierten Kristallmodell. Das Wachstum beschädigter Kristalle ist nur unzureichend untersucht. Gleichwohl ist davon auszugehen, dass dieses Wachstum erheblichen Einfluss auf Prozesse hat. Daher soll hier das Wachstum von abgeriebenen Kristallen mittels 3D Bildgebung untersucht werden.

Stand der Forschung

Wachstumsraten werden üblicherweise mittels zweidimensionaler Bildanalyse bestimmt [1, 2]. Für ideale, symmetrische Kristalle mit wenigen Flächengruppen funktionieren diese Methoden recht zuverlässig. Für komplexe Geometrien und insbesondere konkave Kristalle versagen diese Methoden aufgrund ihrer Limitation auf zwei Dimensionen [3]. Solche Formen entstehen zum Beispiel durch Agglomeration, Bruch und Abrieb.

Ziel unserer bisherigen Arbeit war es daher, Methoden zur Analyse von Kristallen und Kristallagglomeraten anhand von 3D Bildern zu entwickeln [4].

Methode

Zur Visualisierung der Kristalle in 3D mittels Micro Computer Tomografie (μ CT) werden abgeriebene Kalialaun Kristalle auf 3D gedruckte Gerüste geklebt (siehe Abb. 1). Nach der initialen μ CT Messung werden sie für einen definierten Zeitraum bei konstanter Temperatur und Übersättigung wachsen gelassen und wieder im μ CT vermessen. Dieser Zyklus wird wiederholt bis keine wesentliche Änderung der Morphologie der Kristalle zu erkennen ist. Im nächsten



Abb. 1 | Kristalle auf 3D gedrucktem Gerüst

Schritt werden Bilder von einzelnen Kristallen aus den μ CT Bildern mittels Binarisierung extrahiert. Weiterhin werden geometrische Kristallmodelle [4] auf die Kristallbilder gefittet. Auf diese Weise entstehen Reihen von Kristallmodellen von denselben wachsenden Kristallen.

Ergebnisse

Erste Ergebnisse zeigen, dass zum einen abgeriebene Kalialaun Kristalle zu Twinning neigen und Flächen mit Millerindices [111], [110] und [100] ausbilden (Einzelkristall mit entsprechenden Flächen siehe Abb. 3). Bei vergleichbaren Wachstumsbedingungen haben wir bisher nur

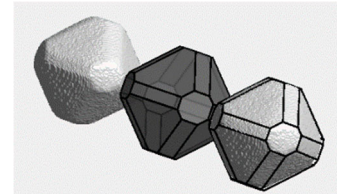


Abb. 3 | Exemplarischer Kristall nach 5 min Wachstum

Flächen mit den Indices [111] beobachtet. Durch Wachstum von abgeriebenen Kristallen ergibt sich also eine andere Morphologie, als durch ideales Wachstum im Laborreaktor. Weiterhin konnte beobachtet werden, wie die [110] und [100] Flächen

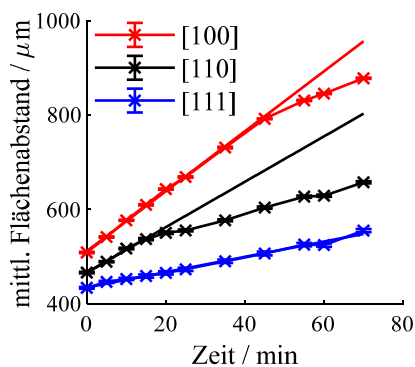


Abb. 2 | Wachstum eines Kristalls

durch schnelles Wachstum verschwinden (Knick in Flächenabständen in Abb. 2). Mithilfe der selben Messungen konnten außerdem Wachstumsraten der drei Flächengruppen bestimmt werden (Graden in Abb. 2). Bei den hier gewählten Prozessbedingungen ergaben sich Wachstumsraten von $6.4 \mu\text{m}/\text{min}$ für die [100] Fläche, $4.1 \mu\text{m}/\text{min}$ für die [110] Fläche und $1.5 \mu\text{m}/\text{min}$ für die [111] Fläche. Die Messungen

stimmen mit geometrischen Überlegungen [5] überein, die vorhersagen, bei welchen Verhältnissen der Wachstumsraten Flächen verschwinden.

Unsere aktuelle Arbeit fokussiert sich auf die genauere Analyse des Wachstum von beschädigten Regionen der Kristalle. Das Ziel ist es, Wachstumsgesetze für nicht facettierte Kristalle abzuleiten und zu erklären, wie es zu den beobachteten morphologischen Abweichungen kommt.

Literatur

- [1] H. Eisenschmidt, A. Voigt, and K. Sundmacher, "Face-Specific Growth and Dissolution Kinetics of Potassium Dihydrogen Phosphate Crystals from Batch Crystallization Experiments," *Crystal Growth & Design*, vol. 15, no. 1, pp. 219–227, 2014, doi: 10.1021/cg501251e.

- [2] C. Y. Ma, J. Wan, and X. Z. Wang, "Faceted growth rate estimation of potash alum crystals grown from solution in a hot-stage reactor," *Powder Technology*, vol. 227, pp. 96–103, 2012, doi: 10.1016/j.powtec.2012.02.040.
- [3] Z. K. Nagy and R. D. Braatz, "Advances and new directions in crystallization control," *Annu Rev Chem Biomol Eng*, vol. 3, pp. 55–75, 2012, doi: 10.1146/annurev-chembioeng-062011-081043.
- [4] S. Schiele, T. Kovačević, and H. Briesen, "Morphological Modelling and Simulation of Crystallization Processes," in *Dynamic Flowsheet Simulation of Solids Processes*, S. Heinrich, Ed., Cham: Springer International Publishing, 2020, pp. 435–473.
- [5] J. W. Mullin and J. Garside, "The crystallization of aluminium potassium sulphate: A study in the assessment of crystallizer design data Part I: Single crystal growth rates," *Trans. Instn Chem. Engrs*, vol. 45, pp. 285–290, 1967.

On the choice of image analysis sensor for the study of phenomena during crystallization

Janine Lins, Ute Ebeling, Hessam Ramezani, Kerstin Wohlgemuth

Laboratory of Plant and Process Design, TU Dortmund University, Dortmund, Germany

Investigation and control of the crystallization phenomena during the process are crucial to obtain a high quality product. Some process parameters like temperature or concentration can be measured online easily, others like the properties of crystals themselves can hardly be determined. However, crystal's properties like crystal size or agglomeration degree are particularly important as they have a significant influence on the properties of the product and the further processing.

Imaging techniques are a promising way to characterize the crystals during crystallization, but still this is a demanding task. The image acquisition is challenging itself because the solution is highly concentrated with crystals in the course of crystallization. Nevertheless, representative samples have to be taken without interfering the process. Images can be recorded during the process using inline or online set ups. Inline set ups take images with a probe directly inside the crystallizer or from outside the crystallizer. Whereas inline set ups can measure particles intervening the process only little, the field of view is often limited and the image quality is often reduced by blur and out of focus or overlapping particles making image processing more challenging. For online measurements, however, the image acquisition can be adapted, but at the expense of a periphery that can potentially disturb the process. The periphery can only consist of a sampling loop with a flow through cell microscope or to adjust particle density by an additional dilution system.

Beginning with image acquisition during the process to the analysis of the images afterwards, challenges and possible applications of each method will be discussed. Traditional image analysis methods often reach their limits in order to guarantee a detailed evaluation in real time. For this reason, learning-based algorithms are receiving more attention nowadays. Here, convolutional neural networks (CNNs) are introduced to show their potential for image analysis even for images with inferior quality. The CNNs

are used for crystal detection and characterization of specific quantities like crystal size and agglomeration degree during the crystallization. Based on the evaluation the best possible method to monitor nucleation, growth and agglomeration in a representative and reproducible manner is discussed.

On the Complete Similitude of Technical Precipitations

Hendrik Rehage, Joshua Orthey, Matthias Kind

Institute of Thermal Process Engineering

Karlsruhe Institute of Technology, D-76131 Karlsruhe

Precipitation is an important solids formation process in chemical or pharmaceutical industry. During precipitation, supersaturation is generated by mixing and reaction of educt fluids. In such precipitation processes a rather higher level of supersaturation prevails, due to which the timescale of solids formation is small. It often is even smaller or at the same order of magnitude than the timescale of mixing. Hence, an influence of mixing on the resulting particle size distribution (PSD) can be observed. As the time scale of mixing depends on the scale of the reactor, the final PSD of the production scale is difficult to predict and might deviate drastically from laboratory scale experiments.

Until now, scientists have always seen the Reynolds number, Re , as the most significant Π group for precipitation. Such as, it has become state of the art to plot the dimensioned PSD versus only Re . This relationship has never been called into question since no fundamental theory for the governing Π groups of precipitation existed. Precipitation has always been assumed as being too complex for a comprehensive application of dimensional analysis.

We recently proposed a novel theory for the similitude of technical precipitation which is based on a dimensional analysis for a model material with simplified nucleation and growth kinetics. This theory reveals that precipitation in geometrically similar reactors for a given material, a fixed ratio of the educt concentrations and considering the similitude of the mixer specific boundary conditions, relies on two fundamental Π groups: Re , and the solids formation Damköhler number, Da_{sf} . If all Π groups can be kept constant, the same dimensionless PSD can be expected, independent of the reactor size-scale used for the measurements.

Previously, the theory has been successfully validated by barium sulfate precipitation experiments in impinging mixers. In this contribution, the approach is transferred to the economically significant semi-batch stirred tank reactor and validated by experiments in reactors with 0.4 and 11 L filling volume. This contribution introduces the new theory, presents latest research results, and illustrates, how it can be used to develop new methods for scale-up of precipitation processes in future.

Experimental determination of solids formation times in the co-precipitation of Cu/Zn based catalyst precursors and their significance for catalyst preparation

*David Guse¹, Sabrina Poliere², Stefan Wild², Karla Herrera Delgado², Stephan Pitter²,
Matthias Kind¹*

¹ Institut für Thermische Verfahrenstechnik

*² Institut für Katalysatorforschung und -technologie
Karlsruher Institut für Technologie, D-76131 Karlsruhe*

The catalytic conversion of syngas (CO₂, CO and H₂) to methanol (MeOH) and dimethyl ether (DME) is of high relevance since both products are main commodity chemicals, and are currently also being discussed as alternative fuels or intermediates for energy carriers production [1]. Typically, a multi-component system of Cu, ZnO and e.g. ZrO₂ is used as catalyst for MeOH formation where Cu and Zn are the catalytically active metals. The productivity of the catalyst is dependent on particle properties of the catalyst material which in turn are a result of the process parameters during preparation. Influences from hydrochemistry, solids formation, and mixing during co-precipitation are often summarized under the term “chemical memory” [2]. Further necessary preparation steps are ageing, solid-liquid-separation, calcination, and reduction. Our preliminary work showed that a continuously co-precipitated Cu-ZnO-ZrO₂ catalyst consistently shows a higher P_{DME} than both a commercial Cu-ZnO-Al₂O₃ catalyst and a semi-batch co-precipitated catalyst for various feed compositions [3] but it's not yet possible to explain why. Our approach is to distinguish between hydrochemistry, solids formation, and mixing instead of summarizing them under the term “chemical memory” to understand how precipitation parameters determine the precipitate properties and the further preparation.

In this contribution, our experimental method to characterize the non-mixing-limited domain will be presented. An operation range in regard to the total volume flow \dot{V}_{total} as a measure for mixing intensity is experimentally determined for the reactor geometry used [3] as a function of $c_{reactants}$, pH , T , S . Furthermore, the influence of the physicochemical precipitate properties on ageing and the final catalyst will be discussed.

[1] George A. Olah, Alain Goeppert, G. K. Surya Prakash; J. Org. Chem. (2009) 74 487–498.

[2] Baltes C, et al. Journal of Catalysis 2008;258:334–44.

[3] Polierer, S., Guse, D., Wild, S., Herrera Delgado, K., Otto, T., Zevaco, T., Kind, M., Sauer, J., Studt, F., Pitter, S; Catalysts 2020, 10(8), 816.

Fällung von Terephthalsäure in Anschluss an eine alkalische Hydrolyse von Polyethylenterephthalat (PET)

Clemens Müller¹, Carina Heck¹, Carsten Eichert², Prof. Dr.-Ing. Stephan Scholl¹

¹TU Braunschweig, Institut für Chemische und Thermische Verfahrenstechnik,

²RITTEC Umwelttechnik GmbH, Lüneburg

Im Januar 2018 verkündete die europäische Kommission ihre Strategie zu einer Kreislaufwirtschaft für Kunststoffabfälle. Das Ziel, bis 2030 alle Kunststoffverpackungen auf dem EU-Markt recyclingfähig zu machen, erfordert leistungsfähige Technologien für Abfallfraktionen, die nach aktuellem Stand der Technik nicht rohstofflich verwertet werden können [1]. Ein Fokus liegt dabei auf PET-haltigen Materialien, welche aus einem mehrlagigen Verbund verschiedener Polymere aufgebaut sind. Eine alternative Technologie zur hauptsächlich thermischen Verwertung dieser Multilayermaterialien wird innerhalb des BMBF geförderten Projektes revolPET entwickelt. Hierbei wird aus einem Verbundmaterial selektiv das PET mittels kontinuierlicher alkalischer Hydrolyse in seine Monomere Monoethylenglykol und Terephthalsäure (TA) depolymerisiert. Die gewonnenen Monomere können anschließend wieder genutzt werden, um neuwertige Kunststoffe zu produzieren.

Ein Zwischenprodukt dieses chemischen Recyclingverfahrens ist Dinatriumterephthalat, welches in wässriger Lösung durch Zugabe von Säuren zu TA reagiert. Die geringe Löslichkeit der TA in Wasser führt zum direkten Ausfällen der Säure in kristalliner Form. Die Eigenschaften des gewonnenen Kristallisates werden durch die Prozessparameter Temperatur, Art des Fällungsmittels, Leistungseintrag und Dosier-rate beeinflusst. In diesem Beitrag werden experimentelle Ergebnisse dieser Untersuchungen und ihre Auswirkungen auf die Partikelmorphologie und Größenverteilung vorgestellt. Neben der Ausbeute als Bewertungsgröße für die Prozesseffizienz wird auch die Filtrationszeit als Maß für die Prozessierbarkeit des Kristallisates betrachtet. Die Bewertung der TA hinsichtlich ihrer Repolymerisierbarkeit erfolgt über die Auswertung ihrer Fließeigenschaften in Suspension.

[1] Europäische Kommission, Kunststoffabfälle: eine europäische Strategie zum Schutz unseres Planeten und unserer Bürger und zur Stärkung unserer Industrie, 16.01.2018 <https://europa.eu/rapid/press-release_IP-18-5_de.htm> (Abruf 11.12.2020)

Process Integration of Precipitation by Accelerating Biologics Manufacturing towards Autonomous Operation

Lara Julia Lohmann, Jochen Strube
Institute for Separation and Process Technology
Clausthal University of Technology, 38678 Clausthal-Zellerfeld, Germany

Innovations in biologics manufacturing are accelerating and driving towards continuous operation. Due to the rising demand in the last decades, old platform processes have to be redesigned or converted to more efficiency to cope with increasing titers and the multitude of new entities such as antibody fragments, virus-like particles (VLPs), exosomes and mRNA (messenger ribonucleic acid) [1,2].

This talk focuses on the integration of precipitation with ATPE (aqueous-two-phase-extraction) as substitution of Protein A Chromatography using the typical example of mAbs manufacturing. Process development was performed using the demanded Quality by Design (QbD) approach. Selective precipitation is achieved with PEG 4000 resulting in an HCP depletion of $\geq 80\%$. Dissolution is executed with a sodium phosphate buffer (pH=5,5/ 50 mM) reaching a recovery of $\geq 90\%$ in batch operation [3] and $\geq 80\%$ in continuous mode [4]. Furthermore, integration of real time release testing in combination with a digital twin accelerates towards autonomous operation. In order to implement this, firstly, a measurement technology is required that is capable of measuring relevant process data online, and, secondly, a suitable model must be available to calculate new process parameters from this data, which can then be used for process control. The second part of talk focuses on rigorous process model development [5] and a feasibility study on online measurement techniques (Raman, ATR-FTIR, DAD and fluorescence). Finally, the developed digital twin was used to model realistic process variations to show the feasibility of model-based process control.

-
1. Kornecki; Schmidt; Lohmann; Huter; Mestmäcker; Klepzig; Mouellef; Zobel-Roos; Strube. Accelerating Biomanufacturing by Modeling of Continuous Bioprocessing—Piloting Case Study of Monoclonal Antibody Manufacturing. *Processes* 2019, 7, 495, doi:10.3390/pr7080495.
 2. Subramanian, G. *Continuous Biomanufacturing - Innovative Technologies and Methods*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2017, ISBN 9783527699902.
 3. Lohmann, L.J.; Strube, J. Accelerating Biologics Manufacturing by Modeling: Process Integration of Precipitation in mAb Downstream Processing. *Processes* 2020, 8, 58, doi:10.3390/pr8010058.
 4. Li, Z.; Chen, T.-H.; Andini, E.; Coffman, J.L.; Przybycien, T.; Zydney, A.L. Enhanced filtration performance using feed-and-bleed configuration for purification of antibody precipitates. *Biotechnol. Prog.* 2020, e3082, doi:10.1002/btpr.3082.
 5. Sixt, M.; Uhlenbrock, L.; Strube, J. Toward a Distinct and Quantitative Validation Method for Predictive Process Modelling—On the Example of Solid-Liquid Extraction Processes of Complex Plant Extracts. *Processes* 2018, 6, 66, doi:10.3390/pr6060066.

Recycling of scandium by antisolvent crystallization

Josia Tonn, Andreas Jupke

AVT.FVT Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik, RWTH Aachen University, Aachen

Scandium is a rare earth metal, which is used in aluminum alloys or solid oxide fuel cells. The market for these applications is growing while the supply, mainly controlled by China, Russia and Ukraine, is limited. Hence, there is a need of efficient strategies to recycle scandium from metallurgic productions, such as bauxite residue from aluminum industry or acid waste from TiO₂ pigment industry. Scandium fluoride (ScF₃) is a precursor, which is used in scandium metal industry. It can be produced by a variety of steps including purification by solvent extraction, precipitation, calcination at 800 °C and a fluorination step that uses toxic hydrofluoric acid (HF).

In this work, a novel approach to this process is presented, which allows calcination at lower temperatures and avoids the addition of hydrofluoric acid. The process begins with a solvent extraction, followed by a back extraction using ammonium fluoride. To this enriched liquor an antisolvent will be added to precipitate ammonium scandium hexafluoride ((NH₄)₃ScF₆). This intermediate product is a scandium fluoride precursor that can be calcinated at relatively low temperatures of 350 °C, to produce the desired product. Finally, the mother solution will be distilled to separate the antisolvent and the ammonium fluoride solution, which will be recycled into the precipitation and back extraction step respectively. That allows minimizing the cost and waste of this process.

Although the solvent extraction can purify scandium to a high degree, there are still impurities, such as iron, aluminum, or titanium present at the precipitation step. The fast nucleation caused by high supersaturations leads to the incorporation of these impurities into the crystal lattice. It has been shown, that slower and more controlled crystal growth induced by cooling crystallization leads to a more pure scandium crystal.

To combine a high yield, which results from precipitation and a high degree of purification, which results from controlled crystal growth a seeded antisolvent crystallization process will be designed. Approaching this challenge with a simulation of the crystallization based on experimentally measured solubilities, growth and nucleation kinetics will give further insights. In this work, the concept of this project and first results of the solubilities will be presented.

Einfluss der Strömungsrohrgeometrie auf die enantioselektive Wirbelschichtkristallisation

J. Gänsch¹, H. Lorenz¹, A. Seidel-Morgenstern^{1,2}

¹ Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg, Germany

² Otto-von-Guericke-Universität, Lehrstuhl für chemische Verfahrenstechnik, Magdeburg, Germany

Die Racemattrennung ist eine wichtige doch zugleich anspruchsvolle Trennaufgabe für die Pharma-, Agrar- und Lebensmittelindustrie. Ein kontinuierlicher, robuster und effizienter Prozess zur Racemattrennung kann durch die Kombination der enantioselektiven Bevorzugten Kristallisation mit dem Prinzip der Wirbelschichtkristallisation realisiert werden [1].

Bei der Wirbelschichtkristallisation zur Racemattrennung wird das zu trennende Feststoffgemisch mittels eines Lösemittels gelöst. Die kristallfreie Lösung mit racemischer Zusammensetzung wird kontinuierlich durch zwei konisch geformte Strömungsrohre gefördert. Über den Doppelmantel der Strömungsrohre wird die Lösung gekühlt und dadurch gezielt übersättigt. Durch die gezielte Zugabe von Impfkristallen wird in beiden Strömungsrohren selektiv nur eines der Enantiomere kristallisiert und somit von dem Gegenenantiomer getrennt. Durch den Einsatz von Strömungsrohren wird der Nukleation des Gegenenantiomers sowie einer sich hieraus ergebenden Produktkontamination entgegengewirkt. Dies erfolgt einerseits durch die enge und kontrollierbare Flüssigphasenverweilzeitverteilung der Strömungsrohre und andererseits durch den selektiven Austrag von besonders kleinen Kristallen. Aus der konischen Bauform der Strömungsrohre ergibt sich eine variierende Geschwindigkeitsverteilung entlang der Strömungsrohre und damit ein größenklassierender Effekt hinsichtlich der Festphase. Durch Regeln des Volumenstromes können Produktkristalle mit definierter Kristallgröße und schmaler Kristallgrößenverteilung gewonnen werden.

Einflussgrößen des beschriebenen Prozesses sind die Betriebsparameter Übersättigung, Temperatur, Volumenstrom, Impfkristallbereitstellungs- und Produktentnahmestrategie, als auch die geometrischen Parameter, wie z. B. die Radien und der Öffnungswinkel der konischen Strömungsrohre. Durch diese lassen sich

essentielle Effekte der enantioselektiven Wirbelschichtkristallisation einstellen und verbessern. Hierzu zählen z. B. eine lange Festphasenverweilzeit in Relation zur Flüssigphasenverweilzeit sowie der größenklassierende Effekt der Wirbelschicht.

Anhand des Stoffsystems DL-Asparaginmonohydrat/Wasser sind in Vorarbeiten die Einflüsse der Betriebsparameter Übersättigung, Temperatur, Volumenstrom und Produktentnahmestrategie experimentell untersucht worden [1, 2]. Zur Bewertung des Einflusses der geometrischen Parameter und des möglichen Optimierungspotenzials wurden nun in einer neuen Studie Trennversuche in neu gefertigten Strömungsrohren durchgeführt. Die verwendeten geometrischen Parameter basieren dabei auf Simulationsstudien von Mangold et al. [3].

Im Beitrag werden zunächst der apparative Aufbau und die Funktion des Prozesses erklärt. Danach werden Ergebnisse der experimentellen Studien vorgestellt, wobei das Hauptaugenmerk auf dem Vergleich der beiden geometrisch unterschiedlichen Strömungsrohre liegt. Die kontinuierlichen Trennversuche werden sowohl anhand der Produktivität und Ausbeute des Prozesses als auch anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung der erzielten Produktkristallgrößenverteilungen bewertet.

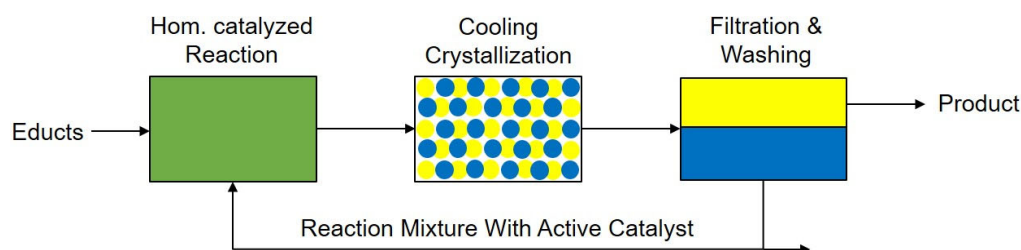
- [1] E. Temmel, J. Gänsch, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, Systematic Investigations on Continuous Fluidized Bed Crystallization for Chiral Separation, *Crystals*, 10 (2020) 394-409. <https://doi.org/10.3390/cryst10050394>
- [2] J. Gänsch, N. Huskova, K. Kerst, E. Temmel, H. Lorenz, M. Mangold, G. Janiga, A. Seidel-Morgenstern. Continuous Enantioselective Crystallization of Chiral Compounds in Coupled Fluidized Beds. *CHEM ENG J* (2020 submitted).
- [3] M. Mangold, D. Khlopov, E. Temmel, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, Modelling geometrical and fluid-dynamic aspects of a continuous fluidized bed crystallizer for separation of enantiomers. *Chem. Eng. Sci.*, 160 (2017) 281-290. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2016.11.042>

Selective in situ product separation by cooling crystallization as a new recycling tool for homogeneous catalysts

Astrid Ina Seifert, André Laudanski, Kerstin Wohlgemuth; Laboratory of Plant and Process Design, TU Dortmund University, Dortmund, Germany

Keywords: cooling crystallization, catalyst recycling, in situ product recovery

New sustainable processes towards biopolymers based on renewable resources are in focus of current research. By means of homogeneous transition metal catalysis oleochemicals from natural fats and oils can be efficiently transferred to polymer pre-stages. With regard to an ecological and economical application of these reactions, a downstream separation of product and catalyst is essential - on the one hand, to obtain the product purity required and on the other hand, to enable a recycling of the usually expensive precious metal catalysts. However, this separation is challenging due to a fast catalyst deactivation at changing process conditions and consequently the applicability of established methods (e.g. distillation, extraction, nano-filtration) is limited^[1]. Hence, in this work we want to implement cooling crystallization for the first time as a separation technique for the recovery of homogeneous transition metal catalysts and thus establish a novel recycling strategy by the example of the methoxy carbonylation reaction of methyl-10-undecenoate towards linear C₁₂-dimethylester. Following the crystallization, also a filtration step for the solid-liquid separation and a washing step for minimization of the catalyst leaching need to be implemented, as depicted in the scheme below.



A proof of concept has recently been demonstrated by our project partner, where a linear C₁₉-dimethylester was in situ crystallized with a purity of 96 % and the recycled filtrate retained catalytic activity^[2]. We expect that by means of systematic and detailed investigations regarding the product separation by cooling crystallization the concept can be substantially improved with regard to high product purity and a minimization of catalyst leaching. Therefore, we strive to develop a methodology based on key experiments for optimizing the overall turnover number (TON) of these integrated processes.

Our contribution focuses on the workflow for the crystallization process design as well as the particular interlinked considerations within an integrated process. One major challenge is to understand and quantify the influence of the various components present in the reaction mixture on the cooling crystallization. In a first step, the thermodynamic solid-liquid equilibria are investigated, as they form the basis for the design of a crystallization process^[3]. The results of the experiments are compared to a predictive thermodynamic modeling and evaluated with regard to an optimal control of the preceding reaction step. Also, the results from first laboratory in situ crystallization experiments are presented as a starting point for future process optimization.

Acknowledgement

Our research receives funding by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft – DFG) – Project No. 424535516.

References

- [1] V. S. Shende, V. B. Saptal, B. M. Bhanage, *Chem. Rec.* **2019**, 19 (9), 2022 – 2043.
DOI: 10.1002/tcr.201800205.
- [2] N. Herrmann, K. Köhnke, T. Seidensticker, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**.
DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c03432.
- [3] H. Lorenz, in *Crystallization: Basic concepts and industrial applications*
(Eds: W. Beckmann), Wiley-VCH. Weinheim **2013**.

Aufreinigung strukturell ähnlicher Naturstoffe aus Pflanzenextrakten unter Einsatz von Co-Kristallisation

Steffi Wünsche, Andreas Seidel-Morgenstern und Heike Lorenz, Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg, Deutschland

Pflanzliche Naturstoffe spielen eine zentrale Rolle bei der Herstellung und Entwicklung von Medikamenten. Deren extraktive Gewinnung resultiert häufig in einem komplexen Mehrkomponentengemisch, welches eine anschließende Aufreinigung der jeweiligen Zielsubstanzen erfordert. Die kristallisationsbasierte Trennung strukturell ähnlicher Substanzen kann sich allerdings sehr schwierig gestalten. Ein möglicher Ansatz für eine verbesserte Aufreinigung kann hier die Modifizierung physikochemischer Eigenschaften einzelner Komponenten, wie der Löslichkeit, durch Co-Kristallisation darstellen.

Curcumin als Hauptkomponente der Curcuminoide aus dem Rhizom des Gelbwurzes (*Curcuma longa*) steht aufgrund seiner potenziellen antioxidativen und krebsvorbeugenden Wirkung seit Jahren im Fokus der medizinischen Forschung. Auch die strukturell ähnlichen Nebenkomponenten Demethoxycurcumin und insbesondere Bisdemethoxycurcumin gewinnen zunehmend an Bedeutung, was eine effektive Trennung aller Curcuminoide aus dem Extrakt erforderlich macht, jedoch durch die strukturelle Ähnlichkeit erschwert wird.

Im Beitrag wird beispielhaft Bisdemethoxycurcumin (BDMC), welches mit 5-10 % den geringsten Anteil unter den Curcuminoiden aufweist, einem Co-Kristall-Screening unterzogen. Die Auswahl potenzieller Co-Kristall-Bildner (Coformer) erfolgte über das Konzept der supramolekularen Synthese. Eine erfolgreich hergestellte binäre BDMC-Coformer-Verbindung soll hier ausführlich bezüglich des Phasenverhaltens charakterisiert werden. Des Weiteren soll der mögliche Einsatz der Co-Kristallisation zur kristallisationsbasierten Aufreinigung der Curcuminoide diskutiert werden.

Modellbasierte Untersuchung der Prozessführung von pH-shift Kristallisationen

Arne Holtz, RWTH Aachen University, Aachen/Germany; Andreas Jupke, RWTH
Aachen University, Aachen/Germany

Bei vielen Carbonsäuren, wie z.B. Itaconsäure oder Bernsteinsäure, nimmt die Löslichkeit in Wasser mit steigendem pH aufgrund der einsetzenden Dissoziation stark zu (Li et al., 2010). Der Unterschied in der Löslichkeit kann in einem pH-shift Kristallisationsprozess genutzt werden. In diesen Prozessen wird der pH-Wert einer anfangs neutralen oder basischen Lösung durch Zugabe von Mineralsäuren, z.B. HCl, gesenkt. Die Absenkung des pH-Werts führt zur Protonierung der anfangs dissoziierten Carbonsäure und, aufgrund der reduzierten Löslichkeit, zur Kristallisation der protonierten Spezies. Die Erzeugung der Übersättigung durch einen pH-shift kann vorteilhaft sein, insbesondere wenn die protonierte Form der Carbonsäure die Zielkomponente ist.

pH-shift Kristallisationen können industriell in der Produktion von Feinchemikalien und Pharmazeutika angewendet werden. Ein Beispiel dafür ist Salicylsäure, die großtechnisch durch die Neutralisation von Natriumsalicylat mit Schwefelsäure hergestellt werden kann (Alvarez et al., 1997; Blandin et al., 2001). pH-shift Kristallisation kann auch in ausgewählten biotechnologischen Prozessen zur Produktion von Carbonsäuren Anwendung finden. Da die Produktivität von verschiedenen Mikroorganismen auf definierte pH Regionen begrenzt ist, wird der pH während der Fermentation durch Zugabe von Lauge geregelt (Kreyenschulte et al., 2018). Infolgedessen fallen im Fermentationsmedium organische Salze an, die isoliert und in die entsprechend protonierte Carbonsäuren umgewandelt werden müssen. Kürzlich wurde ein integriertes Prozesskonzept für die Abtrennung von Itaconsäure aus der Fermentation mittels Reaktivextraktion und pH-shift Kristallisation veröffentlicht (Eggert et al., 2019). Es ermöglicht die *in situ* Produktabtrennung von Itaconsäure vom biotechnologischen Umwandlungsprozess und nachfolgende Produktion von kristalliner Itaconsäure unter Vermeidung von hohem Energieaufwand.

Die Protonierung der Carboxylgruppe durch Mineralsäuren in pH-shift Kristallisationen ist verbunden mit der Bildung von Nebenprodukten: Elektrolyte bestehend aus den Gegenionen der Reaktanden. Die Anforderung an die für den Prozess gewählte Mineralsäure ist, dass die entsprechenden Elektrolyte in der Mutterlauge gelöst bleiben. Allerdings führt die Akkumulation dieser Elektrolyte während der pH-shift Kristallisation zu einer Löslichkeitsabnahme für die Zielkomponente (Holtz et al., 2020). Zusätzlich beeinflusst die Ionenstärke in der Mutterlösung das Dissoziationsgleichgewicht der Carbonsäuren (Zars et al., 2017). Beide Effekte wirken sich auf die Übersättigung der Zielkomponente in der Mutterlauge aus und machen die Auslegung von pH-shift Kristallisationen zu einer komplexen Aufgabe.

In diesem Beitrag wird die Interaktion von chemischen Reaktionen, Fest-flüssig Gleichgewicht und Kristallisationskinetiken in der pH-shift Kristallisation von Itaconsäure ausgehend von Natriumitaconat unter Einsatz von Salzsäure vorgestellt. Hauptzielsetzungen der Arbeit sind die Untersuchung des Einflusses von Elektrolyten auf den Kristallisationsprozess, die Auswahl von geeigneten mathematischen Modellen zur Beschreibung dieses Einflusses und die Integration in ein dynamisches Kristallisationsmodell.

Löslichkeitsmessungen für Itaconsäure in wässrigen Lösungen wurden mithilfe eines automatisierten Laborsetups im relevanten pH Bereich von $2.2 < \text{pH} < 4.0$ und bei definierten Elektrolyt Konzentrationen, hier Natriumchlorid, aufgenommen (Holtz et al., 2020). Nachfolgend wurde die Itaconsäurelöslichkeit auf Basis einer Regression als Funktion von pH-Wert und Elektrolytgehalt beschrieben. Kristallwachstumsgeschwindigkeiten wurden für verschiedene Elektrolytgehalte auf Basis von diskontinuierlichen Kristallisationsexperimenten bei einem konstanten pH-Wert von 3,0 bestimmt. Die Integration der experimentellen Daten in ein umfassendes Kristallisationsmodell mit den Gleichungen für die chemischen Reaktionen, Nukleation und Wachstum sowie detaillierten Ansätzen für die pH Berechnung und pH Regelung, ermöglicht nun die dynamische Simulation von unterschiedlich betriebenen pH-shift Kristallisationsprozessen und damit die Untersuchung der Prozessführung. Es werden Prozesse unterschiedlicher Betriebsarten hinsichtlich Raum-Zeit-Ausbeute und Produkt Partikelgrößenverteilung miteinander verglichen.

Literatur

- Alvarez F, Alvarez R, Coca J, Sandeaux J, Sandeaux R, Gavach C. Salicylic acid production by electrodialysis with bipolar membranes. *Journal of Membrane Science* 1997;123(1):61–9. [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(96\)00197-4](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(96)00197-4).
- Blandin AF, Mangin D, Nallet V, Klein JP, Bossoutrot JM. Kinetics identification of salicylic acid precipitation through experiments in a batch stirred vessel and a T-mixer. *Chemical Engineering Journal* 2001;81(1-3):91–100. [https://doi.org/10.1016/S1385-8947\(00\)00227-8](https://doi.org/10.1016/S1385-8947(00)00227-8).
- Eggert A, Maßmann T, Kreyenschulte D, Becker M, Heyman B, Büchs J, et al. Integrated in-situ product removal process concept for itaconic acid by reactive extraction, pH-shift back extraction and purification by pH-shift crystallization. *Separation and Purification Technology* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.01.011>.
- Holtz A, Görtz J, Kocks C, Junker M, Jupke A. Automated measurement of pH-dependent solid-liquid equilibria of itaconic acid and protocatechuic acid. *Fluid Phase Equilibria* 2020:112893. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2020.112893>.
- Kreyenschulte D, Heyman B, Eggert A, Maßmann T, Kalvelage C, Kossack R, et al. In situ reactive extraction of itaconic acid during fermentation of *Aspergillus terreus*. *Biochemical Engineering Journal* 2018;135:133–41. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2018.04.014>.
- Li Q, Wang D, Wu Y, Li W, Zhang Y, Xing J, et al. One step recovery of succinic acid from fermentation broths by crystallization. *Separation and Purification Technology* 2010;72(3):294–300. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2010.02.021>.
- Ojaniemi U, Puranen J, Manninen M, Gorshkova E, Louhi-Kultanen M. Hydrodynamics and kinetics in semi-batch stirred tank precipitation of L-glutamic acid based on pH shift with mineral acids. *Chemical Engineering Science* 2018;178:167–82. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2017.12.029>.
- Zars E, Schell J, Delarosa MA, Chicone C, Glaser R. Dynamical Approach to Multi-Equilibria Problems Considering the Debye–Hückel Theory of Electrolyte Solutions: Concentration Quotients as a Function of Ionic Strength. *J Solution Chem* 2017;46(3):643–62. <https://doi.org/10.1007/s10953-017-0593-z>.

Improvement and optimization of the process model for the Separation of Enantiomers by Preferential Crystallization

N. Huskova¹, M. Mangold², H. Lorenz¹, A. Seidel-Morgenstern¹

¹ Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems,

Sandtorstraße 1, 39106 Magdeburg

² Technische Hochschule Bingen, Berlinstraße 109, 55411 Bingen

Enantiomers are molecules found in two variants as non-superimposable mirror images of each other. Chemical synthesis typically produces a 50:50 % mixture of both enantiomers. The separation of such a mixture is crucial for several industries. Presented work studies a continuous separation process for a certain class of enantiomers (conglomerates), which exploits selective crystallization of one of the enantiomers.

There is a large number of crystallization processes documented in the literature based on creating particles in fluidized beds. The general concept exploiting two coupled crystallizers was described recently [Lorenz, et al., 2020].

A process model was presented and validated in [Gänsch et al., 2020]. The crystal population is described by a number density function that depends on a single space coordinate in direction of the liquid flow, on a single property coordinate representing a characteristic crystal size, and on time. Plug flow conditions are assumed for the liquid phase. The particle velocity, which differs from the liquid velocity, is described by the classical model by Richardson and Zaki [Richardson et al., 1954]. Crystal growth is modeled using an experimentally validated kinetic model. As a simple model of a disperser that provides continuously seeds, we use a standard population balance model with breakage. Extending previous work [Mangold, et al. 2017], we include here as an innovative aspect the modeling of a pulse-wise periodic product withdrawal. A simple scheme of this process variant is shown in Figure 1.

To describe the periodic product removal, the triggering of an upper photo sensor (position h_s , Fig. 1) has to be modeled. It is assumed that the product withdrawal is initiated by the volume fraction of the liquid phase at the sensor position h_s falling below a pre-specified volume fraction $\epsilon_{desired}$. In a next step the withdrawal of a segment of the suspension is described. In the model, this is assumed to happen instantaneously, i.e. the suspension located within the height segment Δh_p located above the product outlet, H_{Prod} , is taken out as the harvested product. The removed

volume in the height segment Δh_p is equal the volume between the two sensors, Δh_s . During product collection the suspension above $H_{prod} + \Delta h_p$ moves downwards over the length Δh_p . In a last modeling step, the upper part of the crystallizer, which is now “empty”, has to be replenished. This is done by filling up the empty top segment of the crystallizer with pure liquid possessing the racemic inlet composition.

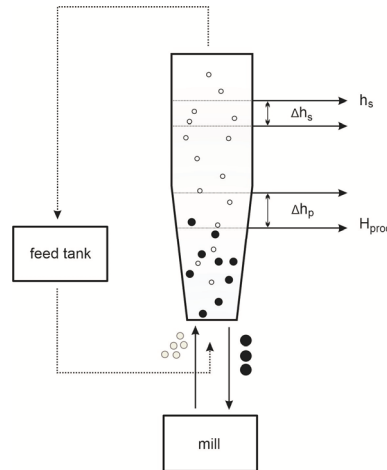


Figure 1. Scheme of a single fluidized bed crystallizer for continuous preferential enantioselective crystallization.

This study focuses on parametrizing and applying the model. We will describe parameter estimation exploiting results of an experimental study [Gänsch et al., 2020]. Based on a sensitivity analysis, it was recognized that not all model parameters equally effect the key process characteristics as productivity and mean product crystal size. To support discrimination, all model parameters were categorized into groups. The design parameters of the crystallizer setup were chosen in accordance to the laboratory experiments described in [Gänsch et al., 2020], thermodynamic and kinetic parameters were validated in [Temmel, et al., 2020]. Focus of this study was on the improved estimation of a) these pre-specified model parameters and b) the most influential operating parameters.

The set of pre-specified parameters, was refitted corresponding to the experimental study using a genetic algorithm. The aim of the simulation is to find optimal operating parameter values to increase productivity and purity of the withdrawn target enantiomer.

Focus of a second part of this study was to compare the process performance using the periodic product removal applied with a hypothetical steady state operation.

The evolutionary algorithm CMAES applied [Hansen et al., 2006] shows high efficiency and is promising. Due to the complexity of the calculations, a parallelization technique

is applied. The presented and now better parametrized model offers new possibilities to optimize and control the crystallization process considered.

References

- [1] H. Lorenz, E. Temmel, A. Seidel-Morgenstern, Continuous Enantioselective Crystallization of Chiral Compounds. Chapter 12, in: N. Yazdanpanah, Z. K. Nagy, (Eds.), The Handbook of Continuous Crystallization, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2020, pp. 422–468.
- [2] N. Hansen, The CMA evolution strategy: a comparing review, in: J. A. Lozano, Larrañaga, P., Inza, I., Bengoetxea, E. (Eds.), Towards a new evolutionary computation. Advances on estimation of distribution algorithms, Springer, 2006, pp. 75-102.
https://doi.org/10.1007/3-540-32494-1_4
- [3] E. Temmel, J. Gänsch, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, Systematic Investigations on Continuous Fluidized Bed Crystallization for Chiral Separation, Crystals, 10 (2020) 394-409.
<https://doi.org/10.3390/cryst10050394>
- [4] M. Mangold, D. Khlopov, E. Temmel, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, Modelling geometrical and fluid-dynamic aspects of a continuous fluidized bed crystallizer for separation of enantiomers. Chem. Eng. Sci., 160 (2017) 281-290.
<https://doi.org/10.1016/j.ces.2016.11.042>
- [5] D. Binev, A. Seidel-Morgenstern, H. Lorenz, Continuous Separation of Isomers in Fluidized Bed Crystallizers, Cryst. Growth Des., 16 (2016) 1409-1419.
<https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b01513>
- [7] J. Richardson, W. Zaki, The sedimentation of a suspension of uniform spheres under conditions of viscous flow, Chem. Eng. Sci., 3 (1954) 65-73.
[https://doi.org/10.1016/0009-2509\(54\)85015-9](https://doi.org/10.1016/0009-2509(54)85015-9)
- [6] J. Gänsch, N. Huskova, K. Kerst, E. Temmel, H. Lorenz, M. Mangold, G. Janiga, A. Seidel-Morgenstern, Continuous Enantioselective Crystallization of Chiral Compounds. Chemical Engineering Journal 2020 (submitted).

Vom Keim zum Kathodenaktivmaterial: Fällung von Batteriematerial-Präkursoren

Rafael Berk, Lukas Metzger, Thorsten Beierling, Matthias Rauls – BASF SE

Der zukünftige kommerzielle Erfolg von elektrisch betriebenen Kraftfahrzeugen wird entscheidend von deren Reichweite, ihrem Preis und einer alltagstauglichen Schnellladefähigkeit abhängen. Alle drei Eigenschaften werden durch das in der Batteriezelle verbaute Kathodenaktivmaterial (CAM) beeinflusst. Heutzutage werden überwiegend lithiierte Nickel-Cobalt-Mangan-Mischmetalloxide der allgemeinen Zusammensetzung $\text{LiNi}_x\text{Co}_y\text{Mn}_{(1-x-y)}\text{O}_2$ als Kathodenaktivmaterialien eingesetzt. Diese werden in drei aufeinander folgenden Prozessschritten synthetisiert.

In einem ersten Schritt werden in einer nasschemischen Reaktion die Mischmetallhydroxide gefällt, die sogenannten Batteriematerial-Präkursoren (PCAM). Dies geschieht durch Vermischung von wasserlöslichen Metallsalzen und Natronlauge in Anwesenheit von Komplexbildnern. Im nachfolgenden Schritt werden die Präkursoren zusammen mit Lithiumhydroxid oder Lithiumcarbonat bei hohen Temperaturen zum Lithium-Mischmetalloxid kalziniert. Diese Oxide werden in einem dritten Schritt chemisch nachbehandelt, um die Stabilität des Kathodenmaterials in der Batteriezelle zu erhöhen.

Die elektrochemische Performance des Kathodenaktivmaterials hängt dabei von dessen Zusammensetzung, der intra- und interpartikulären Kristallstruktur sowie den physikalischen Partikeleigenschaften ab. Alle drei Faktoren werden durch die Eigenschaften des Präkursors vorbestimmt, die in einem komplexen Zusammenspiel von Rezept und eingesetzter Prozesstechnologie in der Fällung eingestellt werden.

In diesem Beitrag werden im ersten Teil die Grundlagen der Präkursor-Fällung anhand von deren Prozessparametern sowie typischen Prozessvarianten vorgestellt. In einem zweiten Teil werden Zusammenhänge zwischen Prozessparametern und Materialeigenschaften basierend auf experimentellen und simulativen Ergebnissen präsentiert. Im Fokus liegt dabei der Einfluss interkalierter Fremdionen im Kristallgitter der Primärpartikel auf die Porosität der Sekundärpartikelstruktur. Im letzten Teil werden aktuelle Entwicklungen im Bereich der Präkursor-Fällung vorgestellt und diskutiert, welche potenziellen Themen gemeinsam mit akademischen Partnern bearbeitet werden könnten.

Continuous Miniaturized Draft Tube Baffle Crystallizer with Particle Screw for Supportive Solids Discharge

M. Schmalenberg¹, T. Krell¹, C. Mathias¹, L. Mensing¹, N. Kockmann¹

¹TU Dortmund University, Laboratory of Equipment Design, Dortmund/DE

Continuous small-scale processes enable faster process development and can reduce time-to-market. A miniaturized draft tube baffle (DTB) crystallizer, known from the literature^[1], is equipped with fine grain dissolution and a particle screw, which can control the particle size distribution and supports the solid discharge, respectively. Investigations on the solid residence time show that the stirrer speed affects the residence time of the crystals due to the suspension behavior^[2]. Hence, the residence time of the solid phase (L-alanine) with two different particle size fractions (90 – 125 and 180 – 250 μm) in saturated water solution were determined for two different stirrer speeds. To overcome hurdles concerning the product discharge a self-designed particle screw was built. Preliminary experiences are presented for continuous cooling crystallization for the model system L-alanine dissolved in water in the DTB equipped with the particle screw.

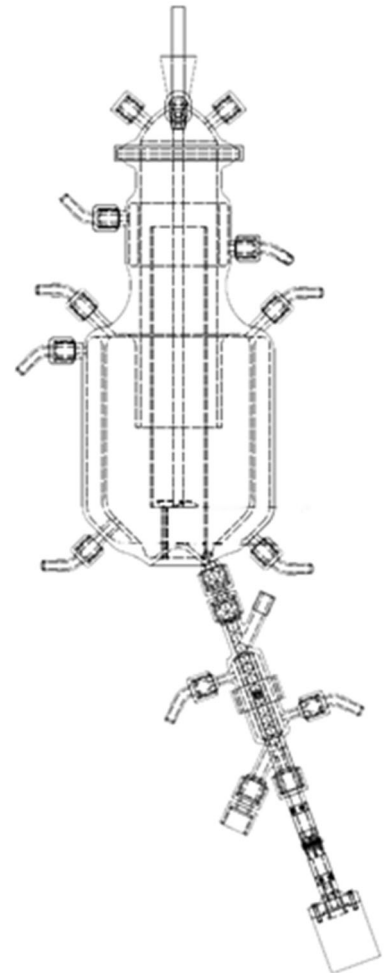


Figure 1: Draft tube baffle crystallizer with particle screw for supportive solids discharge

The German Federal Ministry for Economic Affairs and Energy (BMWi, support code: 03ET1528A) is acknowledged for funding this research as part of the ENPRO2.0 initiative.

[1] A. ten Cate et al., Compartmental modeling of an 1100 L DTB crystallizer based on Large Eddy flow simulation, *10th European Conference on Mixing*, **2000**

[2] M. Schmalenberg, A.-K. Nocon, N. Kockmann, Design and Hydrodynamic Characterization of a Lab-scale Draft Tube Baffle Crystallizer, *Chemie Ingenieur Technik*, 92(3), 288-294, **2020**; doi.org/10.1002/cite.201900078

Manipulating the crystal morphology of active pharmaceutical ingredients in mini stirred reactors

Nicolás Ramos, Karlsruhe Institute of Technology, Germany; Ralph Diodone, Hoffmann-La Roche, Switzerland; Pirmin Hidber, Hoffmann-La Roche, Switzerland; Matthias Kind, Karlsruhe Institute of Technology, Germany

Introduction

Based on the findings of previous research studies, there are clear evidences that the solids properties of active pharmaceutical ingredients (API's) like crystal morphology, habit, shape and size distribution of a crystalline substance influences its physico-chemical, and mechanical properties [1]. In view of the above, crystal morphology can profoundly impact the efficiency of downstream processes and its end-product performance [2,3]. Having in consideration the relevancy of these properties, incalculable efforts from pharmaceutical companies have been made to control them. Needless to say, such task is not trivial and is even more difficult considering that conventionally, the crystallization of API's is widely performed as a batch operation. Within this framework, many researchers have performed numerous simulations and experiments testing different solvents and crystallization techniques to achieve or control a determined crystal morphology [4,5]. Be that as it may, it is important to keep in mind that in many of the available studies, the crystal morphologies are investigated under experimental conditions far of the scope of application and by setting process conditions that cannot be analyzed independently.

Methodology

In view of the above, a ml-scale facility has been developed to study, find and manipulate crystal morphologies ensuring an efficient usage of raw material and able to resemble the process conditions to be expected in industrial applications, especially regarding stirring and process operation. Furthermore, an experimental design to assess independently, as far as possible, the dependencies between selected process conditions, such as solvent, temperature, supersaturation rate, with the resulting crystal morphologies was elaborated. The crystallization experiments were performed via solvent evaporation and the analysis of the crystal morphology was carried out by means of image analysis during the crystallization to avoid possible changes during the sampling of the crystal product.

Results

The results obtained for a selected active pharmaceutical ingredient (API-I) crystallized in different solvents, at different temperatures and with fast and slow evaporation rates have demonstrated successfully the suitability of the developed methodology to manipulate the crystal morphology of a determined API. In Figure 1 can be seen images taken during the evaporation crystallization experiments at 55 °C. A slow evaporation leads to isometric shapes. Conversely, the crystal morphology observed during the experiment with a fast evaporation rate is unmistakable less isometric, featuring a rod and needle-like appearance.

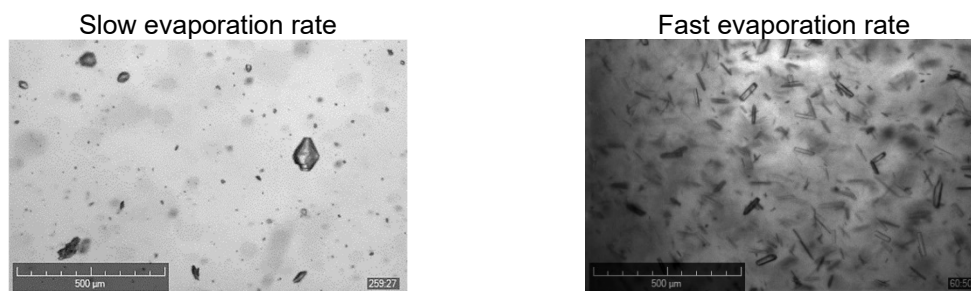


Figure 1 Crystalline images of API-I crystals in ethanol obtained from experiments at 55 °C : slow evaporation rate (left) fast evaporation rate (right)

The displayed results aim essentially to outline the potential of the employed methodology to study and manipulate the crystal morphology of a representative API. The detailed experimental setup and design along with further results and their corresponding discussion are subject of the presentation of this scientific contribution.

References

- [1] P. Dandekar, Z. B. Kuvadia, and M. F. Doherty, "Engineering Crystal Morphology," *Annual Review of Materials Research*, vol. 43, no. 1, pp. 359–386, 2013.
- [2] N. Pudasaini, P. P. Upadhyay, C. R. Parker et al., "Downstream Processability of Crystal Habit-Modified Active Pharmaceutical Ingredient," *Organic Process Research & Development*, vol. 21, no. 4, pp. 571–577, 2017.
- [3] I. de Albuquerque, M. Mazzotti, D. R. Ochsenbein et al., "Effect of needle-like crystal shape on measured particle size distributions," *AIChE Journal*, vol. 62, no. 9, pp. 2974–2985, 2016.
- [4] S. Schiele, T. Kovačević, and H. Briesen, "Morphological Modelling and Simulation of Crystallization Processes," in *Dynamic Flowsheet Simulation of Solids Processes*, S. Heinrich, Ed., pp. 435–473, Springer International Publishing, Cham, 2020.
- [5] S. Bötschi, A. K. Rajagopalan, I. Rombaut et al., "From needle-like toward equant particles: A controlled crystal shape engineering pathway," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 131, p. 106581, 2019.

Vermessung der metastabilen Zonen von Bernsteinsäure bei elektrochemisch induzierter pH-shift Kristallisation

Christian Kocks, Jonas Görtz, Andreas Jupke

AVT.FVT - Fluidverfahrenstechnik, RWTH Aachen University, Aachen

Während der biotechnologischen Produktion von Bernsteinsäure entstehen durch die Zugabe von Basen und Säuren signifikante Mengen an unerwünschten Abfallsalzen, zumeist Calciumsulfate (Gips). Um die Abfallsalzproduktion zu vermeiden wurden industriell zum einen thermische Crackverfahren entwickelt, um die anfallenden Salze aufzuarbeiten. Zum andern sind elektrochemische Downstreamverfahren in den Fokus gerückt [1]. Hierbei wird der pH-Wert durch elektrischen Strom und ohne Zugabe von Säure und Base eingestellt, sodass keine Abfallsalze entstehen.

In diesem Beitrag wird ein elektrochemisches Kristallisationsverfahren vorgestellt, welches den Einsatz von Additiven zur Einstellung des pH-Werts vermeidet und somit die Produktion von Dicarbonsäuren ohne Abfallsalze ermöglicht. Die elektrochemisch induzierte Kristallisation (EIK) nutzt die Abhängigkeit des Dissoziationsgleichgewichts vom pH-Wert und die unterschiedlichen Löslichkeiten der Protonierungszustände der Bernsteinsäure, um diese auszukristallisieren. Hierbei bewirkt die Wasserelektrolyse eine Absenkung des pH-Wertes in Anodennähe. Somit wird die Löslichkeitsgrenze überschritten und die erzeugte Übersättigung führt zur Keimbildung der protonierten Säure. [2]

Der Bereich zwischen Überschreiten der Löslichkeitsgrenze und der Entstehung von Kristallen ist die metastabile Zone. Für die Auslegung von Kristallisationsprozessen ist es essentiell, die metastabile Zonenweite (MSZW) zu kennen um spontane Keimbildung während des Betriebs zu vermeiden. Die Größe der MSZW hängt maßgeblich von der Geschwindigkeit der generierten Triebkraft, im Falle der EIK die aufgebrachte Stromdichte, und der Fremdoberfläche, durch die Wasserelektrolyse entstehender Sauerstoff, ab. Dieses Poster präsentiert die optische Vermessung der MSZW für unterschiedliche Stromstärken mittels einer Endoskopsonde. Desweiteren werden die bestimmten MSZW genutzt, um Keimbildungsparameter zu bestimmen. Hierzu wird der Ansatz von Nývlt auf die elektrochemische pH-shift Kristallisation angewandt. [3]

[1] M. L. A. Jansen, W. M. van Gulik, *Current opinion in biotechnology* **2014**, 30, 190 – 197.

DOI: 10.1016/j.copbio.2014.07.003.

[2] C. Kocks, J. Görtz, A. Holtz, M. Gausmann, A. Jupke, *Chemie Ingenieur Technik* **2019**, 754 (1),

46. DOI: 10.1002/cite.201900088.

[3] J. Nývlt, *Journal of Crystal Growth* **1968**, 3-4, 377 – 383. DOI: 10.1016/0022-0248(68)90179-6.

Modellierung von elektrochemischen Kristallisationsapparaten

Jonas Görtz, Christian Kocks, Andreas Jupke

AVT.FVT - Fluidverfahrenstechnik, RWTH Aachen University, Aachen

Neuartige elektrochemischen Trenntechniken für die Aufarbeitung von biotechnologisch hergestellten Carbonsäuren, wie Itacon- oder Bernsteinsäure, aus wässrigen Fermentationsmedien stellen eine vielversprechende Alternative zu klassischen Aufbereitungsverfahren dar [1,2]. Die fermentative Herstellung dieser Plattformchemikalien erfolgt in der Regel bei neutralen pH Werten, so dass die Säure nach der Fermentation als Salz vorliegt. Dieses wird bei einer klassischen pH shift Reaktivkristallisation mittels der Zugabe von Säure in die protonierte Form überführt und auskristallisiert.

Bei der elektrochemisch induzierten Kristallisation werden die zur Protonierung der Säure benötigten Protonen mittels Wasserelektrolyse produziert. Neben den Protonen entstehen an den Elektroden auch Sauer- und Wasserstoff. Diese Gasphase führt zu einer Gasblasenrührung des Apparates und stellt eine zusätzliche Oberfläche für Keimbildung zur Verfügung.

In diesem Beitrag wird ein Finite Volumen Methode für mehrphasige elektrochemische Kristallisationsapparate in OpenFOAM vorgestellt. Hierbei wird die mehrphasige Strömung mittels eines Euler-Lagrange Ansatzes abgebildet [3]. Unter der Annahme des lokalen Gleichgewichts werden die Dissoziationsreaktionen modelliert. Die Phänomene Keimbildung, -wachstum und -auflösung sind als Ratenmodelle implementiert und werden basierend auf der lokalen Übersättigung gelöst. Die Bewegung der Kristalle wird mittels lagrangescher Partikelverfolgung aufgelöst.

Es werden Simulationsergebnisse für elektrochemische Kristallisationsprozesse unterschiedlicher Stromstärken sowie Volumenströme vorgestellt. Lokale Gradienten sowie eine mögliche Vorgehensweise zur Validierung der Simulation werden präsentiert. Abschließend wird ein neues Design für den mehrphasigen Elektrochemischen Kristallisationsapparat entwickelt und simuliert.

Literaturverzeichnis

- [1] KOCKS, Christian ; GÖRTZ, Jonas ; HOLTZ, Arne ; GAUSMANN, Marcel ; JUPKE, Andreas: *Electrochemical Crystallization Concept for Succinic Acid Reduces Waste Salt Production*. In: *Chemie Ingenieur Technik* 754 (2019), Nr. 1, S. 46
- [2] GAUSMANN, Marcel ; KOCKS, Christian ; DOEKER, Moritz ; EGGERT, Armin ; MARMANN, Tim ; JUPKE, Andreas: *Recovery of succinic acid by integrated multi-phase electrochemical pH-shift extraction and crystallization*. In: *Separation and Purification Technology* 240 (2020), S. 116489
- [3] Hreiz, Rainier; Abdelouahed, Lokmane; Fünfschilling, Denis; Lopicque, François (2015): *Electrogenerated bubbles induced convection in narrow vertical cells: A review*. In: *Chemical Engineering Research and Design* 100, S. 268–281. DOI: 10.1016/j.cherd.2015.05.035.

Modellfreie Prozessführung von Kristallisationen basierend auf einem neuartigen Sensorsystem

C. Meyer¹, L. Schmitt², M. Rädle², S. Scholl¹

¹ TU Braunschweig, Institut für Chemische und Thermische Verfahrenstechnik

² Hochschule Mannheim, Center of Mass Spectrometry and Optical Spectroscopy

Die Kristallisation stellt eine der wichtigsten Grundoperationen zur Produktgewinnung und Aufarbeitung in verschiedenen Industriezweigen dar. Insbesondere kommt sie bei der Aufreinigung von nahezu allen pharmazeutischen Wirkstoffen [1] oder der Herstellung von Raffinadezucker zum Einsatz. Obwohl das Verfahren seit langem genutzt und intensiv untersucht wurde, stellen Prozessdesign und -führung nach wie vor Herausforderungen dar. Ein Grund dafür ist die hohe Komplexität des Kristallisationsvorganges sowie oftmals sehr spezifische Anforderungen an die Produktqualität (Kristallgrößenverteilung, Polymorphie, etc.) [2]. Um diesen gerecht zu werden, wurden zahlreiche Strategien der Prozessführung entwickelt. Unter den modellfreien Ansätzen stellt die *direct nucleation control* (DNC) eine effektive Möglichkeit dar, dynamisch auf Veränderungen im Kristallisator zu reagieren und durch das Auflösen von Kleinstkristallen eine schmale Kristallgrößenverteilung zu gewährleisten [3].

Am Institut für Chemische und Thermische Verfahrenstechnik der TU Braunschweig wurde DNC auf den Einsatz mit einem neuartigen Sensorsystem übertragen und erweitert. Dessen Messprinzip beruht auf der Rückstreuung von Licht an den Kristalloberflächen und gibt damit Aufschluss über die spezifische Oberfläche der dispersen Phase im System. Darüber konnten bspw. der Nukleationszeitpunkt und das Kristallwachstum qualitativ beobachtet werden. Während bei DNC normalerweise von einer FBRM gemessene *counts* als Eingangssignal für die Prozessführung dienen, wurde hierbei die Intensität des Sensorsignals verwendet. Basierend auf diesem und einer vorgegebenen Soll-Intensität wurde die Temperatur im Kristallisator dynamisch geregelt. Bei entsprechenden Versuchen wurden Kühlungskristallisationen des Modellsystems Adipinsäure/Wasser in einem 2 L Kristallisator betrachtet. Ein solcher Versuch ist in Abb. 1 abgebildet. Durch die dynamische Regelung der Temperatur in Abhängigkeit vom Sensorsignal konnte dieses auf einem Zielniveau gehalten und dadurch die Anzahl an Kleinstkristallen reduziert werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass eine DNC in Verbindung mit dem Sensorsystem geeignet ist, um eine Kristallisation zu regeln und eine enge Kristallgrößenverteilung zu gewährleisten.

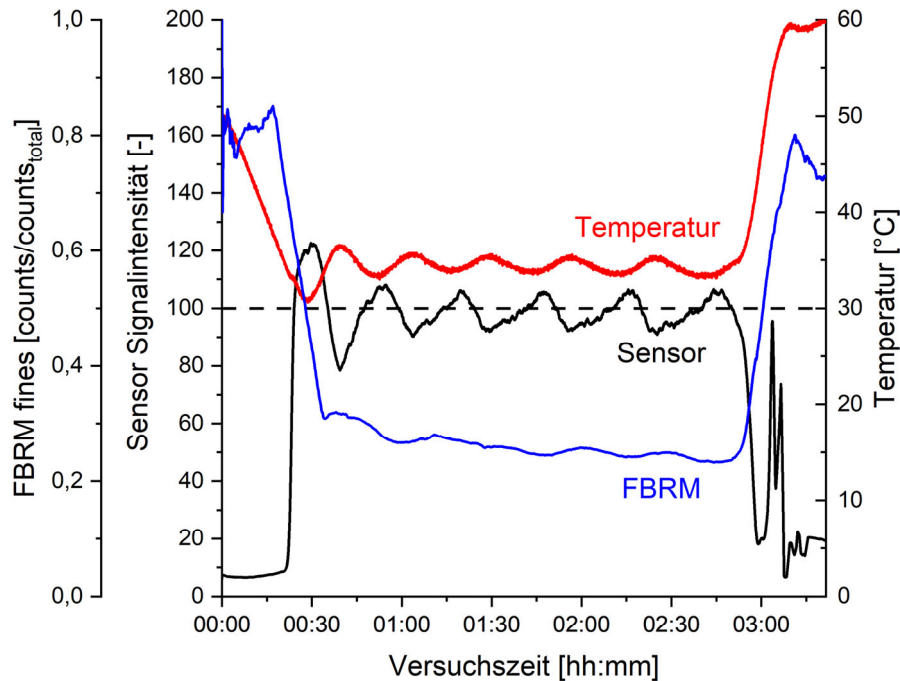


Abbildung 1: Verläufe von Sensorintensität (schwarz), Prozesstemperatur (rot) und FBRM *fine counts* (blau) einer Kühlungskristallisation von Adipinsäure / Wasser mit angepasster DNC in einem 2 L Batchkristallisator.

- [1] A. J. Alvarez, A. S. Myerson, *Crystal Growth & Design* 10.5 (2010), 2219-2228
- [2] Z. K. Nagy, et. al., *Chem. Eng. Res. Des.*, 91.10 (2013), 1903-1922
- [3] M. R. Abu Bakar, et. al., *Crystal Growth & Design*, 9.3 (2009), 1378-1384

Inline Übersättigungsmessung bei der Laktosekristallisation

S. A. Schiele, H. Briesen, Lehrstuhl für Systemverfahrenstechnik, TU München

Motivation

In Laktoselösungen koexistieren die beiden Enantiomere α - und β -Laktose und stehen in einem dynamischen Gleichgewicht. Unter üblichen Prozessbedingungen kristallisiert nur die deutlich schlechter lösliche α -Laktose. Die für den Prozess maßgebliche Übersättigung ist also die der α -Laktose. Während der Kristallisation wird α -Laktose der Lösung entzogen, was zu einem chemischen Ungleichgewicht zwischen α - und β -Laktose führt, welches wiederum durch Mutarotation, die ausgleichende Gleichgewichtsreaktion zwischen α - und β -Laktose, ausgeglichen wird.

Stand der Forschung

In der Literatur finden sich widersprüchliche Aussagen, ob die Mutarotation bei der Kristallisation von Laktose eine Rolle spielt. Einige Studien behaupten die Mutarotation sei sehr viel schneller, als die Kristallisation [1, 2]. Andere Ergebnisse lassen vermuten, dass unter gewissen Prozessbedingungen die Mutarotation sehr langsam und somit prozesslimitierend wird [3]. Ein weiterer Grund dafür, dass meist sowohl in Experimenten als auch Simulationen Mutarotationsgleichgewicht angenommen wird, ist, dass es bisher keine inline Messmethode zur Messung der α -Laktosekonzentration gibt. Der Mutarotationszustand ist also bisher während der Kristallisation unzugänglich, aber gleichzeitig ein wichtiger, möglicherweise geschwindigkeitsbestimmender Prozessparameter.

Ergebnisse

Eigene Arbeiten zeigen, dass ATR-FTIR Spektroskopie in der Lage ist, gleichzeitig die Konzentration von gesamter gelöster Laktose und α -Laktose zu messen [4]. Damit ist die Berechnung der Übersättigung der α -Laktose möglich.

Abb. 1 zeigt, wie das ATR-FTIR Spektrum der Laktose vom Mutarotationszustand abhängt. Die

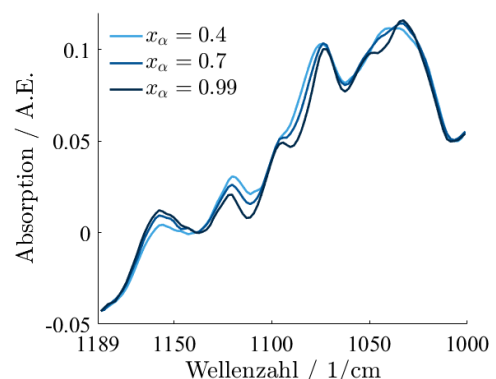


Abb. 1 | ATR-FTIR Spektren der Laktose bei verschiedenen Mutarotationszuständen

Konzentration der gesamten Laktose kann mit der Höhe der Spektren kalibriert

werden. Als Höhe eignet sich die Höhe bei 1037 1/cm, da sie dort unabhängig vom Mutarotationsstatus ist und ein gutes Signal-zu-Rauschen-Verhältnis hat.

Die Kalibrierung des Mutarotationstatus' gestaltet sich etwas komplizierter. Da α - und β -Laktose im dynamischen Gleichgewicht stehen, kann neben einem Gleichgewichtszustand kein weiterer stabiler Zustand gemessen und zur Kalibrierung verwendet werden. Das Gleichgewicht ist außerdem nur sehr schwach Temperatur- und nicht pH-abhängig. Eine ausreichende Verschiebung des Gleichgewichts ist somit auch nicht möglich.

Ein zweiter definierter Zustand wird hergestellt, indem bei einem pH um 4, wo die Mutarotation sehr langsam ist, reine α -Laktose gelöst wird. Das erste Spektrum nach der vollständigen Auflösung ist damit das von nahezu reiner α -Laktose. Zusammen mit einem Gleichgewichtsspektrum, dessen entsprechende Zusammensetzung aus der einschlägigen Literatur bekannt ist, kann durch lineare Interpolation oder Extrapolation ein Spektrum für beliebige Zusammensetzungen berechnet werden. Durch Vergleich von linear-kombiniert berechneten mit gemessenen Spektren, kann die Zusammensetzung der Lösung bestimmt werden. Zur Validierung wurde reine β -Laktose gelöst, der Verlauf der Mutarotation mit der neuen Methode verfolgt und mit einem berechneten Verlauf verglichen. Die Verläufe passen sehr gut zusammen (siehe Abb. 2).

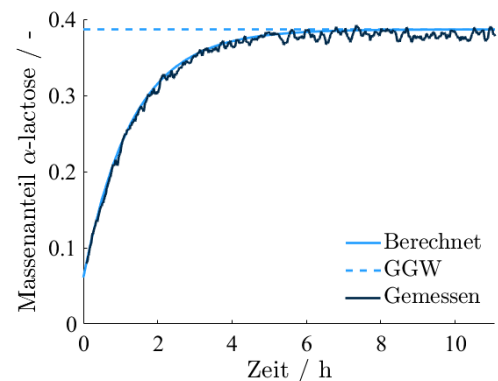


Abb. 2 | Validierung der Methode anhand der Mutarotation von β -Laktose ins Gleichgewicht

Es wurde gezeigt, dass die Messmethode auch in übersättigten, höher konzentrierten und trüben Reaktionsbedingungen angewendet werden kann. Zukünftige Untersuchungen sollen zeigen, unter welchen Kristallisationsbedingungen Mutarotation geschwindigkeitslimitierend wirkt.

Literatur

- [1] Haase & Nickerson, "Kinetic Reactions of Alpha and Beta Lactose. II. Crystallization," J. Dairy. Sci., 1966.
- [2] Simone et al., "Optimal Design of Crystallization Processes for the Recovery of a Slow-Nucleating Sugar with a Complex Chemical Equilibrium in Aqueous Solution: The Case of Lactose," Org. Process Res., 2019
- [3] Rachah & Noll, "Modeling and control of a semi-batch cooling seeded crystallizer," ICMSAO, 2015.
- [4] Schiele et al. "ATR-FTIR Spectroscopy for inline anomer concentration measurements in solution: The case study of Lactose," Food Control, eingereicht im Okt. 2019

Impact of Operating Parameters on Continuous Slug Flow Crystallization

*Anne Cathrine Kufner, Maren Termühlen, Gerhard Schembecker,
Kerstin Wohlgemuth*

*Laboratory of Plant and Process Design, TU Dortmund University, Dortmund,
Germany*

In the context of maintaining consistent product quality such as a specific and narrow particle size distribution (PSD), purity, or morphology, the use of continuous crystallizers offers several advantages compared to batch crystallizers for the production of e.g. pharmaceutical and fine chemical products. Steady-state continuous crystallization processes offer the possibility of reproducible operation and an increased space-time yield. The spatial separation of nucleation and growth zone also leads to an increased crystalline product quality control of both phenomena.

Enhanced control of crystalline product quality is possible inside the slug flow crystallizer (SFC), here characterized by the liquid segmentation through a gaseous phase (synthetic air). Under suitable operational parameters, the internal circulations result in a well-mixed behavior and suspension of crystals inside the liquid compartments. Due to the crystals' suspension and the segmented flow, a narrow residence time distribution (RTD) despite laminar flow conditions is reached, enabling a narrow PSD.

In this contribution, the adjustment of desired product properties such as particle size and product PSD by the variation of operating parameters during cooling crystallization is examined. Therefore, the influence of altered operational parameters on the L-alanine crystals' product size in an aqueous system is evaluated.

In this context, the suspension of crystals within the slugs, the cooling rate, and the residence time in the growth zone proved to be significant factors.

Steady-state operation of the SFC leads to constant final PSD over time. Within short process times of less than or equal to 10 minutes, crystal growth of 120 – 240 μm , resulting in a d_{50} between 400 – 520 μm , was reproducibly obtained.

Temperature control for cooling crystallization on a quasi-continuous filter belt crystallizer

S. Höving¹, B. Oldach¹, H. Rohde¹, N. Kockmann¹,

¹TU Dortmund University, Laboratory of Equipment Design, Dortmund/DE

In the fine chemical industry, downstream processes, particularly crystallization, are conducted mostly batch-wise. Therefore, lots of knowledge and expertise regarding batch crystallization is available. However, industry and process development demand for consistent and efficient continuous processes that require different approaches [1]. With the help of modularization and automation the apparatus discussed in this work tries to transfer batch wise crystallization processes to a continuous operation manner [2].

Mentioned apparatus combines the process steps of particle generation, separation and drying in a quasi-continuous conveyor filter belt fashion (Fig. 1) [2]. Particle generation via precipitation and cooling crystallization are common. Latter benefits from a precise control of the process temperature. By applying different temperature profiles to the crystallization process, parameters such as the crystal size distribution can be influenced and controlled. Therefore, this work focuses on implementing finely tuned temperature profiles to the apparatus. The profiles are applied using electrical heating elements and controlled with a lab automation system by HiTec Zang GmbH. This allows for a fast, responsive and reproducible temperature control during the aforementioned crystallization process, see Fig. 1. Linear as well as convex and concave temperature profiles will be presented.

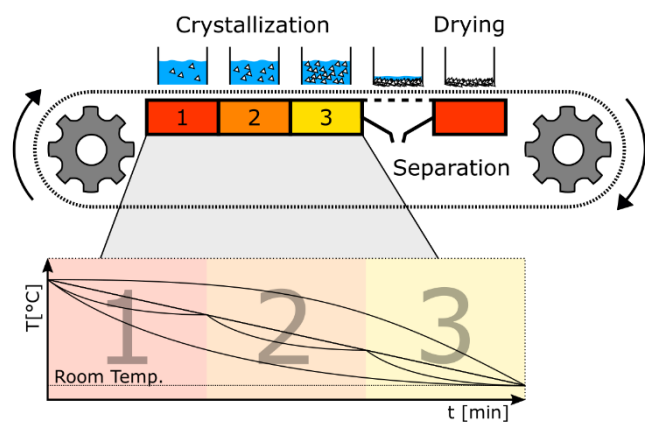


Figure 1: Schematic of possible temperature profiles applied to the crystallization step of the apparatus

The German Federal Ministry for Economic Affairs and Energy (BMWi) is acknowledged for funding this research as part of the ENPRO2.0 initiative. (Support code: 03ET1652F)

[1] T. Wang et al., J. Ind. Eng. Chem. 54 (2017), pp. 14–29.

[2] L. Löbnitz, *Auslegung des Separationsprozesses und Entwicklung neuer Verfahrenskonzepte zur integrierten Produktion und Separation kristalliner Aminosäuren*. Diss KIT 2020

The suitability of classical force fields for the molecular modeling of cocrystal dissolution processes

Luxenburger F., Lüttich R., Elts E., and Briesen H.

Lehrstuhl für Systemverfahrenstechnik, TU München

Most new potential drug candidates are highly hydrophobic and thus exhibit an undesirable dissolution behavior. Therefore, the industry is in need of methods to improve this behavior. One promising pathway is the incorporation of the drug candidates in cocrystals.

In the present work the suitability of different force fields (AMBER, CHARMM and OPLS) for the molecular modeling of the dissolution behavior of paracetamol oxalic acid cocrystals is investigated. The suitability of the force fields is ranked based on their ability to reproduce experimental crystal lattice parameters and to adequately describe solid liquid interface and solution behavior. The stability of the crystal bulk is measured by comparison of the orientations of the molecules in the simulation box with the reference orientations of the molecules from the experimental unit cell. Solubility and diffusion coefficients of the individual cocrystal components are calculated and compared to literature values. Proper dissolution behavior at an aqueous crystal interface is investigated by observing the interface stability for the morphologically important crystal face and calculating the heat of solution values for each force field. Finally, dissolution kinetics are measured and compared for crystal faces predicted from morphological modelling calculations.

Initial results are promising regarding the crystal bulk behavior. Crystals remained stable for all investigated force fields and crystal lattice parameters hardly deviate from PXRD values. In future work, the investigation will be extended to the mentioned parameters and further cocrystal systems.

Use of a suspension-to-suspension reaction concept in a (semi-) continuously operated enzymatic reaction-crystallization system

Jan Neuburger^a, Philipp Süß^b, Ulf Menyes^b, Jan von Langermann^a

a) Biocatalytic Synthesis Group, Institute of Chemistry, University of Rostock

b) Enzymicals AG, Greifswald/Germany

Amine transaminases (ATAs) are important and well established biocatalysts for the synthesis of valuable chiral amines from the corresponding prochiral ketones.^[1] Unfortunately, a major disadvantage of ATAs is the unfavorable reaction equilibrium for the asymmetric synthesis of chiral amines. Classical chemical concepts to overcome this limitation exist, but suffer from secondary complications.^[2]

In this study we present an alternative suspension-to-suspension reaction to overcome the unfavorable reaction equilibrium of a ATA reaction using an *in situ*-product crystallization (ISPC) approach.^[3] A crystallization agent (donor salt) with a relatively low solubility was applied to crystallize the product (product salt) from the reaction in a semi continuous process, which possesses an even lower solubility (Figure 1). The overall amine concentration remains constant in solution, while the product stoichiometrically accumulates in the solid phase.

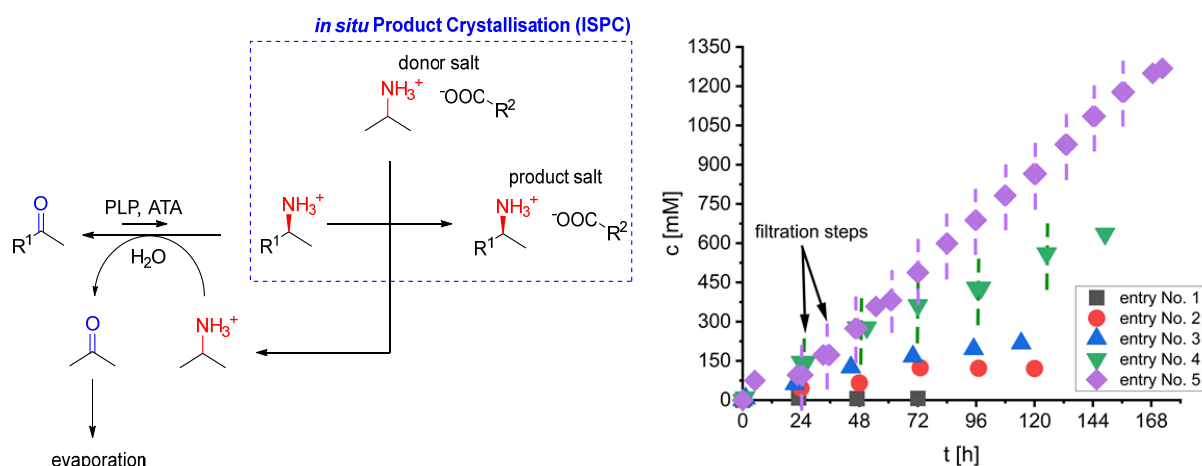


Figure 1: Left: Amine transaminase-catalyzed reaction concept with an *in situ*-product crystallization using a slightly soluble donor salt; Right: semi-continuous reactions at semi-preparative scale.

[1] F. Guo and P. Berglund, *Green Chem.* **2017**, 19, 333-360.

[2] I. Slabu *et al.*, *ACS Catal.* **2017**, 7, 8263-8284.

[3] a) D. Hülsewede *et al.* in *Applied Biocatalysis: The Chemist's Enzyme Toolbox*, **2020**, John Wiley & Sons, 173-178; b) D. Hülsewede *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 4871 – 4884; c) D. Hülsewede *et al.*, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 2727– 2733

Characterization of crystal suspension and residence time distribution in a Taylor-Couette device for continuous crystallization

*Matthias Etmanski, Marius Weber, Gerhard Schembecker, Kerstin Wohlgemuth,
Laboratory of Plant and Process Design, TU Dortmund University,
Dortmund/Germany*

Cooling crystallization from solution is a key unit operation for purification and final product design in the fine chemical and pharmaceutical industry. Continuous crystallization processes promise consistent product quality characteristics like crystal shape and particle size distribution (PSD). To achieve a robust continuous process yielding in crystals of narrow PSD, which is often targeted in manufacturing of e.g. active pharmaceutical ingredients, a continuous crystallizer needs to meet four prerequisites^[1]:

1. Sufficient suspension and transport of the crystals preventing sedimentation and agglomeration.
2. Gentle mixing minimizing crystal attrition and breakage.
3. Sufficient residence time of at least several minutes enabling crystal growth.
4. Narrow residence time distribution achieving equal growth durations for every crystal.

A promising approach for achieving the aforementioned requirements is the Taylor-Couette concept. It consists of two concentric cylinders, placed inside each other, of which the inner one rotates – also called rotor – while the outer one is stationary. As a result, toroidal vortices are induced in the annular gap that facilitate gentle and homogeneous mixing. Moreover, by adjusting the rotation rate of the inner cylinder, different flow regimes can be set. In this way, the width of residence time distribution is manipulable.^[2]

In this contribution we want to present suspension characteristics of a Taylor-Couette device for continuous crystallization, using L-alanine – water as model system. For regions of sufficient suspension, the influence of particles on flow pattern and residence time distribution is determined. The solid phase residence time distribution shows potential for particle classification effects, which might be favorable for achieving a narrow PSD.

References

- [1] P. Kleinebudde, J. Khinast and J. Rantanen. Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals. John Wiley & Sons Ltd, Hoboken, NJ. 2017.
- [2] R. C. Giordano, R. L. C. Giordano, D. M. F. Prazeres and C. L. Cooney. Analysis of a Taylor-Poiseuille vortex flow reactor-I: Flow patterns and mass transfer characteristics. Chemical Engineering Science 53 (1998) 3635-3652.