

# Heuristische Regeln zur Optimierung von Batch-Kühlungskristallisationsprozessen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

vorgelegt der  
Mathematischen –Naturwissenschaftlichen-Technischen Fakultät  
Fachbereich Ingenieurwissenschaften  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Frau Dipl.-Ing. Andrea Warstat  
geb. am 12.09.1976 in Halle Saale

Gutachter: Prof Ulrich  
Prof. Lorenz (Magdeburg)

Halle, 27. März 2006

Verteidigungsdatum: 04.07.2006

**urn:nbn:de:gbv:3-000011538**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000011538>]

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl der Thermischen Verfahrenstechnik des Fachbereichs Ingenieurwissenschaften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Ich möchte an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen allen Personen, die ihren Anteil am positivem Gelingen der Arbeit dazu beigetragen haben, kurz zu erwähnen, um ihnen meinen Dank mitzuteilen.

Herrn Prof. Dr.-Ing. habil J. Ulrich danke ich für die Möglichkeit zur Promotion, der wertvollen Diskussionen und der vielfältigen Unterstützungen in den 4 Jahren als Mitarbeiter in seiner Arbeitsgruppe.

Außerdem möchte ich Frau Dr. rer. nat. H. Lorenz für die Übernahme der Begutachtung meiner Arbeit danken.

Ich bedanke mich bei der Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AiF) speziell der Forschungs-Gesellschaft Verfahrens-Technik e. V (GVT) für die anregenden Diskussionen und die finanzielle Unterstützung.

Mit Aufführen möchte ich die Firmen RADICI GROUP, Albemarle Catalysts, Nutrinova, JUNGBUNZLAUER Ladenburg GmbH und BASF AG, ohne deren Unterstützung wäre es mir nicht möglich gewesen den Bedarf an Ausgangsstoffen für meine experimentelle Arbeit zu decken.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Lehrstuhls der Thermischen Verfahrenstechnik für die angenehme Zusammenarbeit bedanken. Nicht vergessen möchte ich die Studierenden, welche im Rahmen ihrer Studien- und Diplomarbeiten oder als studentische Hilfskräfte, tatkräftig an dem experimentellen Teil dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Eine große Hilfe war mir Dipl.-Ing. Udo Weißgüttel, der mich, wo er konnte, mit technischen Hilfsmitteln und seinem wissenschaftlichen Rat unterstützte.

Danken möchte ich meiner Familie, die mir ein sorgenfreies Studium ermöglichte und mir auch während meiner Zeit als Promovent mit Rat und Tat zur Seite stand.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Lebenspartner Jan Fiedler entgegenbringen, der mit mir bereits die Höhen und Tiefen des Studiums durchlebte und mir auch während meiner Promotion ein guter Ratgeber war.

## **Erklärung über die selbständige Verfassung der Dissertation**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig verfasst habe und nur die in der Dissertation genannten und gewürdigten Hilfen in Anspruch genommen habe. Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

---

Andrea Warstat

Halle, 01.03.2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>STAND DES WISSENS .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Batch – Kühlungskristallisation .....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Allgemeine Grundlagen der Kristallisation .....	3
2.1.1.1	Löslichkeit und Übersättigung .....	3
2.1.1.2	Metastabiler Bereich .....	3
2.1.1.3	Keimbildung .....	4
2.1.1.4	Kristallwachstum .....	5
2.1.1.5	Abrieb .....	6
2.1.1.6	Agglomeration .....	7
2.1.2	Optimierungsmöglichkeiten der Batch – Kühlungskristallisation .....	9
2.1.2.1	Übersättigungskontrolle .....	9
2.1.2.2	Impftechniken .....	11
2.1.2.3	Weitere Optimierungsmöglichkeiten .....	15
<b>2.2</b>	<b>Scale-up .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Heuristische Regeln .....</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>ZIEL DER ARBEIT .....</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>STATISTISCHE DATENANALYSE .....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN .....</b>	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>Voruntersuchungen .....</b>	<b>26</b>
5.1.1	Breite des metastabilen Bereiches .....	26
5.1.2	Wachstumsgeschwindigkeit .....	26
5.1.3	Vickershärte .....	27
<b>5.2</b>	<b>Wahl der Stoffsysteme .....</b>	<b>28</b>
5.2.1	Kaliumsulfat .....	29
5.2.2	Natriumnitrat .....	30
5.2.3	Zitronensäure .....	32
5.2.4	Adipinsäure .....	34
5.2.5	Heterozyklisch organisches Salz .....	35
<b>5.3</b>	<b>Versuchsdurchführung Batch – Kristallisation .....</b>	<b>36</b>
5.3.1	Laboranlage .....	36
5.3.2	Technikumsanlage / Scale-up Versuche .....	38
5.3.3	Filterversuche .....	40
5.3.4	Fehlerbetrachtung .....	41
<b>5.4</b>	<b>Bewertungsmöglichkeiten der Partikelgrößenverteilung .....</b>	<b>42</b>
5.4.1	Mittlere Teilchendurchmesser .....	42
5.4.2	Variationskoeffizient (CV) .....	42
5.4.3	Verhältnis der Anzahl der Saatkristalle zur Anzahl der Produktkristalle .....	43

5.5	Auswertung mit Hilfe von Statistica.....	44
<b>6</b>	<b>DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE.....</b>	<b>46</b>
6.1	Kaliumsulfat.....	46
6.2	Natriumnitrat.....	51
6.3	Zitronensäure.....	55
6.4	Adipinsäure.....	60
6.5	Heterozyklisch organisches Salz.....	65
6.6	Auswertung mit Hilfe von Statistica.....	70
6.7	Scale-up.....	75
<b>7</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>78</b>
7.1	Saatmasse.....	78
7.2	Saatgröße.....	80
7.3	Übersättigung bei der Saatzugabe.....	81
7.4	Abkühlprofil.....	82
7.5	Saatgutqualität und Form der Zugabe.....	83
7.6	Ort der Saatzugabe.....	85
7.7	Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.....	85
7.8	Statistische Datenanalyse.....	88
7.9	Scale-up.....	90
<b>8</b>	<b>HEURISTISCHE REGELN.....</b>	<b>91</b>
8.1	Allgemeine Regeln.....	91
8.2	Stoffsystemabhängige Regeln.....	92
<b>9</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>104</b>
<b>10</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>106</b>
<b>11</b>	<b>SYMBOLVERZEICHNIS.....</b>	<b>108</b>
<b>12</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>110</b>
<b>13</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>119</b>

# 1 Einleitung

Ein hoher Anteil der industriellen Kristallisation, speziell in der Pharma- und in der Lebensmittelindustrie werden im Batch-Prozess durchgeführt. So werden zum Beispiel bei der Novartis Pharma AG, Schweiz, alle Kristallisationsprozesse im Batch-Verfahren betrieben [WOR03]. Ein weiterer Vertreter für die Bedeutung von Batch-Prozessen aus der Pharmaindustrie ist die Firma DSM AG (ehemals Roche Vitamins AG), Schweiz, bei denen nur die Massenproduktionen (>10000 t/Jahr) im kontinuierlichen Verfahren hergestellt werden [WOR03]. Häufige Gründe für den Einsatz von Batch-Prozessen sind:

- die Produktion von kleineren Mengen,
- häufiger Produktwechsel und / oder
- die Qualitätssicherung und -kontrolle der geforderten hohen Reinheiten, welche leichter mit Hilfe des Batch-Verfahrens gewährleistet werden können.

Neben der Aufreinigung werden oft ein gewisses Kornspektrum und ein bestimmter Kristallhabitus gewünscht. Zur Erzielung dieser Produkteigenschaften ist u. a. eine reproduzierbare Keimbildung notwendig. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn z. B. folgende Randbedingungen dem Produktionsprozess zu Grunde liegen:

- eine erschwerte fest-flüssig Trennung durch zu viele feine Kristalle (breites Korngrößenspektrum) aufgrund unkontrollierter primärer Keimbildung,
- viele Einschlüsse von Verunreinigungen durch zeitweise sehr hohe Übersättigungen,
- Bildung von Agglomeraten oder dendritischen Kristallen durch den unterschiedlichen Verlauf des Kristallwachstums,
- instabile und nicht reproduzierbare Produkte bzw. Kristallisationsprozesse, bedingt durch unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten direkt nach der Keimbildung.

Mit Einsatz einer Impftechnik ist es möglich den Kristallisationsschritt der spontanen primären Keimbildung zu überspringen und somit eine definierte Anzahl an Kristallen und damit deren Kristalloberfläche vorzugeben. Durch Kontrolle der Keimbildung ist es ferner möglich, gezielt das Kristallwachstum einzuleiten. Das Kristallwachstum kann weiter durch die Festlegung des Zeitpunktes, sprich die Übersättigung bei der Zugabe der Saatkristalle, optimiert werden. Dementsprechend können Produktchargen mit schmalere Korngrößenverteilungen hergestellt werden, d. h. der Feinanteil wird reduziert und größere Kristalle werden produziert. Außerdem kann aufgrund von kontrolliertem Kristallwachstum positiver Einfluss auf die Reinheit des Endproduktes und die Kristallform genommen werden. Demzufolge bedürfen Batch-Kristallisationsverfahren für einen steuerbaren und reproduzierbaren Prozessverlauf, um die Keimbildung und das Kristallwachstum kontrollieren zu können, fast unausweichlich den Einsatz von Saatkristallen. Um die

Impftechnik erfolgreich einzusetzen, müssen noch viele offene Fragen geklärt werden, wie z. B.:

- Wie viel Saatmasse muss zugeführt werden?
- Welche Größenverteilung und Oberflächenbeschaffenheit sollten die Saatkristalle haben?
- In welcher Form soll die Zugabe erfolgen (trocken oder in Suspension)?
- Bei welcher Übersättigung müssen die Saatkristalle zugeführt werden?
- An welcher Stelle des Kristallisators sollen die Saatkristalle eingebracht werden?
- Was muss bezüglich einer Maßstabsübertragung ("Scale-up") beachtet werden?

Für die hier aufgeführten Fragen gibt es z. T. Antworten "aus Erfahrung" bzw. "aus Überlegungen" (z. B. [MUL93, HEF99, KUB01, KIN04]). Die bereits bekannten Erfahrungen und ersten Regeln sind aber noch sehr produktspezifisch und lückenhaft. Das Fazit der Recherche ist, dass in der Literatur keine allgemeingültige Anleitung für den Einsatz einer Impftechnik vorhanden ist.

Es ist daher Ziel dieser Arbeit, ein Regelwerk aufzubauen, das es gestattet, ein gewünschtes Produkt (Korngrößenverteilung, Korngröße, Reinheit) ohne Fehlchargen mit minimalem Energieeinsatz bei optimaler Raum-Zeit-Ausbeute reproduzierbar herstellen zu können.

Eine wichtige Voraussetzung stellt dabei eine Liste der relevanten Basisdaten aus den physikalischen Abläufen des Prozesses dar. In dieser Arbeit sind Daten angegeben, die für das betreffende Stoffsystem bekannt sein müssen, um gezielt handeln zu können. Natürlich wurde das hierzu grundsätzlich schon existente theoretische Wissen über Keimbildung und Kristallwachstum mit einbezogen.

Das Ziel - die Entwicklung eines Regelwerkes - ist über eine fundierte Ableitung zur kontrollierten Kristallisation, insbesondere durch Impftechniken, erreicht worden. Dazu wurde ein umfangreiches Versuchsprogramm mit fünf Stoffsystemen, welche aufgrund unterschiedlicher spezifischer stofflicher Eigenschaften gewählt wurden, durchgeführt. Das Versuchsprogramm wurde so gestaltet, dass aus der Literatur noch offene Fragen beantwortet werden konnten. Als Schlussfolgerung der vorliegenden Arbeit ist ein Regelwerk im Sinne von Handlungsanweisungen erstellt worden, das beschreibt, was getan werden muss, um die vorher genannten Defizite zu beheben und die erwünschten Produktqualitäten zu erzeugen.

## 2 Stand des Wissens

### 2.1 Batch – Kühlungskristallisation

#### 2.1.1 Allgemeine Grundlagen der Kristallisation

##### 2.1.1.1 Löslichkeit und Übersättigung

Die Löslichkeit beschreibt die Menge eines Stoffes, welche in einem Lösungsmittel bei einer bestimmten Temperatur bis zum Erreichen eines Gleichgewichts gelöst werden kann. Wenn genau dieses fest-flüssige Phasengleichgewicht bei der Kristallisation erreicht ist, spricht man von einer gesättigten Lösung. Dieser Zusammenhang wird zumeist für verschiedene Temperaturen und Lösungsmittelmengen in einem so genannten Löslichkeits-Temperatur-Diagramm durch eine Löslichkeitskurve bzw. Sättigungskurve dargestellt. Je nach Stoffsystem kann die Löslichkeit mit steigender Temperatur zunehmen, konstant bleiben oder auch abnehmen [MAT96, MEY02].

Ist die Konzentration einer Lösung größer als ihre maximale Löslichkeit (z. B. durch Verdampfung von Lösungsmittel), dann spricht man von einer übersättigten Lösung. Die Übersättigung ist das treibende Potential der Kristallisation. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um die Übersättigung zu definieren. Eine der gebräuchlichsten Darstellungen ist die so genannte relative Übersättigung  $S$ , welche wie folgt definiert ist [MER01]:

$$S = \frac{c - c^*}{c^*} \quad (2-1)$$

wobei  $c$  die momentane Konzentration und  $c^*$  die Sättigungskonzentration darstellen.

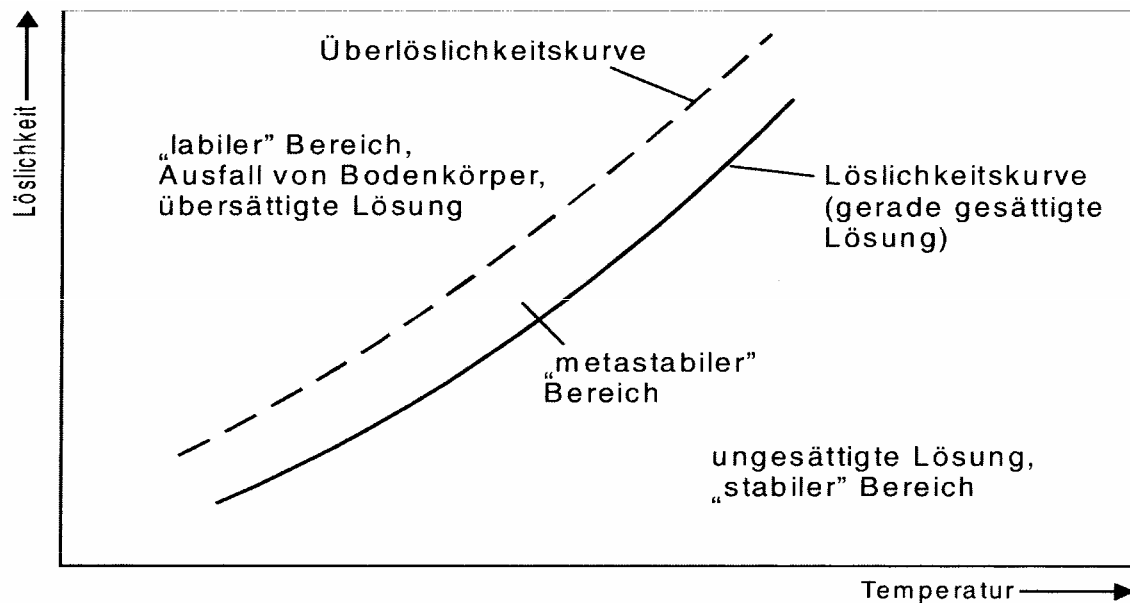
##### 2.1.1.2 Metastabiler Bereich

Es gibt für jede Lösung eine Übersättigungsgrenze, bei der die ersten Kristalle spontan ausfallen. Diese Grenze wird für die verschiedenen Temperaturen und Konzentrationen im Löslichkeits-Temperatur-Diagramm durch die Überlöslichkeitskurve dargestellt. Die Überlöslichkeitskurve ist im Gegensatz zur Löslichkeitskurve keine thermodynamische Größe. Sie ist jedoch von verschiedenen Prozessgrößen abhängig.

Der Bereich zwischen diesen beiden zuvor beschriebenen Löslichkeits- und Überlöslichkeitskurven wird nach Ostwald als metastabil bzw. als metastabiler Bereich bezeichnet und ist thermodynamisch gesehen nicht stabil [MAT96]. Eine typische Darstellung des metastabilen Bereiches ist in Abbildung 2-1 in einem Löslichkeits-Temperatur-Diagramm



gegeben. Es sind drei verschiedene Bereiche zu erkennen (stabil, labil und metastabil). In dem stabilen Bereich ist die Lösung ungesättigt und Kristalle lösen sich auf. Innerhalb des metastabilen Bereiches findet das Kristallwachstum statt und i. R. keine Keimbildung. Die Position der Überlöslichkeitskurve bzw. die Grenzen zur Keimbildung und damit die Breite des metastabilen Bereiches kann beeinflusst werden, z. B. durch unterschiedliche Abkühlraten, unterschiedliche Rührerleistungen, Verunreinigungen, Fremdkeime usw. [HAS02]



**Abbildung 2-1:** Prinzipieller Aufbau eines Löslichkeits-Temperatur-Diagramms [SCH00]

### 2.1.1.3 Keimbildung

Die Keimbildung steht am Anfang einer jeden Kristallisation und ruft die Bildung einer neuen festen Phase - die Kristalle - hervor. Sie wird nach Mullin [MUL93] in die primäre und sekundäre Keimbildung differenziert.

Von einer primären homogenen Keimbildung wird gesprochen, wenn Keime nur aufgrund der Übersättigung der Lösung aus dem gelösten Stoff gebildet werden. Die primäre heterogene Keimbildung tritt auf, wenn sich Fremdstoffe oder Verunreinigungen wie Stäube etc. in der Lösung befinden und die Keimbildung auslösen.

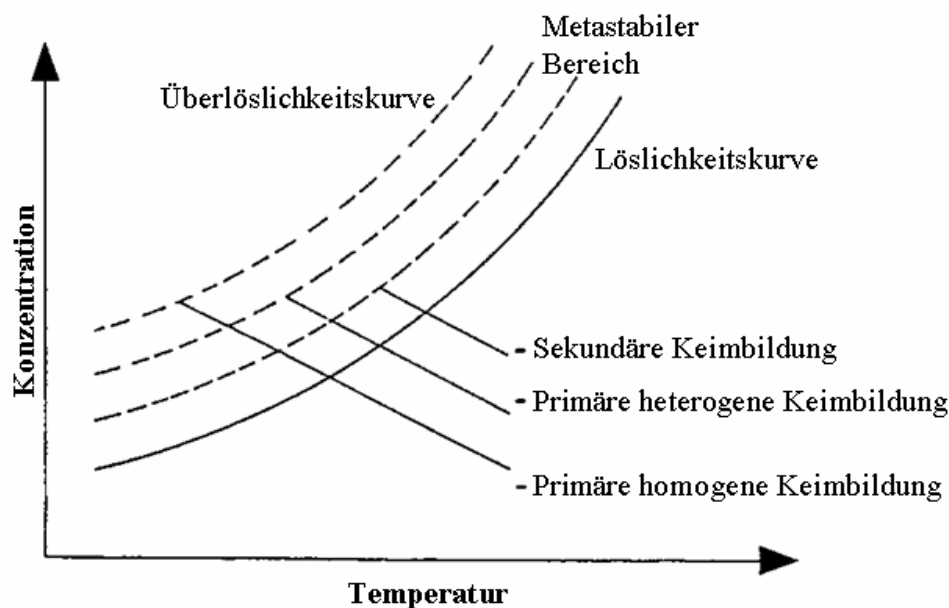
Der Vorgang der sekundären Keimbildung wird durch Kristalle oder Kristallbruchstücke des gleichen Materials ausgelöst. Diese Form der Keimentstehung hat im Wesentlichen zwei Ursachen:

- Durch mechanische Beanspruchungen, wie das Zusammenstoßen der Kristalle untereinander oder durch Einbauten im Behälter, wie Rührer, Stromstörer etc., entstehen Bruchstücke, die als Keime wirken.

- Durch bewusste Zugabe von Kristallen des gleichen Materials in eine übersättigte Lösung zur Steuerung bzw. Kontrollierung der Korngrößenverteilung und der Produktkorngröße. Dieser Vorgang wird „Impfen“ oder „Seeding“ genannt.

Der Energiebedarf, um einen so genannten kritischen und damit stabilen Keim auszubilden, ist für die primäre homogene Keimbildung am höchsten. Für die primäre heterogene und sekundäre Keimbildung wird jeweils ein geringerer Energiebedarf benötigt. Dementsprechend ist die Reihenfolge, in der die Kristalle entstehen (siehe Abbildung 2-2). Für die primäre Keimbildung bedeutet dies, dass sie den größten metastabilen Bereich aufbaut. Ferner fallen die heterogenen und sekundären Keime bei höheren Temperaturen aus und bilden demzufolge kleinere metastabile Bereiche aus, wenn die jeweiligen Randbedingungen z. B. Fremdkeime usw. erfüllt sind.

Detaillierte Abhandlungen zum Thema metastabiler Bereich und den verschiedenen Keimbildungsarten sind z. B. zu finden bei Strege [STR04] und Mersmann [MER01].



**Abbildung 2-2:** Darstellung des metastabilen Bereiches bezüglich der verschiedenen Keimbildungsarten [MER01]

#### 2.1.1.4 Kristallwachstum

Nach der Bildung eines stabilen Keimes beginnt die Phase des Kristallwachstums. Das Kristallwachstum wird in der Literatur unter vielen verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet. Hier soll nur ein kurzer Überblick über die bekanntesten Theorien gegeben werden. Ansonsten wird auf die weiterführende Fachliteratur [VOL39, MUL93, MAT69, MEY02] verwiesen.

Das Oberflächenenergiemodell basiert auf der Annahme, dass die Form, die ein Kristall beim Wachsen annimmt, immer die mit der geringsten Oberflächenenergie ist [MUL93]. Der Nachteil ist allerdings, dass kinematische Einflüsse (Übersättigung und Fluidodynamik) nicht berücksichtigt werden. Weiterentwicklungen dieser Theorie finden sich in einer Reihe anderer Modelle, z. B. das Adsorptionsschichtmodell und Diffusionsmodell.

Das von Volmer entwickelte Adsorptionsschichtmodell [VOL39] besagt, dass eine Grenzschicht existiert, in der die Bausteine (Moleküle, Ionen, Atome) beweglich sind. Ist die Energie eines Bausteins groß genug, kann er wieder in die Mutterphase zurückkehren. Hat er einen Teil seiner Energie verloren, kann er an einem geeigneten Platz eine feste Bindung eingehen bzw. ganz und gar einen zweidimensionalen Keim bilden [MAT69].

Der Diffusionstheorie liegt zugrunde, dass auch bei großen Relativgeschwindigkeiten zwischen Kristall und Lösung dem Kristall eine Grenzschicht anhaftet. Diese Grenzschicht muss von den zukünftigen Gitterbausteinen kontinuierlich durch konvektiven Stofftransport aus der Lösung an die Oberfläche der Kristalle überwunden werden. Die Bausteine werden dort dann durch Oberflächenreaktion in das Kristallgitter eingebaut (siehe z. B. [MAT69]).

Das Burton-Cabrera-Frank (BFC) Modell geht davon aus, dass das Wachstum an stufenartigen Versetzungen beginnt und sich spiralförmig fortsetzt [MEY02]. Ferner wird das sogenannte „Birth and spread model“ [OHA73, NYV85] beschrieben. Letzteres basiert auf der Annahme der Kristalloberflächenkeimbildung, welche an jeder beliebigen Oberfläche des Kristalls auftreten kann (siehe z.B. [MEY02]).

#### **2.1.1.5 Abrieb**

Laut Ulrich [ULR81] gibt es eine Reihe von Kriterien, welche die sekundäre Keimbildung durch Abrieb im Kristallisationsprozess begünstigen:

- die Übersättigung,
- die Beanspruchungsart und –intensität,
- die Kristallgröße,
- die Suspensionsdichte,
- die Kristallhärte bzw. Bruchfestigkeit,
- die Oberflächenhärte des Stoßpartners,
- die Vorgeschichte der Kristalle.

Laut Ulrich [ULR81] steigt mit der Übersättigung die Anzahl der Abriebpartikel, da der Grad an überlebensfähigen Partikeln ansteigt.

Die Beanspruchungsintensität steigt mit der Drehzahl im Rührkessel und damit auch die Menge der Sekundärkeime. Dies ist im Allgemeinen auf eine erhöhte

Kollisionswahrscheinlichkeit und einer hohen Prallenergie resultierend aus dem hohen Leistungseintrag zurückzuführen [ULR81, GAH97, POL87].

Zu den Kristallgrößen gibt Gahn [GAH99] an, dass ab einer Kristallgröße von 100  $\mu\text{m}$  der Einfluss des Abriebes auf den Kristallisationsprozess mit in Betracht gezogen werden muss.

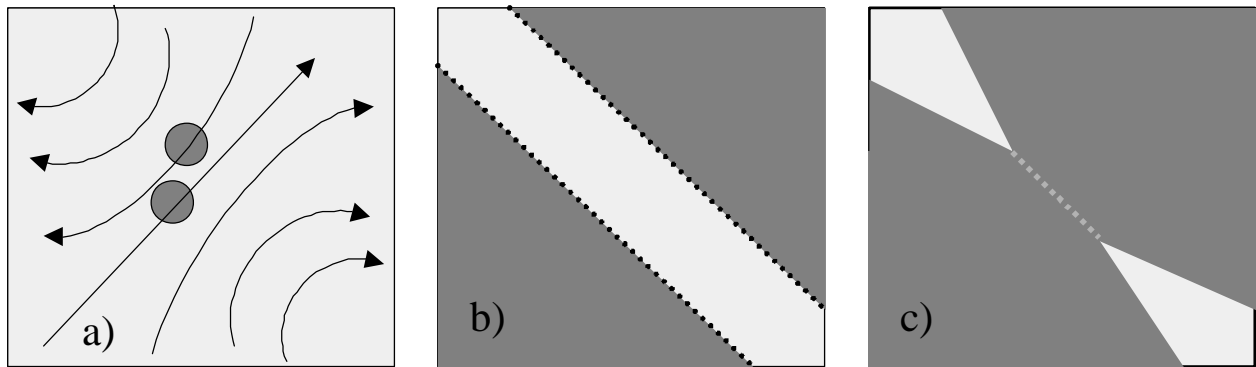
Ferner fasst Gahn [GAH97] zusammen, dass die Härte eines Kristalls, der Schubmodul und die spezifische Bruchflächenenergie  $\Gamma/K_F$  benötigt werden, um den Abrieb als Funktion der Belastungsintensität zu beschreiben.

### 2.1.1.6 Agglomeration

Während des Kristallisationsprozesses können neben der Keimbildung, dem Kristallwachstum und der sekundären Keimbildung wie der Abrieb auch Agglomerationseffekte einen erheblichen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung haben.

In Abbildung 2-3 ist eine Modellvorstellung skizziert, welche die Vorgänge bei der Agglomeration von Kristallen in der Suspensionskristallisation beschreibt [BRU05]. Dabei wird davon ausgegangen, dass ein Agglomerat in einem immer wiederkehrenden Zyklus folgende Vorgänge durchläuft [KOF92]:

- Schritt 1: Aufgrund von Adhäsionskräften bilden sich zunächst lockere Agglomerate, wobei hierbei die Feststoffkonzentration und damit die Kollisionshäufigkeit, die Korngrößenverteilung sowie fluiddynamische Transportmechanismen Einfluss nehmen (Abbildung 2-3 a, b).
- Schritt 2: Infolge des Kristallwachstums erfolgt eine Alterung der Agglomerate bzw. der Aufbau von Feststoffbrücken. Wichtig ist hierbei die Zeit, welche zur Verfügung steht, um eine entsprechende dauerhafte Festigkeit zu erreichen (Abbildung 2-3 c). Laut Brunsteiner [BRU05] und Kofler [KOF92] wird die Bildung von Brückenbindung bei hohen Übersättigungen begünstigt.
- Schritt 3: Durch mechanische Belastung kann der Vorgang der Alterung der Agglomerate durch eine vollständige oder teilweise Zerstörung der Agglomerate erfolgen. Bruchstücke wiederum können dann teilnehmen am Kristallwachstum und/oder wieder agglomerieren.



**Abbildung 2-3:** Stufen der Agglomeration a) Annäherung von Partikel auf makroskopischer Ebene – Kollision b) Annäherung/Anlagerung auf mikroskopischer Ebene c) Aufbau von Feststoffbrückenbindungen

Aus der Literatur sind die verschiedenen Modelle zur Beschreibung der Kollisionshäufigkeit inerter Partikel bekannt. Sie beruhen im Wesentlichen alle auf dem Modell von Smoluchowski [SMO17]. Demnach ergibt sich die Kollisionshäufigkeit bzw. die Kollisionsfrequenz  $J_{i,j}$  zweier Partikel  $i$  und  $j$  aus der jeweiligen volumenbezogenen Anzahlkonzentration der Partikel  $C_{N,V}$  und dem Kollisionskoeffizienten  $K_{i,j}$  in der folgenden Form:

$$J_{i,j} = K_{i,j} \cdot C_{N,V,i} \cdot C_{N,V,j} \quad (2-2)$$

Der Kollisionskoeffizient beschreibt das Volumen, das die Partikel  $i$  und  $j$  in einem bestimmten Zeitintervall überstreichen.

Zur Alterung von Kristallagglomeraten gilt die Modellvorstellung, dass durch Kristallwachstum der Abstand zwischen den Partikeln so weit verringert wird, dass dann die van-der-Waals-Kräfte wirksam werden können und ein Wiederentfernen der Partikel aufgrund von Scherströmung verhindert wird. Agglomeraterstörung am Rührorgan wird bei dieser Modellvorstellung nicht mit in Betracht gezogen [THA80].

Die dafür benötigte Zeit, auch bezeichnet als Agglomeratverwachszeit  $t_{\text{Verw}}$ , wird für eine zylindrische Kristallform aus der folgenden theoretischen Abhängigkeit hergeleitet:

$$t_{\text{Verw}} = \frac{1}{4} \frac{x \delta \rho_K \ln(l_0 / h_0)}{D \Delta c} \quad (2-3)$$

Grundlage für diesen Ansatz [THA80] ist die Diffusion der Ionen durch die Diffusionsgrenzschrift  $\delta$  um das Agglomerat sowie durch den Spalt am Einbauort. Mit steigender Übersättigung  $\Delta c$  und abnehmender Diffusionsgrenzschrift  $\delta$  nimmt die

notwendige Zeit zum Verwachsen ab. Diese Modellvorstellung gilt vor allem für diffusionsorientiert wachsende Kristallstoffsysteme.

## 2.1.2 Optimierungsmöglichkeiten der Batch-Kühlungskristallisation

Ein hoher Anteil der Kristallisationen in der Industrie wird im Batch-Prozess durchgeführt. Hauptsächlich findet er Einsatz, wenn kleinere Mengen produziert werden, immer wieder das Produkt gewechselt wird oder z. B. in der pharmazeutischen Industrie, welche extrem hohe Reinheiten fordern und mit Hilfe des Batch-Verfahrens die Qualitätssicherung und -kontrolle gewährleistet.

Durch alternierende Zusammensetzungen von Rohstoffen und schwankende Randbedingungen während der Produktion werden oft stark variierende Produktqualitäten im Batch-Prozess erzeugt. Daher ist das Interesse an Optimierungsmöglichkeiten sehr hoch [COS05, HOJ05, HU05, ROH05, DOK04]. In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert, wie ein Batch-Kristallisationsprozess optimiert werden kann. Im Folgenden sollen diese unterschiedlichen Methoden kurz dargestellt und diskutiert werden.

### 2.1.2.1 Übersättigungskontrolle

Griffiths [GRI25] weist bereits daraufhin, dass mit Kontrolle der Übersättigung im Abkühlungsverlauf innerhalb des metastabilen Bereichs eines Stoffsystems erheblich größere Kristalle produziert werden können. Sie entwickelten ein mathematisches Modell für die Batch-Kristallisation von Kaliumsulfat unter Verwendung von Bilanzen der Löslichkeit, der Wachstumsrate sowie der Keimbildungsrate. Weitere Kalkulationen und Untersuchungen von optimalen Abkühlprofilen sind bei [HU05, COS05, MOH02, MIL94, NYV88, ULR79, MUL71, JON74] angegeben.

Da diese Kalkulationen sehr komplex sind und oft nicht praktikabel, gibt Mullin [MUL93] die folgende vereinfachte Formel zur Berechnung eines kontrollierten Abkühlungsprofils mit einem parabolischen Temperaturverlauf an:

$$T(t) = T_0 - (T_0 - T_E)(t/\tau)^3 \quad (2-4)$$

wobei  $T(t)$  der Temperatur zum Zeitpunkt  $t$ ,  $T_0$  der Starttemperatur,  $T_E$  der Endtemperatur und  $\tau$  der Batch-Zeit des Kristallisationsprozesses entspricht.

Weitere Abkühlungsprofile, welche in der Literatur [JON74, KUB01] diskutiert und in der Industrie verwendet werden, sind die so genannte natürliche und lineare Abkühlung.

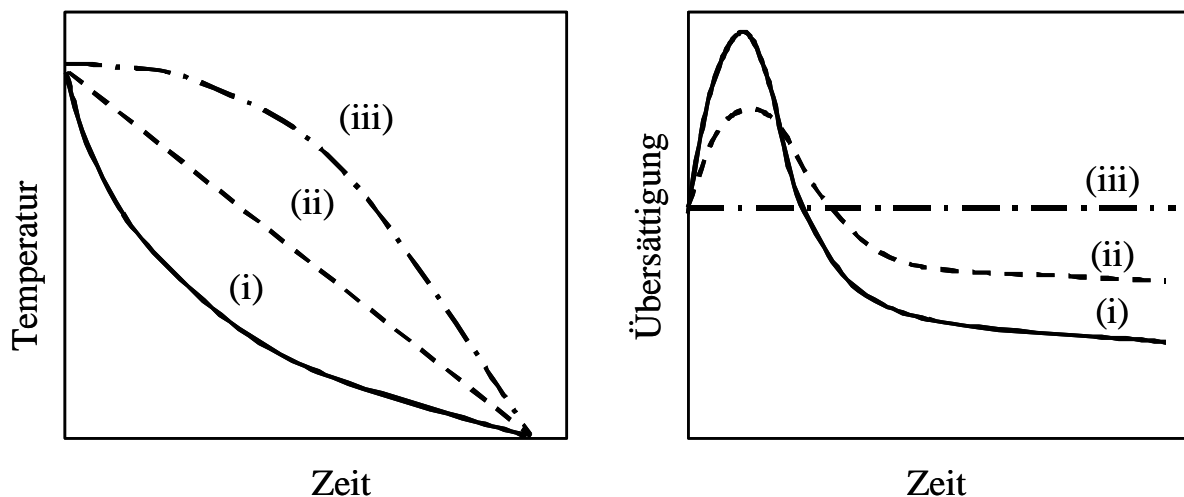
Bei der natürlichen Abkühlung folgt die Temperatur dem Newtonschen Gesetz:

$$\frac{dT}{dt} = -K(T_0 - T_W) \quad (2-5)$$

Im Fall der linearen Abkühlung folgt die Temperatur einer konstanten Kühlungsrate:

$$T(t) = T_0 - K \cdot t \quad (2-6)$$

Im Folgenden soll der Einfluss des Temperatur-Zeit-Profiles auf die Übersättigung etwas näher betrachtet werden.



**Abbildung 2-4:** Temperatur- (a) und Übersättigungsverläufe unterschiedlicher Abkühlungsprofile: (i) natürlich, (ii) linear, (iii) kontrolliert [Jon74, MIL94]

Es ist ersichtlich, dass die Temperatur (Abbildung 2-4 a) bei einer natürlichen (unkontrollierten) Abkühlung exponentiell abnimmt. Dies hat zur Folge, dass die Übersättigung (Abbildung 2-4 b) gleich zu Beginn des Prozesses sehr stark ansteigt und damit ein Maximum bei der spontanen Keimbildung erfährt. Dies führt zu einem sehr schnellen exponentiellen Übersättigungsabbau mit geringem Kristallwachstum, aber sehr starker Neukeimbildung, was kleine Produktkristalle und breite Korngrößenverteilungen nach sich zieht.

Bei einer linearen Abkühlung (Abbildung 2-4 a) ist der Übersättigungsanstieg zu Beginn wesentlich geringer und auch das Maximum fällt wesentlich niedriger aus als bei der

unkontrollierten Abkühlung aufgrund der langsamer abfallenden Temperatur. Auch dieser Anstieg der Übersättigung ist oftmals ausreichend, um eine unkontrollierte Keimbildung auszulösen.

Selbst wenn Saatkristalle verwendet werden, kann mit natürlicher und linearer Keimbildung ein Anstieg in der Übersättigung nicht verhindert werden, wenn die Saattoberfläche nicht ausreicht, um die durch die Abkühlung entstandene Übersättigung hinreichend schnell abzubauen. Insbesondere ist hierbei darauf zu achten, dass bei vielen Stoffsystemen die Anwesenheit von Kristallen den metastabilen Bereich erheblich verringert. Es ist daher sinnvoll, die Temperatur, wie im so genannten kontrollierten Abkühlprofil, zu Beginn des Prozesses mit noch kleiner Oberfläche an Kristallkeimen nur langsam abzusenken. Erst zum Ende des Batch-Prozesses, wenn sich durch Wachstum die Oberfläche der schon vorhandenen Saatkristalle stark vergrößert hat und damit in der Lage ist die Übersättigung entsprechend schnell abzubauen, kann die Abkühlrate deutlich gesteigert werden.

### 2.1.2.2 Impftechniken

Es ist bekannt (siehe z. B. [MUL93, HEF99, ZHA05]), dass mit Hilfe einer Impftechnologie die Produktqualität (Korngrößenverteilung und Reinheit) verbessert werden kann. Kind [KIN04] geht sogar schon soweit, dass er das Verwenden einer Impftechnologie als heuristische Regel zur Auslegung und Betrieb von Kristallisatoren angibt. Im Folgenden sind alle seine Regeln aufgelistet:

- Übersättigung nur in Gegenwart von Kristallen erzeugen
- Übersättigung  $< 30$  % des metastabilen Bereichs
- gute Durchmischung zur gleichmäßigen Ausnutzung des Volumens
- alle Kristalle in Suspension halten
- Batch-Kristallisatoren anfangs impfen
- Einfluss von Rückführungen prüfen

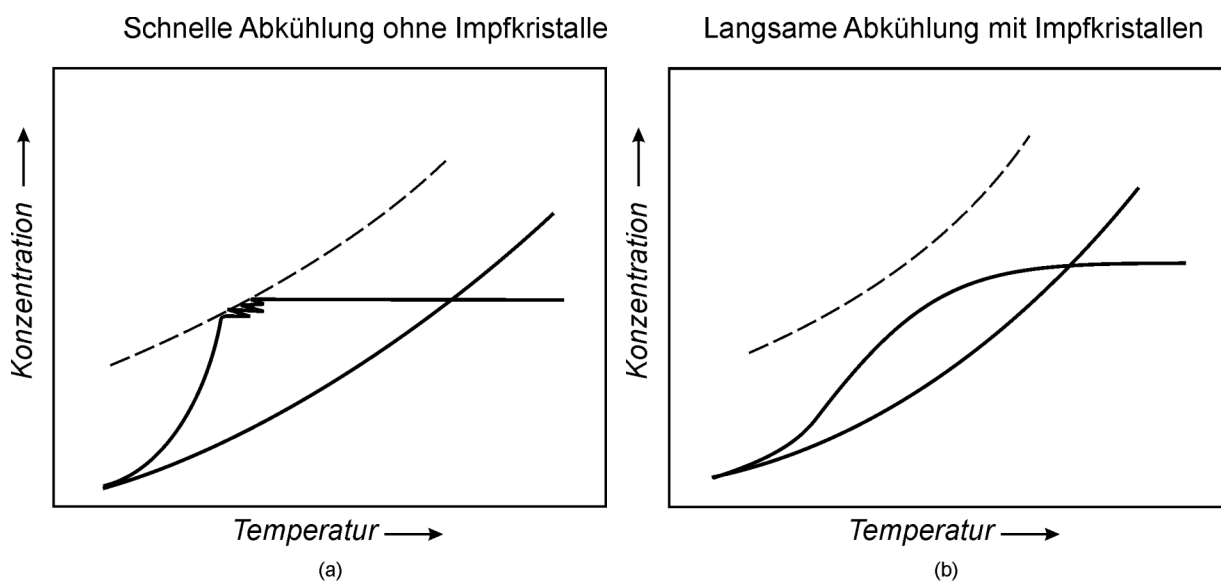
Zhang [ZHA05] konnte für das Stoffsystem Adipinsäure nachweisen, dass mit Hilfe von Saatkristallen und langsameren Abkühlraten der Anteil an eingeschlossenen Lösungsmittelmengen deutlich reduziert werden kann.

Mullin [MUL93] wiederum demonstriert mit den schematischen Darstellungen in Abbildung 2-5 den Einfluss der Abkühlung und der Verwendung von Saatkristallen auf den Prozessverlauf in der Kühlungskristallisation. Bei schneller Abkühlung ohne Saatkristalle sinkt die Temperatur bei konstanter Konzentration bis zur Keimbildung (Abbildung 2-5a). Danach steigt die Temperatur leicht an aufgrund der Tatsache, dass die Keimbildung zumeist ein exothermer Prozess ist. Da allerdings das System abgekühlt wird, befindet sich die Lösung am Beginn des Prozesses immer wieder im Bereich der Übersättigungskurve, so dass



weitere unerwünschte Keimbildung entstehen kann. Diese Instabilität setzt sich so lange fort bis die Keimbildungsrate so gering ist, dass die Wärmeentwicklung keinen gegenläufigen Temperaturverlauf zur Abkühlung bedingt und die Keime groß genug sind, um die Übersättigung, welche durch die Abkühlung der Lösung entsteht, entsprechend abzubauen. Bei einer solchen Prozessführung ist sowohl die Keimbildung als auch das Kristallwachstum unkontrolliert, was sich in breiten gegebenenfalls poly-modalen Korngrößenverteilungen und in schlechten Reinheiten widerspiegelt.

Werden allerdings Saatkristalle in eine übersättigte Lösung gegeben (Abbildung 2-5b), ist während des Prozesses oft nur Wachstum der Kristalle zu beobachten. Mit Saatkristallen kann der Schritt der Keimbildung übersprungen werden und wenn die Saatoberfläche ausreicht, um die Übersättigung entsprechend abzubauen, kann dadurch das System nie in die Nähe der Keimbildungskurve gelangen. Weiterhin deutet Mullin in Abbildung 2-5 bereits an, dass mit Hilfe einer optimierten Abkühlung die Übersättigung und damit die Korngrößenverteilung kontrolliert werden kann.



**Abbildung 2-5:** Schematische Darstellung der Abhängigkeit des Prozessverlaufes in der Kühlungskristallisation bezüglich der verwendeten Abkühlung und des Einsatzes von Saatkristallen [MUL93]

Mullin [MUL93] gibt die folgende Formel zur Berechnung der Saatmasse an, welche sich einfach aus der Massenbilanz ergibt:

$$M_S = \frac{M_P \cdot L_S^3}{L_P^3 - L_S^3} \quad (2-7)$$

Diese Kalkulation basiert allerdings auf der Annahme, dass der Prozess nur durch Kristallwachstum definiert ist. Zusätzliche Keimbildung (durch Abrieb oder aufgrund von örtlich bedingten hohen Übersättigungen) und Agglomeratbildung werden vernachlässigt. Weiterhin ist es fraglich, ob die Saatoberflächen immer dazu ausreichen, die Übersättigungen, welche sich prozessbedingt aufbauen, soweit abzubauen, dass damit die Lösungen nicht in den Bereich der Keimbildung in Anwesenheit von arteigenen Kristallen gelangen.

Aufgrund dessen sind von Heffels und Kind [HEF99] folgende Richtwerte aus der Praxis angegeben:

- die Saatkristallgröße entspricht dem 0,1 – 0,3fachen der Produktkorngröße,
- die Saatmasse beträgt 0,1 – 3 % der Masse der Produktkristalle.

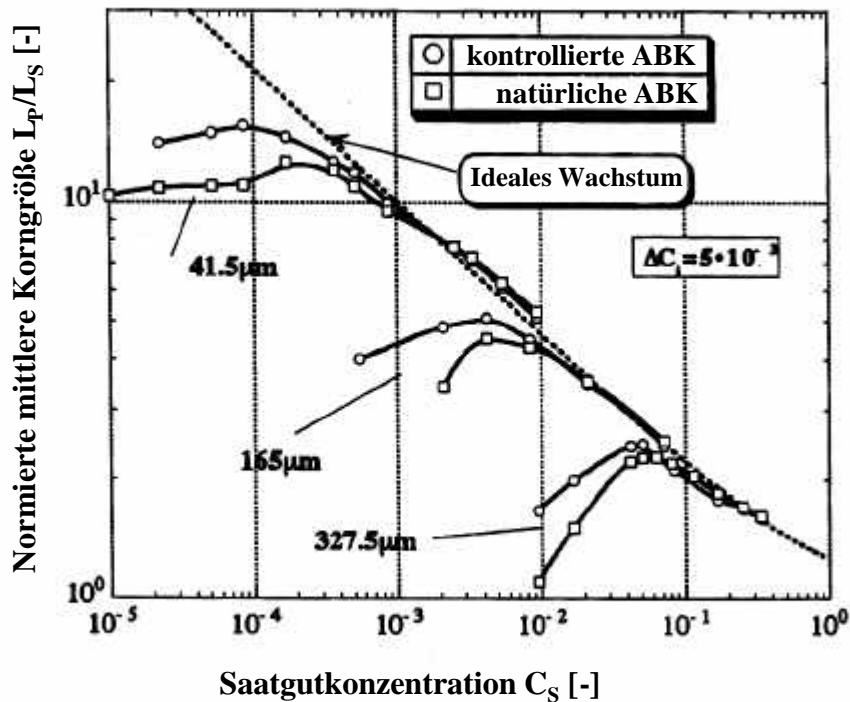
Man kommt schließlich zu dem Schluss, dass die Entwicklung eines Impfprozesses in der Kristallisation für ein bestimmtes Stoffsystem ein empirischer Prozess ist.

Kubota und Doki et al. [DOK98, DOK99, DOK01, DOK02, KUB01, KUB02, JAG99] ermitteln für jedes Stoffsystem eine so genannte kritische Saatmasse in Abhängigkeit zur Saatgröße. In Abbildung 2-6 ist ein Beispiel ihrer Ergebnisse für Kaliumaluminiumsulfat gegeben. Sie steigerten langsam die Saatmasse einer bestimmten Korngröße bis die normierte mittlere Produktgröße ( $L_P/L_S$ ) wieder absank.

Die kritische Saatmasse liegt im Schnittpunkt der experimentell ermittelten Kurve und der so genannten idealen Wachstumslinie, welche wie folgt berechnet wird:

$$\frac{L_P}{L_S} = \left( \frac{1 - c_S}{c_S} \right)^{1/3} \quad (2-8)$$

Wobei  $C_S$  eine Saatkonzentration ist, die sich aus dem Verhältnis der Saatmasse zur theoretisch berechneten Produktmasse aus den Löslichkeitsdaten ergibt. Sie entspricht der Gleichung (2-7) nach Mullin. Ihre Zielvorgabe ist es, uni-modale Verläufe der Korngrößenverteilung zu ermitteln. Die Hauptkenntnis der Untersuchungen von Kubota und Doki et al. ist, dass die Saatmasse nur hoch genug sein muss (teilweise über der kritischen Saatmasse), um auch mit natürlicher Abkühlung einen uni-modalen Verlauf der Korngröße zu erzielen. Allerdings liegen die kritischen Saatmassen für natürliche Abkühlung oft bei mehreren Prozenten (auch beim Einsatz kleiner Saatgrößen), wodurch sich kleine Produktgrößen und eine niedrige Ausbeute ergeben. Im angegebenen Beispiel (siehe Abbildung 2-6) für Kaliumaluminiumsulfat liegt die von Doki und Kubota ermittelte kritische Saatmasse für eine Saatgröße von 328  $\mu\text{m}$  bei 33 ma% bei [DOK01].



**Abbildung 2-6:** Vergleich von normierten mittleren Korngrößen für zwei verschiedene Abkühlprofile (ABK) [DOK01]

Hojjati et al. [HOJ05] ermittelte ähnliche Ergebnisse für Ammoniumsulfat. Andererseits geben sie an, bereits uni-modale Verläufe erzielt zu haben für Stoffsysteme mit geringeren Saatgutkonzentrationen als die nach der Methode von Doki und Kubota ermittelten [DOK98].

Von Doki et al. [DOK99] und Kubota et al. [KUB97] gibt es Scale-up Untersuchungen zum Impfverhalten für das Stoffsystem Kaliumaluminiumsulfat. Jedoch haben sie nur die natürliche Abkühlung untersucht. Ergebnis ihrer Analysen ist, dass sie keinen signifikanten Scale-up Effekt ermittelten, wenn die Saatgutkonzentration nur hoch genug ist.

Eine weitere wichtige Frage bezüglich der Anwendung der Impftechnologie ist die Saatgutqualität. Grundlage dafür ist, dass beschädigte und unbeschädigte Kristalle oft unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten haben [STE90, LAC95, KRU90]. Jedoch lässt sich nicht grundsätzlich festlegen ob überhaupt und welche langsamer oder schneller wachsen [STE90, KRU90]. Die Untersuchungen zum Einsatz der Saatkristalle mit unterschiedlichen Qualitäten in der Batch-Kühlungskristallisation sind in der Literatur nur unzureichend. Es wird zwar häufig erwähnt, dass gewaschene Saatkristalle verwendet wurden [DOK01], allerdings fehlen vergleichende experimentelle Untersuchungen. Jagadesh et al. [JAG96] präsentieren Ergebnisse, bei denen Kaliumaluminiumsulfat mit Hilfe unterschiedlicher Saatgutqualitäten auskristallisiert wurde, jedoch verwendeten sie nur die natürliche Abkühlung. Sie stellten keinen signifikanten Unterschied im Endprodukt beim Einsatz von

gewaschenem oder ungewaschenem Saatgut fest. Nur für die Versuche mit gemahlenem Saatgut geben sie an, dass die mittlere Produktgröße wesentlich kleiner war.

In der Zuckerindustrie wird die Impftechnik bereits aufgrund von vielen Jahrzehnten an Erfahrung angewendet. Angaben sind hier, dass ungefähr 30 ma% an Saatkristallen verwendet werden. Es wird angegeben, dass schmale Verteilungen einfach erreicht werden können für niedrige Wachstumsraten bezüglich niedriger Übersättigungen [WIL91].

Weiterhin wird die Impftechnologie bereits häufig verwendet auf dem Gebiet der Polymorphy [BEC98, BEC00, BEC01, DOK04, ROH05]. Allerdings mit dem Hauptaugenmerk, die gewünschten Polymorphe auskristallisieren zu lassen.

In der Literatur sind zum Thema der Optimierung von Batch-Kühlungskristallisationen diverse Simulationsmodelle zu finden [BOL92, CHU99, CHU00, MA99, CHO04, COS05]. Leider fehlt allen eine ausreichende Verifizierung der Ergebnisse durch experimentelle Untersuchungen. Weiterhin sind die Modelle mathematisch sehr komplex, fordern ein fortgeschrittenes Wissen über Bilanzierungen in der Batch-Kristallisation und auch die Quellcodes der Programmierungen müssen zugänglich sein. Daher sind die Simulationsmodelle oft für industrielle Anwendungen nicht geeignet, zumindest dort, wo Entscheidungen schnell und teilweise spontan getroffen werden müssen.

Ein Ergebnis der Simulationen bei Chung et al. ist [CHU99, CHU00, MA99], dass ein Optimierungsprozess bezüglich der Saatgutverteilung einen stärkeren Einfluss hat, als über das Abkühlprofil. Er widerspricht Mullin und Nyvlt [MUL71], welche sich hauptsächlich mit einem optimierten Abkühlprofil und damit dem konstant Halten der Übersättigung beschäftigten. Für ihn sollten im Optimierungsprozess sowohl die Saatgutparameter als auch das Übersättigungsprofil Bestandteil sein.

### **2.1.2.3 Weitere Optimierungsmöglichkeiten**

Möglich ist es z. B. durch in-line Messung der Übersättigung das Abkühlprofil zu korrigieren bzw. anzupassen. Dadurch ist es möglich, die Übersättigung in einem Bereich zu halten, wo unerwünschte Keimbildung ebenfalls nicht möglich ist [KÜH97, FEV96]. Allerdings bedingt diese Prozessführung eine oft kostspielige Mess- und Regeltechnik.

Eine weitere Möglichkeit zur Produktoptimierung, welche in der Literatur (siehe z.B. [TAK99, LEW02]) diskutiert wird, ist eine Keimbildung zu initiieren, z. B. durch schnelles Abkühlen, um dann durch Anheben der Temperatur einen Teil der Keime wieder aufzulösen.

Ähnlich funktioniert ein sogenannter multi-stage Kühlungskristallisationsprozess [SAN00, KUB02, KUB02, TAK02]. Dabei wird in bestimmten Zyklen immer wieder die Temperatur angehoben und dadurch ein Teil der Kristalle wieder aufgelöst. Da sehr kleine Kristalle eine niedrigere Löslichkeit haben als große Kristalle (Gibbs-Thomson-Effekt [MUL93]), werden

diese eher aufgelöst. Danach werden dann wieder natürliche unkontrollierte Abkühlprofile gefahren.

Für die beiden zuletzt genannten Möglichkeiten werden oft Sonden empfohlen, wie die FTIR – Spektroskopie, Ultraschall- oder Trübungsmesssonden. Hierbei ist oft ebenfalls ein Mehraufwand nötig sowohl an Energie als auch in der Mess- und Regelungstechnik. Weiterhin ist die Anzahl der Keime nicht eindeutig festlegbar und damit auch nicht die entsprechende notwendige Oberfläche zum Abbau der Übersättigung im weiteren Prozessverlauf. Ein Vorteil dabei ist allerdings, dass dem Prozess von außen nichts zugegeben werden muss, was oft von Bedeutung für die pharmazeutische Industrie ist.

## 2.2 Scale-up

Die Rühraufgabe des Vermischens von fester und flüssiger Phase zur Ausbildung einer homogenen Suspension ist essentiell für die Qualität von chemischen und physikalischen Prozessen, wie z. B. der Kristallisation, der Fällung, diversen Auflösprozessen, der Fermentation und der Adsorption. Oft werden Untersuchungen dieser Prozesse und die Bestimmung der Basisdaten für die Auslegung von verfahrenstechnischen Apparaten in Laborversuchen durchgeführt. Damit ergibt sich eine wichtige Frage nach der Übertragungsmöglichkeit der Ergebnisse vom Laborversuch auf industriellem Maßstab.

Ein allgemein möglicher Ansatz zum Scale-up basiert auf dem Prinzip der Ähnlichkeiten. Grundlage dessen ist, dass sowohl im Modellversuch als auch in der Hauptausführung mit dem gleichen Rührgut gearbeitet wird. Damit ist jedoch eine vollständige Ähnlichkeit nicht mehr gegeben.

Das Prinzip der „geometrischen Ähnlichkeit“ beruht nur auf linearer Vergrößerung aller einander entsprechenden Längen ( $d$ ,  $D_B$ ,  $h$  usw.) in den Rührapparaten und damit auf einem festen Vergrößerungsmaßstab  $\mu$ .

$$\mu = \frac{d_H}{d_M} = \frac{D_{B,H}}{D_{B,M}} = \frac{h_H}{h_M} = \dots = \text{const.} \quad (2-9)$$

Der Zusammenhang zwischen den spezifischen Rührerleistungen im Scale-up ergibt sich in Abhängigkeit zum Rührerdurchmesser  $d$  und der Drehzahl  $n$  wie folgt:

$$P = \text{Ne}(\text{Re}) \cdot \rho \cdot n^3 d^5 \quad (2-10)$$

Unter der Voraussetzung, dass die geometrische Ähnlichkeit eingehalten wurde, kann das Volumen als Kugel angenähert werden:

$$V \sim d^3 \quad (2-11)$$

Wenn die Stoffkennwerte gleich bleiben, bildet die folgende Gleichung die Grundlage zum Scale-up, wobei gilt  $P / V = P_V$ :

$$\frac{(P_V)_H}{(P_V)_M} = \frac{Ne_H(Re_H)}{Ne_M(Re_M)} \cdot \left(\frac{n_H}{n_M}\right)^3 \cdot \left(\frac{d_H}{d_M}\right)^2 \quad (2-12)$$

Für den Fall, dass die Experimente unter turbulenten Bedingungen durchgeführt wurden, kann die Newton-Zahl vernachlässigt werden, da sie in Abhängigkeit zur Reynoulds-Zahl in diesem Bereich konstant ist [ZLO03].

Es ist jedoch nicht möglich, neben der geometrischen Ähnlichkeit die kinematische (konstante Verhältnisse von Momentgeschwindigkeiten in den korrespondierenden Punkten) und dynamische (gleiche Verhältnisse der Kräfte) Ähnlichkeit einzuhalten. Es handelt sich dabei um ein Problem, welches in der Praxis sehr schwer bis nahezu unmöglich umsetzbar ist, da es notwendig wäre über die gesamte Apparatur gleiche Strömungsverhältnisse sowohl für das Fluid als auch für den Feststoff mit gleichen Übersättigungen und Temperaturen zu garantieren. Außerdem birgt die Tatsache, dass beim Scale-up mit den gleichen Stoffsystemen gearbeitet wird, die Möglichkeit, dass im Labor u. U. mit sehr hohen Rührerdrehzahlen ( $n_M$ ) gearbeitet werden müsste. Im Extremfall würde dies bedeuten, dass bei vollständiger Ähnlichkeit die Bedingung  $Re = \text{const}$  erfüllt werden muss und für z. B. einen Vergrößerungsmaßstab von  $\mu = 10$  und gleichbleibenden Viskositäten sich folgende Drehzahlübertragung ergibt:

$$(nd^2)_M = (nd^2)_H \Rightarrow n_M = n_H \mu^2 \Rightarrow n_M = 100n_H \quad (2-13)$$

Außerdem gilt für den Fall  $Re = \text{const.}$ , dass es nicht möglich ist die Froud-Zahl konstant zu halten ( $Fr = \text{const.}$ ), da  $Re \sim n$  und  $Fr \sim n^2$  ist [ZLO00].

Deswegen gibt es keine allgemeingültige Scale-up-Regel, und viele Forschergruppen haben unterschiedliche Ansätze. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die wichtigsten Kriterien bezüglich der Rühreraufgabe des Suspendieren gegeben werden.

Laut Geisler et al. [GEI93] gehen die verschiedenen Übertragungskriterien dabei von  $(P_V)_H / (P_V)_M = \mu^{0,5}$  über 0 bis zu  $\mu^{-1}$ . Eine ihrer Hauptaussagen ist, dass es keine konstante und einfache Scale-up-Regel gibt.

Laut Stieß [STI95] sind die wichtigsten Übertragungskriterien für die Rühreraufgabe des Suspendierens:

- gleiche volumenbezogene spezifische Leistung,
- gleiche Rührer-Umfangsgeschwindigkeit,
- gleicher Suspendierzustand.

Allerdings gibt Zlokarnik [ZLO85, ZLO00] an, dass das konstant Halten der volumenbezogenen spezifischen Leistungen nur dann ein zutreffendes Dimensionskriterium ist, wenn in Systemen gasförmig/flüssig und flüssig/flüssig dispergiert wird. Er meint, dass das Aufwirbeln von Feststoffpartikeln im Rührbehälter eine Rühreraufgabe ist, bei der es auf den konvektiven Stofftransport ankommt. Unter Berücksichtigung dessen ist die Berechnung der Drehzahl durch das konstant Halten der Froud-Zahl gegeben [ZLO00].

$$Fr^* = \frac{n^2 \cdot d}{g} \cdot \frac{\rho_f}{\Delta\rho} = \text{const.} \quad (2-14)$$

Somit ergibt sich aus Gleichung (2-14) unter Berücksichtigung geometrischer Ähnlichkeit und konstanter Stoffkennwerte folgende Drehzahlübertragungsregel:

$$(P_V)_H = (P_V)_M \cdot \mu^{0,5} \quad (2-15)$$

$$n_H = n_M \cdot \mu^{-0,5} \quad (2-16)$$

Das Modell von Einkel und Mersmann [EIN77] beruht auf konstant Halten der Suspendiercharakteristik und setzt demzufolge die Rührerleistung (Gleichung (2-10)) gleich der Sinkleistung der Partikel ( $P_S$ ) bzw. auch bezeichnet als Mindestleistung, um alle Partikel in Schwebelage zu halten. Die Sinkleistung ergibt sich aus der Masse der Partikel in der Flüssigkeit ( $\Delta\rho \cdot V \cdot \phi_V$ ) und der Schwarmsinkgeschwindigkeit ( $w_{SS}$ ) wie folgt:

$$P_S = w_{SS} \cdot \Delta\rho \cdot g \cdot V \cdot \phi_V \quad (2-17)$$

Somit ergibt sich aus Gleichung (2-10) und (2-17) unter Berücksichtigung geometrischer Ähnlichkeit (2-11), der erweiterten Froud-Zahl (2-14), der Rührerumfangsgeschwindigkeit ( $w_U = \pi n d$ ) und nach Zusammenfassen der Konstanten zu  $K$  folgende Relation:

$$\text{Fr}^* \cdot \frac{w_U}{w_{SS}} \cdot \frac{1}{\phi_V} = \frac{K}{\text{Ne}(\text{Re})} \quad (2-18)$$

Laut Eienkel und Mersmann [EIN77] stellt sich die Suspendiercharakteristik im Bereich von  $\text{Re} \approx 10^4$  bis  $10^6$  leicht Reynoldszahl abhängig wie folgt dar:

$$\text{Fr}^* \cdot \frac{w_U}{w_{SS}} \cdot \frac{1}{\phi_V} = \frac{1,2 \cdot 10^5}{\text{Re}^{0,27}} \quad (2-19)$$

Daraus ergibt sich über Vereinfachen von Gleichung (2-19) ( $n^2 d \cdot n d \cdot n^{0,27} d^{0,54} = \text{const.}$ ) unter Berücksichtigung von geometrischer Ähnlichkeit und konstanten Stoffkennzahlen folgende Drehzahlübertragung:

$$(\text{P}_V)_H = (\text{P}_V)_M \cdot \mu^{-1/3} \quad (2-20)$$

$$n_H = n_M \cdot \mu^{-0,78} \quad (2-21)$$

Niesmak [NIE82] gibt an, dass sich seine experimentellen Ergebnisse bei einer Maßstabsübertragung auf konstante Rührerumfangsgeschwindigkeiten ( $w_U = \text{const.}$ ) beziehen. Wobei aus

$$\frac{(w_U)_H}{(w_U)_M} = \frac{n_H \cdot d_H}{n_M \cdot d_M} = 1 \quad (2-22)$$

sich die Drehzahlübertragung wie folgt ergibt:

$$n_H = n_M \cdot \mu^{-1} \quad (2-23)$$

Laut Stieß [STI95] wird dieses Scale-up Kriterium (konstante Rührerumfangsgeschwindigkeiten) zum schonenden Suspendieren verwendet.

### 2.3 Heuristische Regeln

In diesem Kapitel soll kurz vorgestellt werden, um was es sich bei heuristischen Regeln handelt.



Die Definition von Polya [POL88] ist, dass eine heuristische Schlussfolgerung keine streng mathematische Beweisführung ist. Sie ist aber durchaus wissenschaftlich und plausibel, mit dem Ziel, für ein gegebenes Problem eine Lösung zu finden. Ein Zitat von ihm lautet: „.. The aim of heuristic is to study the methods and rules of discovery and invention ... We must often be satisfied with a more or less plausible guess.“

Müller sagt [MÜL90]: „Eine heuristische Methode ist eine endlich geordnete Menge an Vorschriften, die, adäquat angewendet, das anzustrebende Ergebnis zwar nicht sicher erreicht, aber bewirkt, dass der Bearbeitungsprozess zielstrebig, sicherer bzw. effektiver verläuft.“

Michalewicz [MIC00] gibt dazu an, dass die Suche nach der Antwort für ein Problem systematisch erfolgen muss und die Struktur der Suche irgendwie der Struktur des Problems angepasst sein muss.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein heuristischer Ansatz ein Regelwerk ist, welches nicht notwendigerweise auf mathematischen oder physikalischen Gesetzen basiert. Es werden Erfahrungswerte zusammengefasst, die sich in der Mehrzahl ihrer Anwendungen als richtig oder vorteilhaft herausgestellt haben, ohne deshalb den Rang einer Gesetzmäßigkeit zu erreichen. Das Regelwerk soll helfen, das gegebene Problem zu verstehen und zu lösen, allerdings ohne die endgültige Sicherheit zu haben, das Ziel bzw. das Optimum zu erreichen, jedoch mit der Sicherheit einen Schritt in die richtige Richtung gegangen zu sein.

Heuristische Regeln haben eine breite Anwendung in der Anlagenplanung [BRO04, CHA98]. Sie werden oft genutzt, ohne dass man sich dessen bewusst ist.

Möglichkeiten zur Darstellung von heuristischen Regeln sind sehr vielfältig. Oft werden logisch aufgebaute Fließschemata bzw. so genannte Entscheidungsbäume verwendet, welche in Programmen oft als „Wenn“ / „Dann“ Entscheidungen implementiert sind [CHA98]. Allerdings werden auch häufig nur einfache Regeln aufgestellt oder die Entscheidungsbäume werden teilweise damit ergänzt. Rautenbach [RAU82] veröffentlichte zum Beispiel einfache Regeln zur zweckmäßigen Schaltung von Trennstufen, welche in ihrer Reihenfolge als jeweilige Priorität zu betrachten sind. Aber auch er gibt an, dass eine wirtschaftliche optimale Schaltung nur durch eine komplette verfahrenstechnische und wirtschaftliche Durchrechnung garantiert werden kann.

Comas et al. [COM03] verwendet die bereits erwähnten Entscheidungsbäume zum Darstellen wissensbasierter Annäherung an die Problembehandlung der Entflockung in Kläranlagen.

Kind [KIN04] gibt heuristische Regeln zum Betreiben des Kristallisationsprozesses an in Form von einfachen Empfehlungen. Die von ihm aufgestellten Regeln wurden im Kapitel 2.1.2.2 aufgelistet.

### 3 Ziel der Arbeit

Aus der Literatur ist ersichtlich, dass die Idee, den Batch-Kristallisationsprozess mit Hilfe einer Impftechnik zu verbessern, nicht neu ist. Allerdings sind die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen nur als Fallstudien zu betrachten, d. h. bisher sind die Ergebnisse nur produktspezifisch. Versuche, einen allgemeinen Ansatz zu formulieren, wurden von Heffels [HEF99] und Kubota [KUB02] angegangen.

Bei Heffels handelt es sich um gesammelte Erfahrungswerte. Der Schluss aus seiner Veröffentlichung ist, dass der Prozess in der Kristallisation für ein bestimmtes Stoffsystem immer noch ein grundsätzlich empirischer Prozess ist.

Kubota gibt an, dass die kritische Saatmasse immer wieder experimentell ermittelt werden muss. Weiterhin betrachtet er die Problematik sehr einseitig, denn er meint, dass die Wichtigkeit der Abkühlprofile in der Literatur überschätzt und die Möglichkeiten der Impftechnik unterschätzt wurden. Seine Aussage, der Einfachheit halber die Saatmasse nur hoch genug zu setzen und damit das natürliche Abkühlprofil verwenden zu können, ist für die meisten Prozesse unökonomisch. Ersichtlich wird dies, da bei manchen Stoffsystemen dann mehrere Massenprozent an Saatkristallen (Untersuchungen von Doki und Kubota [DOK01] besagen bis zu 33 ma% bei einer Saatgröße von 328  $\mu\text{m}$  für Kaliumaluminiumsulfat) eingesetzt werden müssten. Eine Bereitstellung einer derartigen Menge an Saatgut setzt einerseits die Ausbeute des Prozesses herunter und andererseits dürfte der Kostenfaktor zur Herstellung des Impfmaterials nicht unerheblich sein.

Es fehlen weiterhin sowohl bei Kubota als auch bei Heffels grundsätzliche Ansätze, welche die Ergebnisse mit stofflichen Eigenschaften koppeln. Kopplungen mit den Eigenschaften wie z. B. der Größe des metastabilen Bereiches, der Wachstumsgeschwindigkeiten oder dem Kristallhabitus sind notwendig, um einen Verfahrensentwicklungsprozess für ein neues Stoffsystem, welches in der Literatur noch nicht behandelt worden ist, erheblich zu vereinfachen.

Der Anteil an Scale-up Untersuchungen in der Literatur bezüglich der Impfkristallisation ist nur unzureichend, Doki [DOK99] veröffentlichte ausschließlich Daten, ermittelt unter Verwendung des natürlichen Abkühlprofils.

Ziel dieser Arbeit ist es, ein gewünschtes Produkt (schmale Korngrößenverteilung, große Korngrößen, hohe Reinheit) ohne Fehlchargen mit minimalem Energieeinsatz bei optimaler Raum-Zeit-Ausbeute reproduzierbar herstellen zu können. Dieses Forschungsziel soll über eine fundierte Ableitung eines Regelwerkes zur kontrollierten Kristallisation, insbesondere durch Impftechniken, erreicht werden. Es soll ein Regelwerk im Sinne von Handlungsanweisungen erstellt werden, das beschreibt, was getan werden muss, um Defizite zu beheben und die erwünschten Produkte zu erzeugen.

Dabei soll es sich dann um eine Zusammenfassung von Erfahrungswerten handeln, die sich in der Mehrzahl ihrer Anwendung als richtig oder vorteilhaft herausgestellt haben, ohne deshalb den Rang einer Gesetzmäßigkeit zu erreichen. Das Regelwerk soll helfen das gegebene Problem zu verstehen und zu lösen, allerdings ohne die Sicherheit zu haben, das Ziel bzw. das Optimum zu erreichen.

Um den Anspruch dieser Arbeit, allgemeingültige Aussagen zu erreichen, gerecht zu werden, wurden für eine bestimmte Anzahl an Stoffsystemen experimentelle Untersuchungen durchgeführt. Das Schema des Versuchsplanes entsprach im Wesentlichen den folgenden Kriterien:

- Variation der Saatgutmasse (0.1-3 % der gewünschten Produktmasse),
- Variation der Größe (möglichst enge Verteilung) der Saatkristalle (gesiebt, gemahlen),
- verschiedene Zeitpunkte der Saatzugabe (unterschiedliche Übersättigungen),
- hinzugeben der Saatkristalle in unterschiedlicher Form: trocken / als Suspension,
- Ort der Zugabe (auf die Oberfläche der Lösung, nahe dem Rührer),
- unterschiedliche Abkühlprofile (linear, parabolisch).

Weiterhin wurden Ergebnisse aus der Literatur, soweit nachvollziehbar, mit herangezogen bzw. mit eigenen Ergebnissen verglichen.

Bei der Wahl der Stoffsysteme wurde auf eine gewisse Streuung der Eigenschaften in chemischer als auch physikalischer Hinsicht geachtet.

So gelangten sowohl organische als auch anorganische Stoffsysteme zur Anwendung.

Weiterhin wurde ein Augenmerk auf die Breite des metastabilen Bereiches gelegt. Es ist zu erwarten, je kleiner der metastabile Bereich ist, desto schwieriger ist es, die entsprechende Kristallisation zu kontrollieren, da durch betriebsbedingtes Absinken der Temperatur oder der Konzentration schnell die Grenzen der zusätzlichen Keimbildung erreicht werden können. Somit wurden Stoffsysteme gewählt, welche sowohl schmale als auch breite metastabile Bereiche aufweisen.

Ferner wurden Stoffsysteme mit unterschiedlich schnellen Wachstumsgeschwindigkeiten gewählt, da bei hohen Wachstumsgeschwindigkeiten die Übersättigung schneller abgebaut wird.

Ähnliche Gründe hat die Wahl von Stoffsystemen mit unterschiedlichen Kristallhabitus. Bei z. B. Nadeln können zwar hohe Längenwachstumsgeschwindigkeiten in einer Richtung ermittelt werden, allerdings findet oft kein großes Massenwachstum statt und somit werden Übersättigungen nicht schnell abgebaut.

Es wurde außerdem auf unterschiedliche Kristallgitter geachtet, allerdings ist die Variation nur geringfügig, weil die eben erwähnten Kriterien vorrangig behandelt wurden.

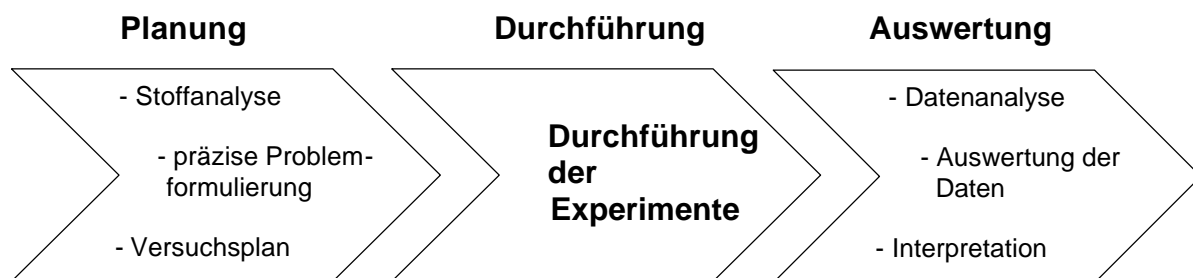
## 4 Statistische Datenanalyse

Anwendungsgebiete der statistischen Datenanalyse finden sich in der Ökonomie, Medizin, Produktion, Verhaltensforschung, Naturwissenschaften usw. Dabei werden hauptsächlich Fragen folgenden Typus beantwortet:

- Hat eine „Behandlung/Verfahrensweise“ einen Effekt oder sind Unterschiede nur „rein zufällig“?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen den Größen X und Y?
- Lassen sich im Datensatz unerwartete Strukturen erkennen?
- Ist es möglich eine Unbekannte Y mit einer Bekannten X „vorherzusagen“? Wenn ja wie genau?

Für Studien, die eine Abhängigkeit untersuchen sollen, bedarf es einer sorgfältigen Planung. Ein Hilfswerkzeug dafür ist die statistische Versuchsplanung. Diese Methode berücksichtigt alle Phasen einer Versuchsreihe (siehe Abbildung 4-1). Des Weiteren können die gewonnenen Daten analysiert und die Ergebnisse interpretiert werden [SOR96].

Ziel der statistischen Versuchsplanung ist das systematische Sammeln von Daten mit maximaler Information über den zugrunde liegenden Prozess. So soll mit möglichst geringem Aufwand ein möglichst vollständiges Verständnis über die Ursache-Wirkungs-Beziehungen erreicht werden [SOR96].



**Abbildung 4-1:** Ablaufschema der statistischen Versuchsplanung

Wie in Abbildung 4-1 dargestellt, gliedert sich die statistische Versuchsplanung in drei Phasen, die der Planung, der Durchführung und der Auswertung der Experimente.

Im Zuge der Planung ist es wichtig, alle vorhandenen Informationen über das zu untersuchende System zusammenzutragen. Die im Vorfeld der Experimente angestellten Überlegungen dienen dazu, dem Versuchsaufwand ein möglichst hohes Maß an nutzbaren Informationen gegenüberzustellen.

Im Fokus der Betrachtungen steht die wichtige Frage nach dem Ziel, das mit der Durchführung der Versuchsreihe verfolgt werden soll. Bei der Kristallisation kann so z. B. die Produktion von Kristallgut mit einer schmalen Verteilung, bestimmter Korngröße und/oder hoher Reinheit Ziel sein. Am Ende der Planungsphase steht die Festlegung der zu untersuchenden Zielgrößen. Bei der statistischen Versuchsplanung sollen mit möglichst wenigen Experimenten die Faktoren identifiziert werden, die einen relevanten Einfluss auf die zu untersuchenden Zielgrößen haben.

Jedes durchgeführte Experiment kann als eine Anfrage an das System verstanden werden, dessen Antwort eine Ursache-Wirkungs-Beziehung ist, die sich in den quantifizierbaren Zielgrößen messen lässt. Bei der Bestimmung der Wirkungen von Variationen der Einflussfaktoren geht es hauptsächlich um die Beantwortung folgender Fragen [SOR96]:

- Welche Einflussfaktoren sind die Wesentlichen?
- Wie stark ändert sich die Zielgröße bei der Variation der Einflussfaktoren?
- Mit welcher Faktoreinstellung erreicht man die gewünschte Ausprägung einer Zielgröße?

Die Zusammenhänge können nur durch Experimente unter kontrollierten Bedingungen untersucht werden. Wichtig sind homogene Versuchsbedingungen bei der Durchführung. Eventuell auftretende Störungen können das Ergebnis des Experiments beeinflussen, so dass die Ursache für die Änderung einer Zielgröße nicht mehr eindeutig identifiziert werden kann.

In der Phase der Durchführung werden die ursächlichen Einflussfaktoren in den relevanten Bereichen variiert. Um Kausalzusammenhänge zwischen der Änderung der Einflussfaktoren und der Variation der Zielgröße untersuchen zu können, werden die Einflussfaktoren nicht einzeln und nacheinander variiert, sondern es werden mehrere Faktoren gleichzeitig systematisch verändert.

Die durchzuführenden Experimente werden im Vorfeld der Untersuchungen durch einen aufgestellten Versuchsplan bestimmt. Die zweistufig faktoriellen Versuchspläne sind in der Praxis die wohl am häufigsten eingesetzten Versuchspläne [SOR96]. Zweistufig, weil die Ausprägungen der Einflussfaktoren je zwei Extremwerte, ein Maximum (+1) und ein Minimum (-1), annehmen. Ein zweistufig vollfaktorieller Versuchsplan beinhaltet also alle Kombinationen der Ausprägungen der Einflussfaktoren. Man spricht von einem  $2^n$  Design, wobei  $n$  die Anzahl der Einflussfaktoren darstellt. Der Versuchsplan ist somit eine optimale Zusammenstellung von Versuchen, bei denen jeweils einem Faktor ein bestimmtes Niveau zugewiesen wird [WEI02].

Bei einer wachsenden Anzahl an Einflussfaktoren steigt somit die Anzahl an durchzuführenden Versuchen für einen vollfaktoriellen Versuchsplan exponentiell. Die Anzahl der Versuche lässt sich jedoch gezielt reduzieren. Der Grad der Vereinfachung ist abhängig von der Komplexität des zu untersuchenden Systems und vom Informationsbedarf. Die

Reduktion führt zu so genannten teilfaktoriellen Plänen. Für  $n \geq 4$  führt eine Halbierung der Versuchseinstellungen zu keinem entscheidenden Informationsverlust. Es ergibt sich somit ein Design mit folgender Form:  $2^{n-k}$ . Daraus ergibt sich die Zahl der durchzuführenden Experimente, wobei  $n$  die Einflussfaktoren und  $k$  die Zahl beschreibt, welche die Anzahl der Experimente von einem vollfaktoriellen Versuchsplan ( $2^n$ ) halbiert [SOR02]. Die vereinfachten Pläne werden angewandt, wenn mit geringem Versuchsaufwand die Faktoren ausgesiebt (Screening) werden sollen, deren Einfluss am wichtigsten ist [SOR96].

Zur Darstellung bzw. Aussiebung von Abhängigkeiten einer Zielgröße von möglichen Einflussfaktoren wird häufig das Prinzip der multivariaten Datenanalyse angewendet. Dabei wird beurteilt, ob der Einfluss der Eingangsgrößen  $x^{(1)}$ ,  $x^{(2)}$ , ..  $x^{(m)}$  „signifikant“ ist. Es basiert auf dem Prinzip der normierten Koeffizienten der MLR (Multiplen Linearen Regression), d. h. über lineare Kombinationen der Faktoren [STA95].

Das Modell dieser Regression lässt sich ohne weiteres vereinfachen zu:

$$y_i = h(x_i^{(1)}, x_i^{(2)}, \dots, x_i^{(m)}) + E_i \quad (4-1)$$

$E_i$  ist der „zufällige Mess- oder Beobachtungsfehler“ und  $y_i$  die Zielgröße beim  $i$ -ten Versuch. Für  $h(x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(m)})$  gilt die folgende Form:

$$h(x_i^{(1)}, x_i^{(2)}, \dots, x_i^{(m)}) = \alpha + \beta_1 x_i^{(1)} + \beta_2 x_i^{(2)} + \dots + \beta_m x_i^{(m)} \quad (4-2)$$

Wobei  $x_i^{(m)}$  das kodierte Niveau des  $m$ -ten Faktors im  $i$ -ten Versuch ist. Durch  $\beta_m$  wird bestimmt, ob der jeweilige Einflussfaktor  $x_i^{(m)}$  das Signifikanzniveau erreicht und somit im Modell mitbetrachtet wird.  $\alpha$  ist der Schnittpunkt mit der  $y$ -Achse.

Dabei wird die statistische Signifikanz (auch  $p$ -Niveau genannt) definiert als Wahrscheinlichkeit, inwieweit ein gefundenes Ergebnis im Verwerfungsbereich liegt [STA95]. Das  $p$ -Niveau wird durch einen Index mit abnehmenden Werten für die Zuverlässigkeit eines Ergebnisses dargestellt. Je höher das  $p$ -Niveau ist, desto weniger kann man annehmen, dass die Beziehung zwischen den Variablen in der Stichprobe ein zuverlässiger Indikator für den Zusammenhang der entsprechenden Variablen in der Grundgesamtheit ist. Ein  $p$ -Niveau von 0,05 (oder 1/20) besagt z. B., dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines "scheinbaren" oder "falschen" Zusammenhangs in einer Stichprobe 5% beträgt. Auf vielen Forschungsgebieten wird ein  $p$ -Niveau von 0,05 üblicherweise als "Grenzwert" für das Fehlerniveau akzeptiert [STA95].

## 5 Experimentelle Untersuchungen

### 5.1 Voruntersuchungen

#### 5.1.1 Breite des metastabilen Bereiches

Es wurden die Breiten der metastabilen Bereiche von Kaliumsulfat, Zitronensäure, Natriumnitrat, Adipinsäure und eines heterozyklischen organischen Salzes ermittelt. Zur Untersuchung des metastabilen Bereiches wurde das polythermale Verfahren nach Nyvlt [NYV85] verwendet.

Zum Einsatz kam ein 500 ml doppelwandiges Becherglas. Die Breite des metastabilen Bereiches wurde bei unterschiedlichen Konzentrationen vermessen. Zu Beginn wurde die Lösung 5 °C über der erwarteten Sättigungstemperatur erhitzt und ca. 20 min belassen, um sicher zu stellen, dass keine Keime mehr vorhanden sind. Danach wurde mit 10 K/h bis zum Einsetzen der Keimbildung abgekühlt, anschließend mit der selben Rate von 10 K/h wieder erwärmt, bis sich die Kristalle aufgelöst haben. Es wurde teilweise eine Leitfähigkeitsmesssonde verwendet und auch die Temperaturen notiert, bei denen die jeweiligen Phasenänderungen zu beobachten waren. Gerührt wurde mit einem Magnetrührer, dessen Geschwindigkeit ( $n=900$  1/min) konstant gehalten wurde.

Für Kaliumsulfat und Zitronensäure wurde ferner die Keimbildungslinie ermittelt in Anwesenheit von arteigenen Saatkristallen. Für Zitronensäuren wurden 50 und 100 mg und für Kaliumsulfat 20 und 50 mg Saatkristalle mit einer Korngröße von ca. 1-2 mm im Sättigungszustand zugeben. Bezüglich der anderen Parametereinstellungen wurden die Versuche genau wie für die Untersuchungen ohne Saatkristalle durchgeführt.

#### 5.1.2 Wachstumsgeschwindigkeit

Es wurden die Wachstumsgeschwindigkeiten von Natriumnitrat und Adipinsäure in einer Wirbelbetтанlage ermittelt. Gearbeitet wurde nach dem selben Prinzip, welche umfassend bei Stepanski [STE90] erläutert. Für die Durchführung der Versuche wurden folgende Annahmen getroffen:

- die Anzahl der „Saatkristalle“ während des Versuchs ist konstant,
- die Sättigungskonzentration und Übersättigung sind konstant,
- die den Stofftransport beeinflussende Dynamik des Fluides ist konstant.

Für die Versuche wurden Lösungen angesetzt mit einem Mindestvolumen von 7 L. Als Sättigungstemperatur wurde 30 °C gewählt, um die Ergebnisse mit Literaturdaten von Kaliumsulfat und Zitronensäure bei Stepanski [STE90] vergleichen zu können. Die der

Temperatur entsprechende Feststoffmenge ([g Feststoff/1 kg Wasser]) konnte aus Löslichkeitsdaten aus der Literatur [KIN01] entnommen werden. Im Vorlagebehälter wurden die folgenden Konzentrationen eingestellt:

- 303,5 g Adipinsäure/10 kg Wasser und
- 6864,01 g Natriumnitrat/7 kg Wasser.

Als Saatkristalle wurden rekristallisierte Kristalle der Korngröße 315 – 400 µm verwendet. Die Masse der Saatkristalle betrug  $M_S = 5$  g. Die Versuchszeit war  $\Delta t = 10$  min. Es wurden für beide Stoffsysteme zwei Übersättigungszustände ( $\Delta T = 0,5$  und 1 K) gewählt.

Nach Beendigung des Versuches wurden die Kristalle zur Abtrennung noch anhaftender Restlösung in eine Vakuumfilternutsche gegeben und mit einer gesättigten Lösung (bei Raumtemperatur) gewaschen und anschließend ca. 12 h im Trockenofen bei 50 °C getrocknet.

Auf Grund der durchgeführten Fest-Flüssigtrennung war davon auszugehen, dass sich nicht die gesamte Mutterlösung von den Kristallen entfernen lässt. Um diesen Einfluss auf die tatsächliche Massenzunahme der Kristalle möglichst klein zu halten, wurden Blindversuche durchgeführt. Für die Blindversuche wurden 5 g Saatkristalle mit gesättigter Lösung in der Vakuumfritte gespült und anschließend ca. 12 h im Trockenschrank getrocknet. Es wurden Netto-Massenzunahmen der Kristalle für Adipinsäure  $M_N = 0,05162$  g und für Natriumnitrat  $M_N = 0,07798$  g ermittelt. Die Werte wurden gemittelt aus 5 Werten und gehen mit in die Kalkulation (Gleichung (5-1)) zur linearen Wachstumsgeschwindigkeit ein.

Für Kristalle in der Wirbelschicht kann die Kristallwachstumsgeschwindigkeit mit folgender Gleichung beschrieben werden:

$$G = \frac{L_S}{\Delta t} \left[ \left( \frac{M_P - M_N}{M_S} \right)^{1/3} - 1 \right] \quad (5-1)$$

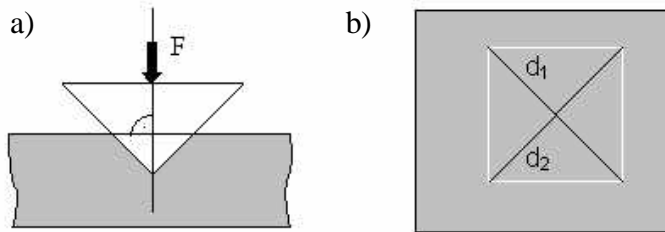
Die Herleitung der Formel ist ausführlich bei Stepanski [STE90] diskutiert.

### 5.1.3 Vickershärte

Die Härten von Kaliumsulfat, Zitronensäure, Natriumnitrat und Adipinsäure wurden vermessen. Ermittelt wurden die Vickershärten mittels Mikrohärtmessung. Die Bestimmung der Härte nach Vickers ist fast immer universell einsetzbar und eignet sich für sehr weiche bis sehr harte Stoffe.



Bei diesem Verfahren wird als Eindringkörper eine Diamantpyramide mit einer quadratischen Grundfläche verwendet. Die zur Berechnung der Härte notwendige Eindruckfläche wird aus den gemessenen Diagonalen  $d_1$  und  $d_2$  bestimmt, wie in Abbildung 5-1 dargestellt.



**Abbildung 5-1:** Bestimmung der Vickershärte mittels Mikrohärtmessung a) Eindruck der Pyramide mit der Prüfkraft  $F$  auf die Kristalloberfläche; b) Eindruckfläche der Pyramide, Bestimmung der Diagonalen  $d_1$  und  $d_2$

Der Härtewert nach Vickers ergibt sich nach folgender Definitionsgleichung:

$$H_V = \frac{F}{A} = 1,89 \frac{F}{d^2} \quad (5-2)$$

Wobei die Prüfkraft  $F$  in N und der gemittelte Diagonalendurchmesser  $d$  aus  $d_1$  und  $d_2$  in m einzusetzen ist.

## 5.2 Wahl der Stoffsysteme

Die einzelnen, im Hinblick auf die Zielstellung dieser Arbeit, gestellten Kriterien, nach denen die Stoffsysteme ausgewählt wurden, sind bereits in Kapitel 3 erläutert worden.

Allerdings gab es noch weitere hauptsächlich ökologische und ökonomische Gründe, welche es bei der Wahl der Stoffsysteme zu berücksichtigen galt. Folgende Kriterien wurden angesetzt:

- ungiftig für Mensch und Natur
- günstig in der Anschaffung
- löslich in Wasser
- möglichst nicht zu hohe Sättigungskonzentrationen

In den folgenden Kapiteln von 5.2.1 bis 5.2.5 werden die einzelnen Systeme mit den ersten Ergebnissen aus den Vorversuchen vorgestellt. Als Lösungsmittel wurde destilliertes Wasser verwendet.

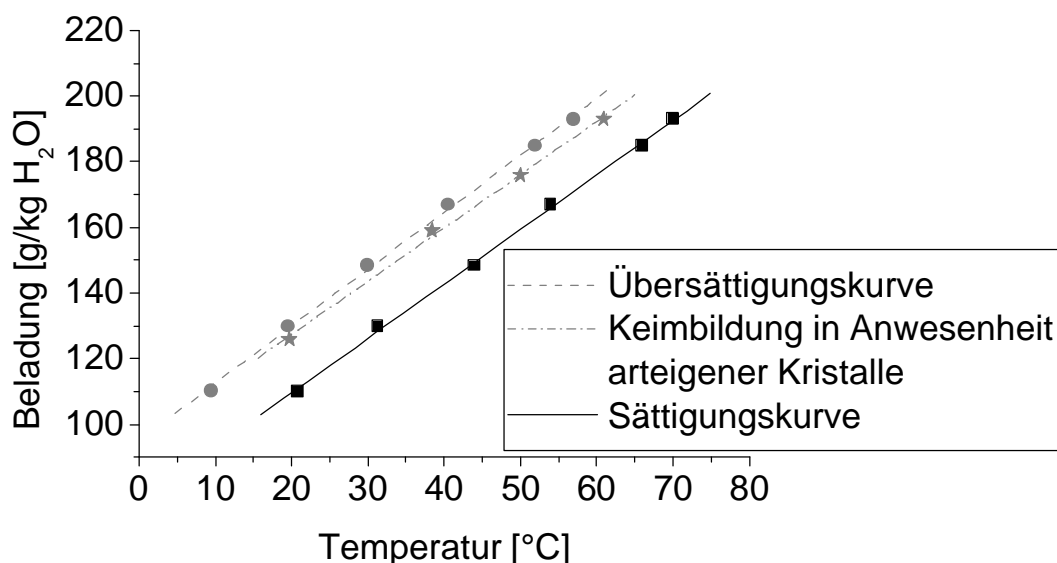
### 5.2.1 Kaliumsulfat

Kaliumsulfat wird als Bestandteil von Düngemitteln, in der Glas- und Farbstoffherstellung, bei der Produktion von synthetischem Gummi sowie in der Sprengstoff- und Pharmaindustrie eingesetzt.

Kaliumsulfat ist in Wasser gut löslich. Allerdings ist es in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich.

In Abbildung 5-2 ist der metastabile Bereich von Kaliumsulfat dargestellt. Bei einer Abkühlrate von 10 K/h erstreckt er sich über den vermessenen Bereich von 15 bis 11,5 K. Nyvlt [NYV85] führt im Vergleich dazu einen Wert von  $\Delta T = 11,11$  K an. Jedoch lagen die Versuchsbedingungen bei einer Kühlrate von 5 K/h und einer Sättigungstemperatur von 30 °C. Damit ist davon auszugehen, dass die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Werte im selben Bereich liegen wie in der Literatur angegeben.

Vermessen wurde ebenfalls die Linie der Keimbildung in Anwesenheit von arteigenen Kristallen. Wie in Abbildung 5-2 zu sehen ist, verlaufen die Linien der beiden Keimbildungen nicht parallel. Dabei ist der Anstieg der Übersättigungskurve (primäre Keimbildung) steiler. Die Breite der metastabilen Zone reicht unter dem Einfluss von Saatkristallen von 9,1 bis 11,5 K bei einer Kühlrate von 10 K/h. Nyvlt ermittelte eine Breite von  $\Delta T = 9,3$  K unter Vorhandensein von Kristallen, jedoch wurde der Wert mit einer Abkühlrate von 5 K/h und bei einer Sättigungstemperatur von 30 °C bestimmt. Damit liegt der in Rahmen dieser Arbeit bestimmte Wert im selben Messbereich.



**Abbildung 5-2:** Breite des metastabilen Bereiches für Kaliumsulfat

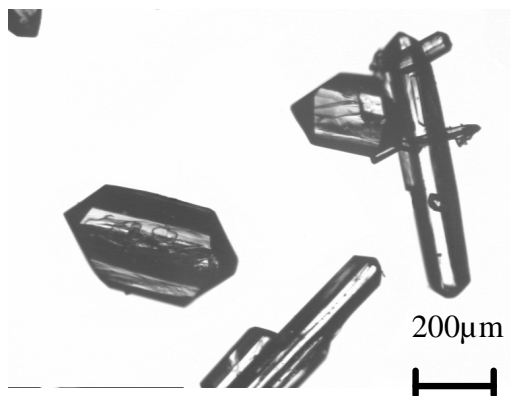
Die Wachstumsgeschwindigkeit für Kaliumsulfat verhält sich laut Stepanski [STE90] wie folgt:

$$G = 12,72 \cdot \Delta c^{1,28} 10^{-8} \text{ m/s} \quad (5-3)$$

Verwendet hat er so genannte perfekte Kristalle der Größe 630 – 800  $\mu\text{m}$ . Durchgeführt hat er die Versuche bei einer Sättigungskonzentration, die der bei 30 °C entspricht. Zum Vergleich mit den anderen Stoffsystemen wurde eine Übersättigung bei  $S = 0,005$  gewählt. Die Wachstumsgeschwindigkeit beträgt dann  $G = 3,54 \cdot 10^{-9} \text{ m/s}$ .

Für Kaliumsulfat wurde eine Vickershärte von  $1,08 \cdot 10^{-9} \text{ N/m}^2$  ermittelt. Ulrich [ULR98] gibt einen ähnlichen Wert von  $1,12 \cdot 10^{-9} \text{ N/m}^2$  an.

Kaliumsulfat hat ein orthorombisches Kristallsystem. Der Kristallhabitus ist nadelförmig bis kompakt. In Abbildung 5-3 sind typische Kristalle von Kaliumsulfat dargestellt.



**Abbildung 5-3:** Repräsentative Kristalle vom Kaliumsulfat

### 5.2.2 Natriumnitrat

Verwendung findet Natriumnitrat als Düngemittel, in der Baustoffindustrie (Zementzusatz), in der Lebensmittelindustrie (Konservierungsmittel E251 und zum Pökeln) sowie als Sprengstoff.

Gewonnen wird das Nitrat zum einen aus natürlichem Vorkommen, Hauptfundort ist Chile, zum anderen aus der Umsetzung von Natriumcarbonat mit Salpetersäure. Natriumnitrat bildet farblose Kristalle, die gut in Wasser löslich sind. Schlecht löst sich Natriumnitrat in organischen und anorganischen Lösungsmitteln.

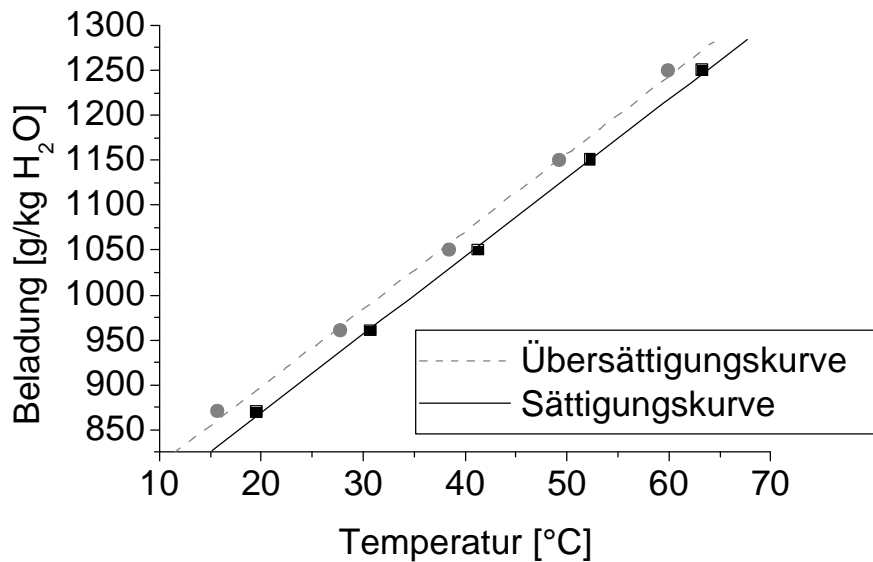
In Abbildung 5-4 ist der metastabile Bereich von Natriumnitrat dargestellt. Bei einer Abkühlrate von 10 K/h erstreckt er sich über den vermessenen Bereich von 2,8 bis 3,8 K.

Nyvlt [NYV85] führt im Vergleich dazu einen Wert von  $\Delta T = 2,18 \text{ K}$  an, wobei die Versuchsbedingungen bei einer Kühlrate von  $5 \text{ K/h}$  und einer Sättigungstemperatur von  $30 \text{ °C}$  lagen. Damit liegt der im Rahmen dieser Arbeit bestimmte Wert im selben Messbereich.

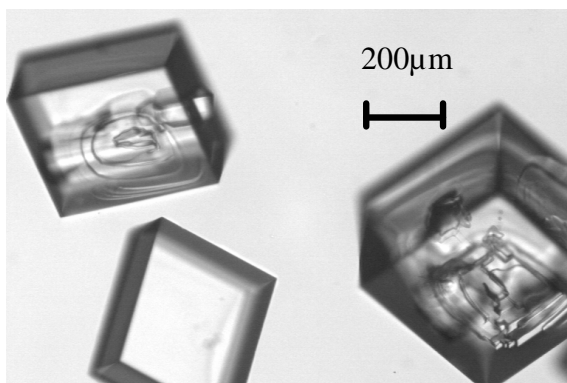
Die Wachstumsgeschwindigkeit  $G$  für Natriumnitrat, welche bei einer Temperatur von  $29,5 \text{ °C}$  (absolute Übersättigung von  $S = 0,005$ ) vermessen wurde, betrug  $G = 2,412 \cdot 10^{-9} \text{ m/s}$ . Bei den Experimenten mit einer Versuchstemperatur von  $29 \text{ °C}$  stellte sich bereits zusätzliche Keimbildung ein.

Für Natriumnitrat wurde eine Vickershärte von  $2,7 \cdot 10^{-8} \text{ N/m}^2$  ermittelt.

Natriumnitrat hat ein monoklines Kristallsystem und bildet plättchenförmige Kristalle aus. In Abbildung 5-5 sind repräsentative Kristalle vom Natriumnitrat abgebildet.



**Abbildung 5-4:** Breite des metastabilen Bereiches für Natriumnitrat



**Abbildung 5-5:** Repräsentative Kristalle vom Natriumnitrat

### 5.2.3 Zitronensäure

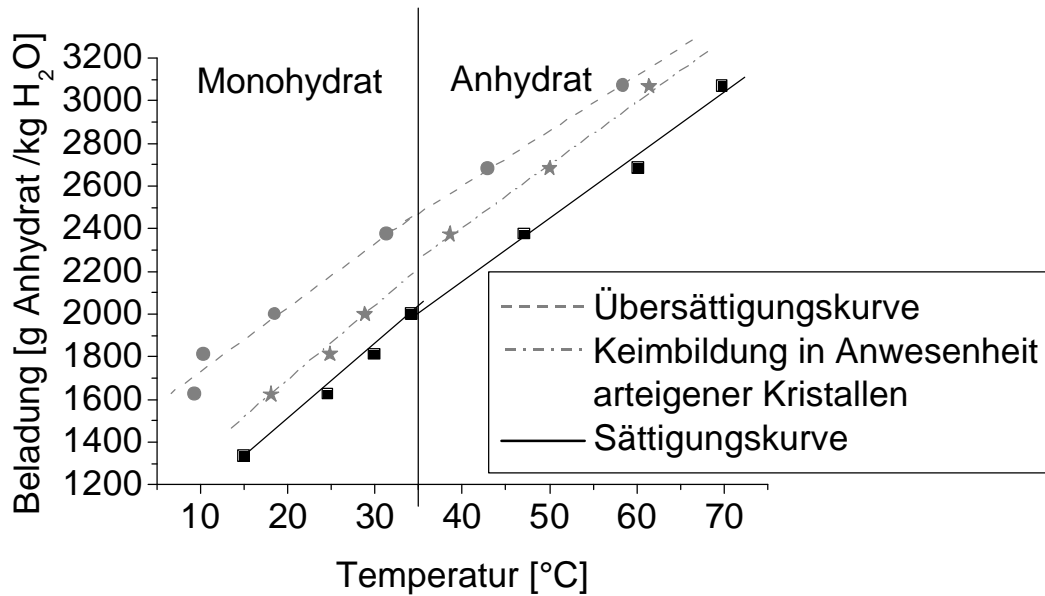
Die Zitronensäure (2-Hydroxypropan-1,2,3-tricarbonsäure  $C_6H_8O_7$ ) ist ein in der Natur außerordentlich weit verbreiteter Stoff. Ihren Namen verdankt sie dem Vorkommen in vielen Zitrusfrüchten (Zitronen, Orangen, usw.). Eine wichtige Rolle nimmt die Zitronensäure beim Stoffwechsel von Menschen, Tieren und Pflanzen ein (Zitronensäurezyklus).

Anwendung findet die Zitronensäure vor allem in der Nahrungsmittelindustrie. Hier wird sie als Säuerungsmittel und zur Konservierung eingesetzt. In der pharmazeutischen Industrie findet sie Anwendung in Blutkonserven (Verhinderung der Blutgerinnung) und in Zellseparatormaschinen. Im technischen Bereich findet sie Anwendung beim Entfernen von Kalk- und Rostschichten aus Kesseln und Heißwassersystemen.

Hergestellt wird die Zitronensäure heutzutage auf mikrobiellem Wege aus dem transgenen Pilz *Aspergillus niger*.

In Abbildung 5-6 ist der metastabile Bereich von Zitronensäure dargestellt. Über den vermessenen Bereich verändert er sich von ca. 15 zu 20 K. Die Zitronensäure kristallisiert aus gesättigten, wässrigen Lösungen oberhalb der Umwandlungstemperatur von  $36,3\text{ °C}$  als wasserfreie Säure in Form durchscheinender, farbloser, prismatischer Kristalle (orthorombisches System). Unterhalb der Umwandlungstemperatur entstehen farblose, durchscheinende, orthorombische Kristalle mit 1 mol Kristallwasser pro 1 mol Zitronensäure. Die Transformationstemperatur wurde Literaturdaten [KIN01] entnommen und nicht selber ermittelt. Zitronensäure ist gut in Wasser löslich.

Durch Zugabe von Saatkristallen (Zitronensäure Monohydrat) wurde die Keimbildung bei höheren Temperaturen initiiert. Dabei verringerte sich der metastabile Bereich bei einer Kühlrate von 10 K/h auf ein  $\Delta T$  von ca. 7 bis 8 K im Temperaturbereich, in dem das Monohydrat stabil ist. Von Nyvlt [NYV85] wurde die Breite des metastabilen Bereiches mit einem Wert von  $\Delta T = 5,29\text{ K}$  angegeben. Ermittelt wurde der Wert ebenfalls unter Anwesenheit von Kristallen, allerdings bei einer Abkühlrate von 5 K/h und einer Sättigungstemperatur von  $30\text{ °C}$ . Damit liegen beide Werte im selben Messbereich.



**Abbildung 5-6:** Breite des metastabilen Bereiches für Zitronensäure

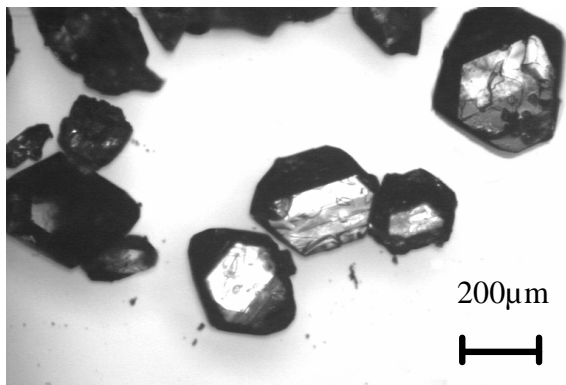
Die Wachstumsgeschwindigkeit für die Zitronensäure verhält sich laut Stepanski [STE90] wie folgt:

$$G = 1,92 \cdot \Delta c \cdot 10^{-8} \text{ m/s} \quad (5-4)$$

Verwendet hat er so genannte perfekte Kristalle der Größe 500 – 630  $\mu\text{m}$ . Durchgeführt hat er die Versuche ebenfalls bei einer Sättigungskonzentration, die der bei 30 °C entspricht. Zum Vergleich mit den anderen Stoffsystemen wurde eine Übersättigung bei  $S = 0,005$  eingesetzt. Die Wachstumsgeschwindigkeit beträgt dann  $G = 1,8 \cdot 10^{-8} \text{ m/s}$ .

Für Zitronensäure wurde eine Vickershärte von  $8,7 \cdot 10^{-8} \text{ N/m}^3$  ermittelt. Ulrich [ULR98] ermittelte allerdings einen Wert, der bei  $5,7 \cdot 10^{-8} \text{ N/m}^3$  liegt.

Zitronensäure hat ein orthorombisches Kristallsystem und der Kristallhabitus ist kurz prismatisch. In Abbildung 5-7 sind repräsentative Kristalle von Zitronensäure Monohydrat abgebildet.

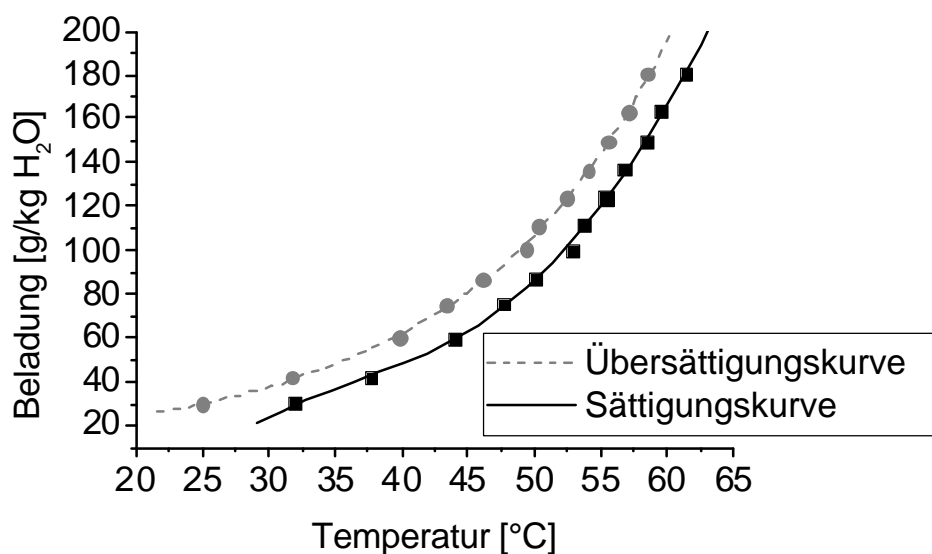


**Abbildung 5-7:** Repräsentative Kristalle von Zitronensäure Monohydrat

### 5.2.4 Adipinsäure

Die Adipinsäure oder Hexandisäure, auch 1,4-Butandicarbonsäure genannt, wird vor allem als Zwischenprodukt für die Nylonherstellung verwendet. Weltweit entfallen etwa 80 % des Adipinverbrauches auf die Produktion von Polyamid-A-Fasern (Nylon). Des Weiteren wird die Adipinsäure als Säuerungsmittel (E 355) in der Lebensmittelindustrie eingesetzt. Sie dient dabei als Ersatz für die Weinsäure im Backpulver und in Limonaden. In der Natur kommt sie in nennenswerten Mengen in der Zuckerrübe und in Roter Bete vor. Großtechnisch wird die Adipinsäure durch Oxidation von Cyclohexan gewonnen. Das kristalline Pulver ist weiß bis farblos.

In Abbildung 5-8 ist der metastabile Bereich von Adipinsäure dargestellt. Über den vermessenen Bereich erstreckt er sich von ca. 3 bis 4,5 K bei einer Abkühlrate von 10 K/h.

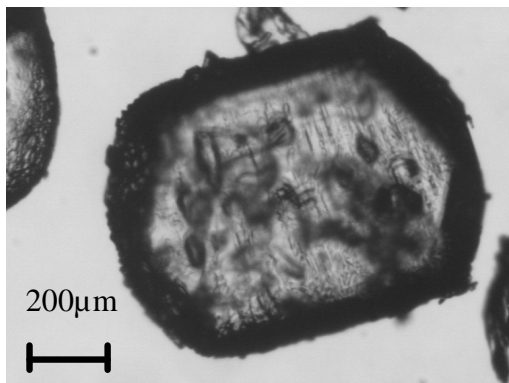


**Abbildung 5-8:** Breite des metastabilen Bereiches für Adipinsäure

Die linearen Wachstumsgeschwindigkeiten  $G$  für Adipinsäure, welche bei Temperaturen von 29,5 und 29 °C (absolute Übersättigung von jeweils  $S = 0,0689$  und  $0,152$ ) vermessen wurden, betragen  $G = 1,15 \cdot 10^{-8}$  m/s und  $2,49 \cdot 10^{-8}$  m/s. Zum Vergleich mit den anderen Stoffsystemen wurde eine Übersättigung bei  $S = 0,005$  gewählt. Die lineare Wachstumsgeschwindigkeit wurde approximiert durch die zwei durchgeführten Messungen und den Durchgang durch den Nullpunkt ( $S = 0$ ;  $G = 0$  m/s). Sie beträgt dann  $G = 1,01 \cdot 10^{-9}$  m/s. Die Wachstumsgeschwindigkeit soll nur im Vergleich mit den anderen Stoffsystemen dazu dienen, zu entscheiden welches Kristallgut langsam und welches schnell wächst, d.h. es handelt sich hierbei um eine Angabe der Wachstumsgeschwindigkeit, welche nur für eine qualitative Betrachtung herangezogen wird. Für eine quantitative Aussage reichen die bestimmten Werte nicht aus.

Für Adipinsäure wurde eine Vickershärte von  $1,45 \cdot 10^8$  N/m<sup>2</sup> ermittelt.

Adipinsäure hat ein monoklines Kristallsystem und bildet längliche prismatische Kristalle aus. In Abbildung 5-9 ist ein repräsentativer Kristall der Adipinsäure dargestellt.

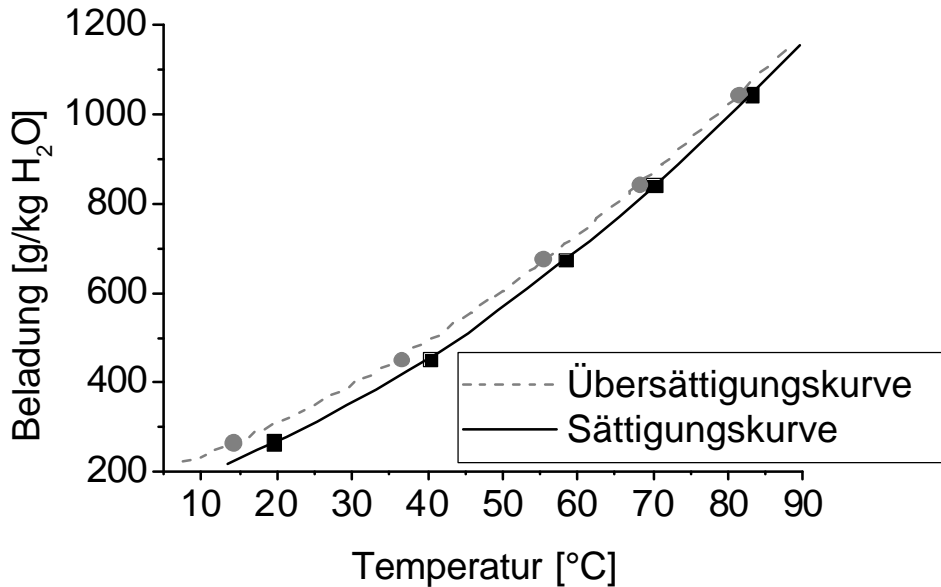


**Abbildung 5-9:** Repräsentativer Kristall der Adipinsäure

### 5.2.5 Heterozyklisch organisches Salz

In Abbildung 5-10 ist der metastabile Bereich von dem organischen Salz dargestellt. Über den vermessenen Bereich variiert er von ca. 1,7 bis 4,5 K bei einer Kühlrate von 10 K/h.





**Abbildung 5-10:** Breite des metastabilen Bereiches für das heterozyklische organische Salz

Es wurde das Längenwachstum und Breitenwachstum in einer Mikroskopzelle bei 40°C ermittelt [STE90]. Vermessen wurden 20 Kristalle. Bei einer Übersättigung von  $S = 0,0241$  lagen die arithmetisch gemittelten Werte bei ca.  $9 \cdot 10^{-8}$  m/s und  $4,5 \cdot 10^{-8}$  m/s.

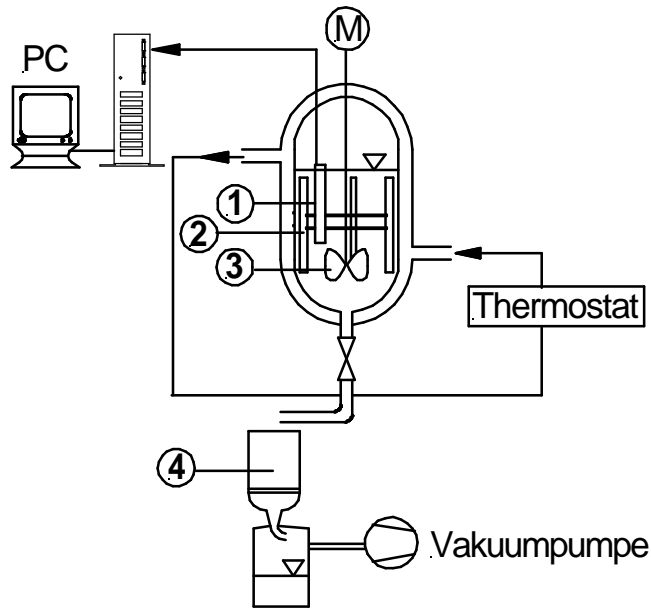
### 5.3 Versuchsdurchführung Batch-Kristallisation

#### 5.3.1 Laboranlage

Es wurden Batch-Kühlungskristallisationsversuche für die bereits vorgestellten Stoffsysteme in gesättigten wässrigen Lösungen durchgeführt. Folgende Versuchsparameter wurden variiert:

- Saatmasse und Saatgröße,
- Qualität des Saatmaterials (Zugabe von gemahlenem, rekristallisiertem Saatgut),
- Zugabe des Saatgutes bei verschiedenen Übersättigungen,
- Verwendung von verschiedenen Abkühlprofilen (lineare, kontrollierte/parabolische Abkühlung nach Gleichung (2-4)),
- Hinzugeben der Saatkristalle in unterschiedlicher Form: trocken / als Suspension,
- Ort der Zugabe (an der Oberfläche der Lösung, nahe dem Rührer).

In Abbildung 5-11 ist der Aufbau der Versuchsanlage schematisch dargestellt. Das Behältervolumen betrug 2 L. Nach Ablauf der individuellen Versuchszeit wurde das Kristallprodukt mit Hilfe einer Vakuumpumpe gefiltert, wenn notwendig zentrifugiert und an der Luft bei ca. 30 °C getrocknet.



**Abbildung 5-11:** Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus (1 Leitfähigkeits- und Temperaturmesssonde, 2 Stromstörer, 3 Rührer, 4 Filternutsche)

Um die Lösung homogen zu halten, wurden sowohl ein Propellerrührer als auch 4 Stromstörer verwendet.

Die Wahl der Rührerdrehzahl erfolgt laut Literatur üblicherweise nach zwei verschiedenen Kriterien [EIN77, STI95, KNE83]. Das 1-s-Kriterium besagt, dass Feststoffanhäufungen nicht länger als 1 s am Boden liegen bleiben dürfen. Das 90 %-Schichthöhen-Kriterium, welches in der Literatur häufig verwendet wird, besagt, dass die Partikel bis zu 90 % der Behälterfüllhöhe aufgewirbelt sein müssen. Da durch das 1-s-Kriterium im Allgemeinen geringere Drehzahlen ermittelt werden, konnte nicht garantiert werden, dass der Behälter vollständig durchmischt wird und sich keine Inhomogenitäten im Behälter ausbilden. Deswegen wurde das 90 %-Schichthöhen-Kriterium gewählt, um die erforderliche Drehzahl zu ermitteln.

Im Fall von **Adipinsäure** wurden die Versuche von 61,5 bis 30 °C durchgeführt. Eine gesättigte Lösung wurde bei 61,5 °C mit einer Konzentration von 180 g Adipinsäure pro 1 kg Wasser hergestellt.

Für **Zitronensäure** wurden die Versuche im Temperaturbereich von 35 bis 15 °C durchgeführt. Die Konzentration der gesättigten Lösung bei 35 °C beträgt 2 kg Zitronensäure auf 1 kg Wasser.

Die Versuche für **Kaliumsulfat** gingen von 63 bis 20 °C. Die gesättigte Lösung bei 63 °C wurde 180 g Kaliumsulfat und 1 kg Wasser hergestellt.

Im Fall für **Natriumnitrat** gingen die Versuche von 45 bis 25 °C. Die Konzentration der gesättigten Lösung bei 45 °C beträgt 1,09 kg Natriumnitrat auf 1 kg Wasser.

Für das **heterozyklische organische Salz** wurde die Lösung von 82 zu 22 °C abgekühlt. Die gesättigte Lösung bei 82 °C wurde mit einer Konzentration von 1,05 kg Salz pro 1 kg Wasser hergestellt.

Die Versuchszeiten ( $\tau$ ) wurden so gewählt, dass sich für alle Versuche eine absolute Kühlrate (gesamter Temperaturbereich pro Versuchszeit) von 10 K/h einstellte. Die Versuchszeiten waren für Zitronensäure 2 h, für Adipinsäure 3 h, für Kaliumsulfat 4 h, für Natriumnitrat 2 h und für das heterozyklische organische Salz 6 h.

Um die Korngrößenverteilung zu ermitteln, wurde das gesamte Produkt gesiebt.

Bei der Saatmasse wurde immer ein Startwert nach der Gleichung (2-7) nach Mullin berechnet. Als Kristallendproduktgröße wurde immer 700  $\mu\text{m}$  in die Gleichung eingesetzt. Die Produktmasse wurde aus den Löslichkeitsdaten der jeweiligen Stoffe ermittelt.

Die Zugabe des Saatgutes erfolgte beim Start der Abkühlprofile. Wenn nicht anders erwähnt, wurden Saatkristalle aus rekristallisiertem Material verwendet. Die entsprechenden Größen (56-90  $\mu\text{m}$ , 125-250  $\mu\text{m}$ , 250-355  $\mu\text{m}$ ) wurden dafür aus Kristallisationsendprodukten ausgesiebt. Für gemahlene Saatgut wurden Kristalle in einem Mörser feingemahlen und dann fraktioniert. Gewaschene Kristalle wurden für ca. eine halbe Stunde in einer leicht untersättigten Lösung suspendiert und danach wieder von der Lösung getrennt. Bei der Zugabe suspendierter Saatkristalle wurde zunächst eine bei der Impftemperatur gesättigte Lösung (ca. 50-100 ml) hergestellt. Bevor diese Lösung dem Kristallisationsprozess zugegeben wurde, wurde die entsprechende Saatgutmenge in dieser Lösung für ca. 5 min suspendiert.

Zur Vermessung des eingeschlossenen Wassergehaltes für das heterozyklische organische Salz wurde eine Karl-Fischer-Titration verwendet. Das zu untersuchende Kristallprodukt wurde dafür unter kontrollierten Klimabedingungen getrocknet, um den Einfluss der Oberflächenrestfeuchte in den vergleichenden Untersuchungen vernachlässigen zu können.

### 5.3.2 Technikumsanlage / Scale-up Versuche

Der Versuchsaufbau der Technikumsanlage entspricht der Anlage im Labormaßstab (siehe Abbildung 5-11). Es wurde das Prinzip der geometrischen Ähnlichkeit eingehalten, um sekundäre Effekte wie Einfluss der Behältergeometrie auf die Korngrößenverteilung ausschließen zu können, welche laut Bravi nicht unerheblich sind [BRA02]. Die Anlage hat im Technikumsmaßstab ein Volumen von ca. 20 L.

Bei einer Drehzahl des Rührers im Labor von  $500 \text{ min}^{-1}$  ergaben sich im Technikum bezüglich der beschriebenen Kriterien in Kapitel 2.2 folgende Drehzahlen ( $\mu = d_H/d_M = 30 \text{ cm}/15 \text{ cm} = 2$ ):

**Tabelle 5-1:** Drehzahlen im Technikum für die verschiedenen Scale-up Kriterien

Scale-up Kriterium	$(P_V)_H/(P_V)_M$	$n_H [\text{min}^{-1}]$
konst. Froudzahl [ZLO85]	$\mu^{0,5}$	354
konst. Suspension [EIN77]	$\mu^{-1/3}$	292
konst. Rührerumfangsgeschw. [NIE82]	$\mu^{-1}$	250

Durchgeführt wurden die Scale-up Experimente mit dem Stoffsystem Adipinsäure.

Die Saatmasse wurde so berechnet, dass das Verhältnis der Oberfläche der Saatkristalle zu dem Behältervolumen für die beiden Maßstäbe konstant bleibt. In Tabelle 5-2 sind die entsprechenden Saatmassen aufgelistet.

**Tabelle 5-2:** korrespondierende Saatmassen

Labormaßstab	Technikumsmaßstab
5 g	34,7 g
7,35 g	51 g
10 g	69,9 g

Die Saatmassen 7,35 and 51 g entsprechen den Massen, welche mit Gleichung (2-7) berechnet wurden. Für den Idealfall, dass keine Keimbildung oder Agglomeration auftritt, würde dann die Anzahl der Saatkristalle konstant bleiben und der Anzahl der Produktkristalle entsprechen. Die verwendete Saatgröße lag zwischen 125-250  $\mu\text{m}$  und 250-355  $\mu\text{m}$ .

Die Versuchsabläufe entsprachen denen im Labormaßstab. Als Produktmenge lag hier ca. 2,8 kg vor. Da nicht alles mit der Siebanlage vermessen werden konnte, wurde ein Drehprobenteiler der Firma Retsch (GmbH Type PK) verwendet. Laut Stieß [STI95] werden hiermit die repräsentativsten Ergebnisse erzielt, da bei jeder Umdrehung der Probenteiler mit einer Kleinstteilmenge beschickt wird. Dadurch wird auch bei stark entmischten Proben eine gute Vergleichmäßigung erreicht.

### 5.3.3 Filterversuche

Ein wichtiger und oft kritischer verfahrenstechnischer Schritt nach der Kristallisation ist die Trennung der Flüssigkeit vom Feststoff bzw. vom Kristallinat durch Filtration. Je schmäler die Verteilung und größer die Kristallkorngröße ist, desto besser lässt sich das Produkt im Allgemeinen filtern [JON87], wenn es sich nicht um Kristallprodukte handelt, die extrem zur Nadel- oder Plättchenbildung neigen. Aus diesem Grunde wird in der Industrie die Filtration oft als Kriterium zur qualitativen Beurteilung der Qualität eines Produktes verwendet.

Zur Auswertung von Filtrationen wird die so genannte Darcy-Gleichung verwendet. Sie lautet:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{A \cdot \Delta p(t)}{\eta \cdot \alpha_m \cdot \kappa_m \cdot \frac{V(t)}{A} + \eta \cdot \beta} \quad (5-5)$$

Wobei  $dV/dt$  der momentane Filtrationsvolumenstrom,  $V(t)$  das zeitabhängige Filtratvolumen,  $A$  die Filterfläche,  $\Delta p(t)$  der zeitabhängige Druckverlust,  $\eta$  die dynamische Viskosität,  $\alpha_m$  der spezifische Filterkuchenwiderstand,  $\kappa_m$  die spezifische Filterkuchenmasse und  $\beta$  der Filtermittelwiderstand ist. Die spezifische Filterkuchenmasse kann wie folgt aus der getrockneten Filterkuchenmasse  $m_K$  und dem Filtratvolumen  $V$  berechnet werden:

$$\kappa_m = \frac{m_K}{V} \quad (5-6)$$

Eine Filtration kann auf drei verschiedene Betriebsweisen gefahren werden:

- konstanter Druck,
- konstanter Filtratvolumenstrom,
- beide Betriebsgrößen ändern sich entlang der Pumpenkennlinie für konstante Drehzahlen.

Für den Fall, dass mit konstantem Druck gearbeitet wird, ergibt sich nach Integrieren und Umstellen die folgende Geradengleichung:

$$\frac{t}{V} = F(V) = \frac{\eta \cdot \alpha_m \cdot \kappa_m}{2 \cdot \Delta p \cdot A^2} \cdot V + \frac{\eta \cdot \beta}{\Delta p \cdot A} = a \cdot x + b \quad (5-7)$$

Somit muss während der Filtration nur das Filtratvolumen über die Zeit gemessen werden, dann ergibt sich nach dem Auftragen der Funktion  $t/V$  über  $V$  der Filterkuchen- und Filtermittelwiderstand aus dem Anstieg  $a$  und dem Schnittpunkt  $b$  mit der  $y$ -Achse:

$$\alpha_m = m \cdot \frac{2 \cdot \Delta p \cdot A^2}{\eta \cdot \kappa_m} \quad (5-8)$$

$$\beta = n \cdot \frac{\Delta p \cdot A}{\eta} \quad (5-9)$$

Der Filtermittelwiderstand kann oft gegenüber dem spezifischen Filterkuchenwiderstand vernachlässigt werden [STI94]. Als Maß für die Filtrierbarkeit einer Suspension dient der spezifische Filterkuchenwiderstand. In der Literatur sind folgende grobe Einteilungen zu finden [STI94]:

$\alpha_m < 10^9 \text{ m/kg}$	sehr gut filtrierbar,
$10^9 < \alpha_m < 10^{10} \text{ m/kg}$	gut filtrierbar,
$10^{10} < \alpha_m < 10^{11} \text{ m/kg}$	mäßig filtrierbar,
$\alpha_m > 10^{11} \text{ m/kg}$	schlecht filtrierbar.

### 5.3.4 Fehlerbetrachtung

Bei der Fehlerbetrachtung der Experimente müssen zum einem die systematischen und zum anderen die zufälligen Fehler betrachtet werden. Zur ersten Gruppe, welche für alle durchgeführten Experimente in der gleichen Größenordnung und Richtung wirken, gehören z.B. die Temperatur- und Zeitmessung. Um diese für die vergleichenden Untersuchungen ausschließen zu können, wurden sämtliche verwendete Thermometer und Zeitmesser auf einander abgeglichen. Zur zweiten Gruppe der Fehler gehören:

- Präparation, Auswiegen und Zugabe der Saatkristalle
- Siebung der Korngrößenverteilung des Produktes
- Inhomogenität der Lösung
- Zufällige lokale Übersättigungsunterschiede
- Schwankungen in der chemischen Zusammensetzung der Ausgangsprodukte

Sie gelten als unvermeidlich, können jedoch dadurch ausgeglichen werden, dass von mehreren Wiederholungen die Mittelwerte angegeben werden [SAC97]. Es wurden sämtliche Versuche wenigstens drei mal wiederholt. Ergaben sich starke Abweichungen, wurden sie teilweise 6 bis 7 mal wiederholt. Für eine vollständige quantitative Betrachtung der Experimente reicht die Anzahl der Wiederholungen nicht aus, aber für einen in dieser Arbeit

durchgeführten Vergleich von Tendenzen sollen sie genügen. In Kapitel 7.7 sind diverse Beispiele angegeben, bei denen zu den Mittelwerten die Standardabweichungen angegeben sind. Für die Experimente mit den geringen Standardabweichungen sind im allgemeinen 3 Versuche durchgeführt worden, für die anderen waren es 6 bis 7 Wiederholungen.

Als problematisch hat sich der Impfvorgang mit einer Suspension erwiesen, da bei der Zugabe der Suspension ein schwer abschätzbarer Teil des Saatgutes im Behälter, in dem die Suspension hergestellt wurde, verblieb. Für industrielle Großanlagen sollte dies jedoch kein Problem darstellen, da hier der im Behälter verbliebene Anteil im Verhältnis zu den eingesetzten Mengen wesentlich kleiner und damit vernachlässigbar ist.

## 5.4 Bewertungsmöglichkeiten der Partikelgrößenverteilung

Nachdem das Produkt gesiebt wurde, wurde aus den einzelnen Siebfraktionen die Korngrößenverteilung, sprich die Massenverteilungsdichte, berechnet [Sch90].

Zur weiteren Beurteilung der Versuchsergebnisse wurden 3 Kennwerte aus der Korngrößenverteilung ermittelt.

### 5.4.1 Mittlere Teilchendurchmesser

Der mittlere Teilchendurchmesser  $L_{50}$  entspricht dem ersten vollständigen Moment der Korngrößenverteilung  $Q_3$  [Sch90, RAN88]:

$$L_{50} = M_{1;3} = \sum_{i=1}^N \left( \frac{x_{i-1} + x_i}{2} \right) \Delta Q_{3;i} \quad (5-10)$$

### 5.4.2 Variationskoeffizient (CV)

Der Variationskoeffizient ist ein Maß für die Breite der Verteilung. Je kleiner der Wert ist, desto schmaler ist die Verteilung. Berechnet wurde er nach Randolph und Larsen [Sch90, RAN88]:

$$CV = \frac{\sigma}{L_{50}} \quad (5-11)$$

Wobei die Standardabweichung  $\sigma$  mit Hilfe der Momente wie folgt definiert ist:

$$\sigma = (M_{2;3} - M_{1;3}^2)^{1/2} \quad (5-12)$$

Damit ergibt sich für den Variationskoeffizienten die Gleichung:

$$CV = \left( \frac{M_{2;3}}{M_{1;3}^2} - 1 \right)^{1/2} \quad (5-13)$$

Die Momente können numerisch durch Summation über die einzelnen gewählten Größenklassen ermittelt werden [Sch90]:

$$M_{k;3} = \sum_{i=1}^N \left( \frac{x_{i-1} + x_i}{2} \right)^k \Delta Q_{3;i} \quad (5-14)$$

### 5.4.3 Verhältnis der Anzahl der Saatkristalle zur Anzahl der Produktkristalle

Die Anzahl von Kristallen  $N$  in einer bestimmten Fraktion berechnet sich aus der Kristallmasse  $M$  der Fraktion, dem gemittelten Durchmesser der Korngröße  $L$  und dem Volumenfaktor  $k_v$  wie folgt:

$$N = \frac{M}{\rho k_v \bar{L}^3} \quad (5-15)$$

Wird die Anzahl der Saatkristalle zur Anzahl der Produktkristalle ins Verhältnis gesetzt und angenommen, dass der Volumenfaktor  $k_v$  konstant bleibt, ergibt sich folgende Relation:

$$\frac{N_S}{N_P} = \left( \frac{L_P}{L_S} \right)^3 \cdot \frac{M_S}{M_P}, \quad (5-16)$$

wobei  $L_S$  und  $L_P$  die Korngrößen jeweils des Saatgutes und des Endproduktes sind, und  $M_S$  und  $M_P$  sind die entsprechenden Massen [NYV91].  $M_P$  wurde kalkuliert aus den Löslichkeitsdaten  $L_P$  und entspricht  $L_{50}$ .

Dieses Verhältnis der Anzahl Saatkristalle zur Anzahl Produktkristalle ( $N_S/N_P$ ) ist ein Maß dafür, ob während des Prozesses Agglomerations- oder Keimbildungseffekte auftreten [DER96]. Im Fall von zusätzlicher Keimbildung ist das Verhältnis  $N_S/N_P < 1$ , d. h. die Anzahl



der Produktkristalle ist größer als die Anzahl der Saatkristalle. Im Fall von Agglomeration ist das Verhältnis  $N_S/N_P > 1$ , d. h. die Anzahl der Produktkristalle ist kleiner als die Anzahl der Saatkristalle. Damit ergibt sich die Möglichkeit, die Reinheit des Produktes zu diskutieren, da bei einem hohen Agglomerationsanteil davon ausgegangen werden kann, dass ein entsprechend hoher Anteil an Mutterlösung eingeschlossen ist [FUN99, FUN00].

Ziel war es, Kristalle zu produzieren mit einer möglichst schmalen und uni-modalen Korngrößenverteilung, d. h. mit einem möglichst kleinen Variationskoeffizienten. Weiterhin war es Ziel, den Anteil an sekundärer Keimbildung und Agglomeration so gering wie möglich zu halten, d. h. das Verhältnis  $N_S/N_P$  sollte annähernd 1 sein.

### 5.5 Auswertung mit Hilfe von Statistica

Um zu ermitteln, ob ein Zusammenhang zwischen diversen möglichen Einflussgrößen  $x^{(m)}$  und den Zielgrößen  $y_i$  besteht, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine statistische Datenanalyse mit Hilfe des Statistikprogramms Statistica 6 durchgeführt.

Als Zielgrößen wurden die in Kapitel 5.4 beschriebenen Kennwerte  $L_{50}$ , CV und  $N_S/N_P$  verwendet. Als mögliche Einflussgrößen wurden die Saatmasse, die Saatgröße, die Übersättigung und das Abkühlprofil identifiziert.

Für Adipinsäure wurde der vollfaktorielle Versuchsplan  $2^4$  aufgestellt und ausgewertet, d. h. es wurden 16 Versuchsreihen durchgeführt. Weiterhin wurde dieser Plan auf einen teilfaktoriellen Versuchsplan mit  $2^{4-1} = 8$  Versuchsreihen gekürzt. Beim Vergleich der Signifikanzen der Auswertungen war kein gravierender Unterschied festzustellen. Aufgrund dessen wurde für die anderen drei Stoffsysteme der teilfaktorielle Versuchsplan als Grundlage verwendet. Weiterhin wird diese Verfahrensweise zur Versuchsaufwandoptimierung laut Literatur [SOR96], wie in Kapitel 4 erläutert, ab mehr als 4 Ausgangsgrößen empfohlen.

Wenn jeder Größe ein Maximum und ein Minimum zugeordnet wird (z. B. für das Abkühlprofil: parabolisch  $\Rightarrow (+1)$ ; linear  $\Rightarrow (-1)$ ), ergibt dann sich die folgende Versuchsmatrix:

X=

-1	-1	-1	-1
-1	-1	1	1
-1	1	1	-1
-1	1	-1	1
1	1	1	1
1	1	-1	-1
1	-1	-1	1
1	-1	1	-1

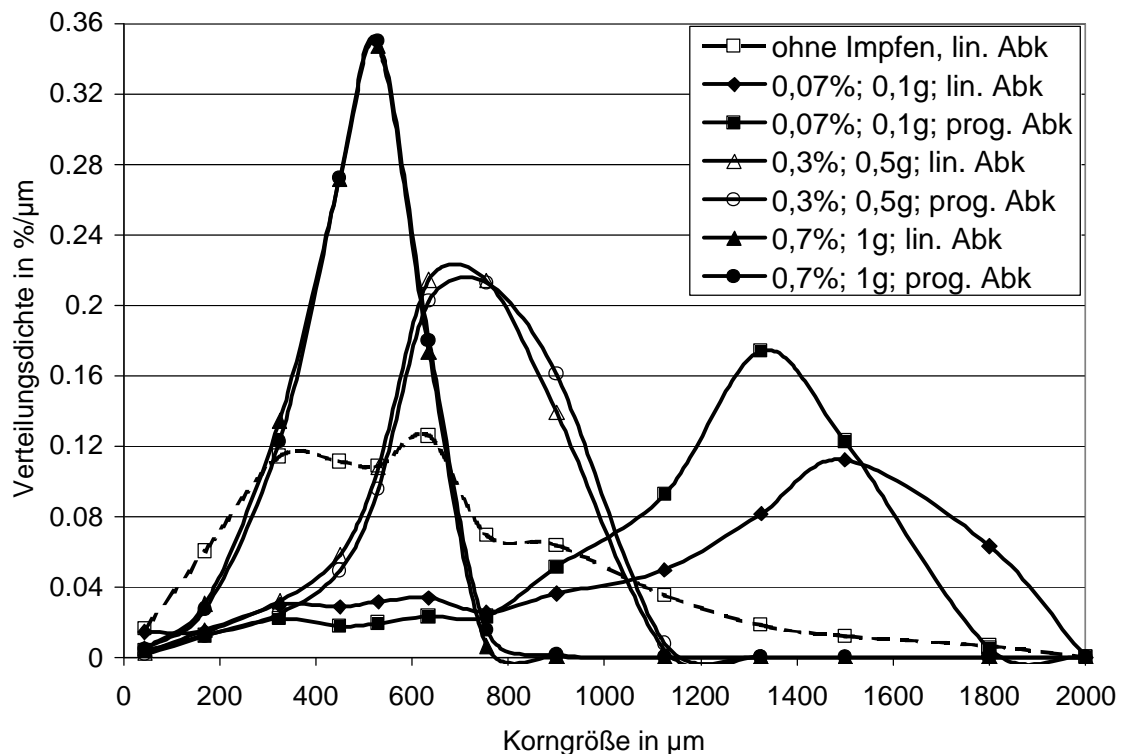
Mit Hilfe dieses Versuchsplanes wurden die möglichen Einflussfaktoren in den relevanten Bereichen nicht einzeln und nacheinander variiert, sondern es wurden mehrere Faktoren gleichzeitig systematisch verändert.

Der vorgestellte Versuchsplan spiegelt nur einen Teil der durchgeführten Versuchsreihen wieder. Als nachteilig hat sich ergeben, dass nur zwei Extremwerte jeweils untersucht werden konnten. Diesbezüglich wurden darüber hinaus Experimente, bei denen den Einflussfaktoren noch weitere Zustände zugeordnet wurden, durchgeführt, welche allerdings nicht in das Modell einbezogen wurden.

## 6 Darstellung der Ergebnisse

### 6.1 Kaliumsulfat

In Abbildung 6-1 sind die Korngrößenverteilungen für Versuche mit linearer und parabolischer Abkühlung unter Variation der Saatmasse dargestellt. In der Abbildung 6-2 und Abbildung 6-3 befinden sich die entsprechenden Kennwerte.

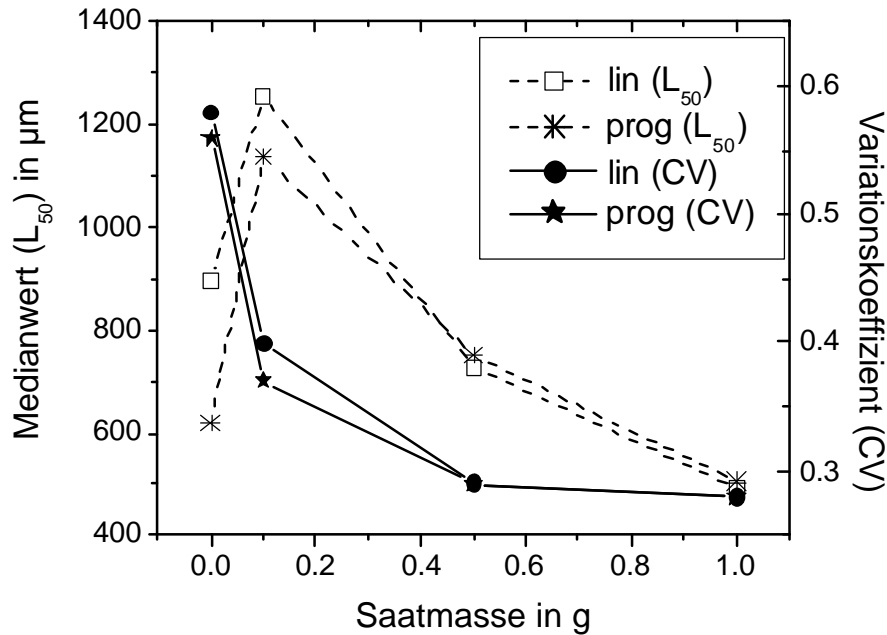


**Abbildung 6-1:** Korngrößenverteilungen für lineare (lin) und parabolische (prog) Abkühlung (Abk). und Variation der Saatmasse (Saatgröße: 56-90 µm, 30 % Übersättigung)

Für Kaliumsulfat ergab sich, dass bei Batch-Versuchen ohne Impfen die Verteilungen sehr breit und poly-modal sind, was sich in einem großen CV widerspiegelt. Weiterhin ist die mittlere Teilchengröße vergleichsweise sehr klein. Mit einer berechneten Saatmasse (0,1 g) nach Gleichung (2-7) ergeben sich Verläufe mit wesentlich größeren  $L_{50}$  und kleineren CV.

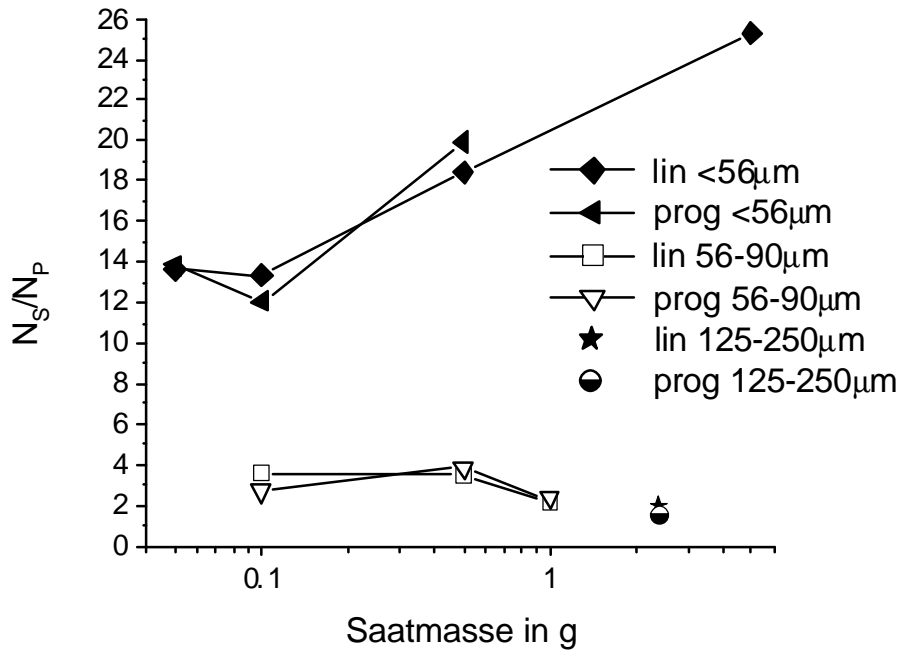
Beim Vergleich der Ergebnisse bezüglich des Abkühlprofils zeigt sich, dass bei kleineren Saatmassen (0,1 g) mit parabolischer Kühlung eindeutig bessere Ergebnisse, sprich eine schmalere Verteilung (kleineres CV), erzielt wurden. Beim Einsatz höherer Saatmassen wurden die Korngrößenverteilungen weitestgehend unabhängig vom verwendeten

Temperaturprofil. Ab einer Saatmasse von 0,5 g ist eine Verkleinerung von CV nicht mehr signifikant und  $L_{50}$  sinkt erwartungsgemäß aufgrund der Massenbilanzen.



**Abbildung 6-2:** CV und  $L_{50}$  für lineare und parabolische Abkühlung unter Variation der Saatmasse (Saatgröße: 56-90  $\mu\text{m}$ , 30 % Übersättigung)

In Abbildung 6-3 wird der Einfluss der Saatgröße auf die Ergebnisse deutlich. Es zeigt sich, dass mit größeren Saatgrößen das Verhältnis  $N_S/N_P$  und somit der Anteil an Agglomeration wesentlich kleiner ist. Weiterhin ist zu sehen, dass der Anteil an Agglomeration dramatisch ansteigt bei steigender Saatmasse. Somit dürfte der Anteil an Verunreinigung ebenfalls ansteigen.



**Abbildung 6-3:**  $N_S/N_P$  für lineare und parabolische Abkühlung unter Variation der Saatmasse und der Saatgröße

In Tabelle 6-1 sind die Ergebnisse aufgelistet für die Versuche mit unterschiedlichen Saatgutqualitäten und für unterschiedliche Zugabeorte der Saatkristalle (auf die Oberfläche der Lösung, in Rührernähe). Die Zugabe direkt auf die Oberfläche der Lösung ist Standard und wird damit nicht weiter ausgewiesen. Alle weiteren Versuchsbedingungen wurden konstant gehalten.

**Tabelle 6-1:** Verschiedene Saatgutqualitäten und unterschiedliche Zugabeorte (125-250 µm, 2,4 g, 30 % Übersättigung)

Saatqualität	Abk.	$L_{50}$ [µm]	CV	$N_S/N_P$
rekristallisiert	linear	940,40	0,20	2,16
rekristallisiert	prog.	866,23	0,17	1,69
rekristallisiert, Zugabe in Rührernähe	linear	916,52	0,19	2,00
gemahlen	linear	511,43	0,41	0,35
gemahlen	prog.	501,24	0,40	0,33
gewaschen	prog.	764,38	0,30	1,16
Suspension	prog.	870,31	0,19	1,71

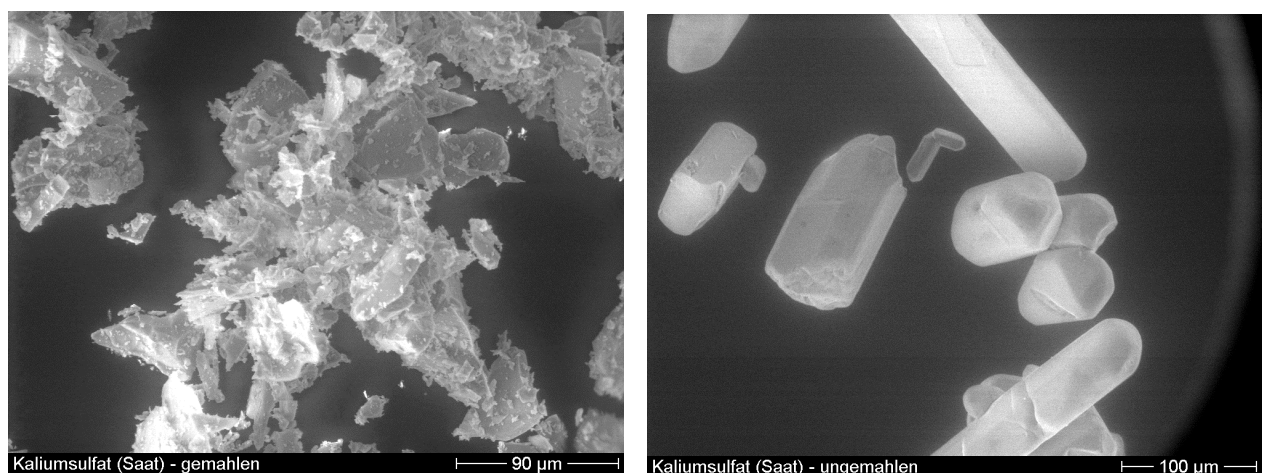
Wurde das Kristallprodukt mit Hilfe von gemahlenem Saatgut hergestellt, ergaben sich grundsätzlich breitere Verteilungen. Der CV ist mit 0,40 und 0,41 doppelt so groß wie für

Versuche, welche mit rekristallisiertem Saatgut durchgeführt wurden. Weiterhin wird aufgrund des sehr kleinen Verhältnisses  $N_S/N_P$  deutlich, dass diese Versuche dominiert wurden von „initial breeding“ Effekten. Bei genauerer Betrachtung des Saatgutes durch REM- Aufnahmen (Abbildung 6-4) wird klar, dass trotz Entfernen des Feinanteiles durch sieben bei gemahlenem Saatgut durch diverse Adhäsionskräfte Feinstaub immer noch an größeren Kristallen anhaftet.

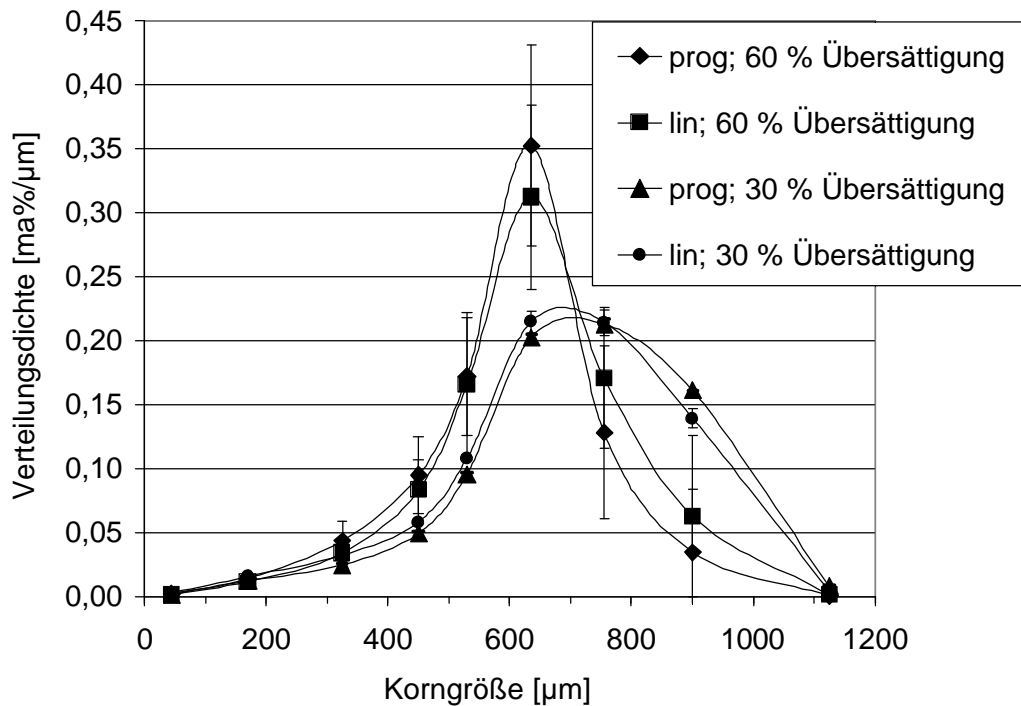
Der Unterschied der Ergebnisse für Versuche, bei denen der Zugabeort der Saatkristalle variiert wurde, ist nur geringfügig. Dasselbe gilt für den Vergleich der Versuchsreihen, bei denen mit einer Suspension oder mit trockenem Saatgut (ausgewiesen als rekristallisiert) geimpft wurde. Der Unterschied liegt im Bereich der zufälligen Schwankung.

Die Ergebnisse mit gewaschenem Saatgut haben im Vergleich mit den Ergebnissen ungewaschener Saatkristalle breitere Verteilungen, aber ein größeren  $L_{50}$ . Ursache könnte jedoch in der Herstellung der Saatkristalle liegen. Gewaschen wurde in einer leicht untersättigten Lösung, wobei sich kleinere Partikel eher auflösen. Dadurch ist es möglich, dass die Saatoberfläche im Verhältnis zu den rekristallisierten Saatkristallen um einiges kleiner war und somit zwar große Kristalle erzeugt wurden, aber die Verteilung etwas breiter wurde. Allerdings lassen geringe Standartabweichungen in der Korngrößenverteilung den Schluss zu, dass der Prozess trotz allem kontrolliert ablief.

Anders ist es bei den Ergebnissen der Versuchsreihen, bei denen das Saatgut bei höheren Übersättigungen (statt 30 % 60 % des gesamten metastabilen Bereiches) zugegeben wurde (Abbildung 6-5). Es ergaben sich zwar schmale Verteilungen, andererseits hatten die einzelnen Kurvenverläufe eine starke Schwankungsbreite. Demzufolge waren sie im Gegensatz zu den Versuchen, wo während der Saatzugabe eine 30 %ige Übersättigung eingestellt wurde, schlechter reproduzierbar.

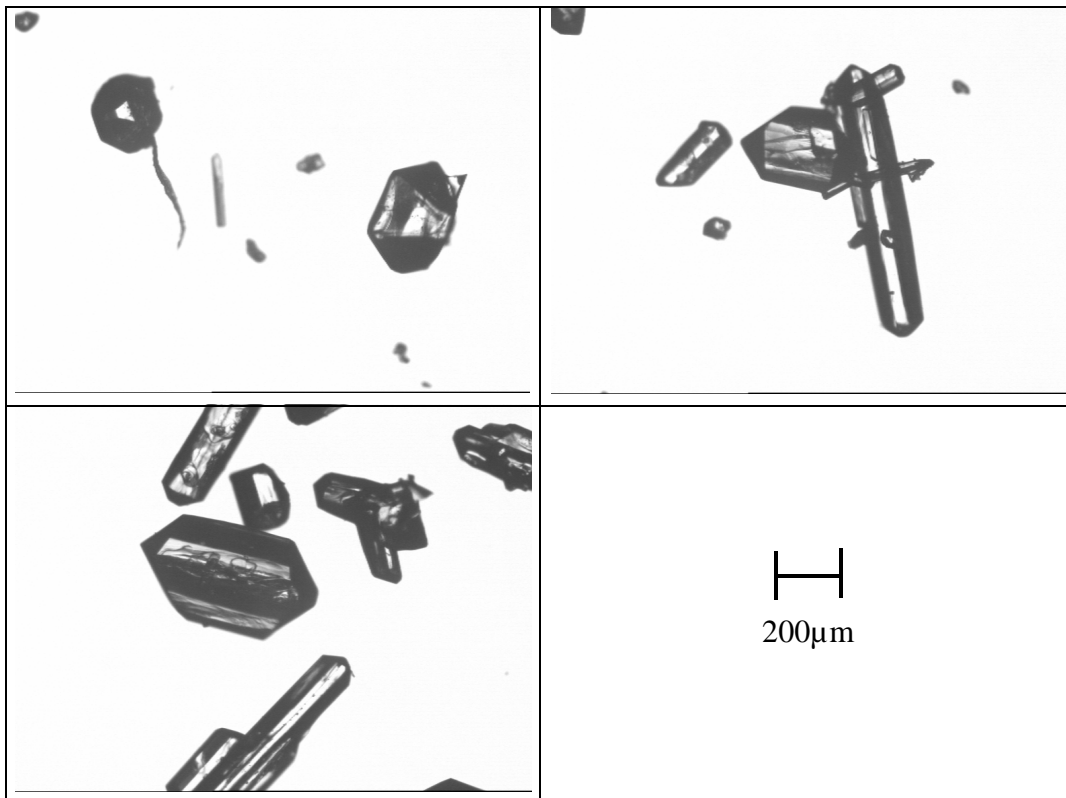


**Abbildung 6-4:** REM-Aufnahmen von Kaliumsulfat – Saatkristalle gemahlen und rekristallisiert



**Abbildung 6-5:** Korngrößenverteilungen für unterschiedliche Abkühlprofile und Übersättigungen ( $M_S=5$  g; Saatgröße: 56-90  $\mu\text{m}$ )

In Abbildung 6-6 sind Mikroskopaufnahmen von Proben, welche aller 60min während des Prozesses entnommen wurden. Es ist zu erkennen, dass sich in der Probe sowohl kompakte als auch nadelförmige Kristalle befinden. Die Kanten der Kristalle sind gut ausgebildet und weisen kaum Bruchflächen auf. Trotz allem befinden sich überall kleinere Partikel. Im Prinzip sahen die Bilder aus den einzelnen Versuchen alle ähnlich aus, für eine klare statistische quantitative und qualitative Aussage reichen die erstellten Bilder jedoch nicht aus.



**Abbildung 6-6:** Off-line Aufnahmen aller 60 min vom Kristallisationsprozess (von links nach rechts)

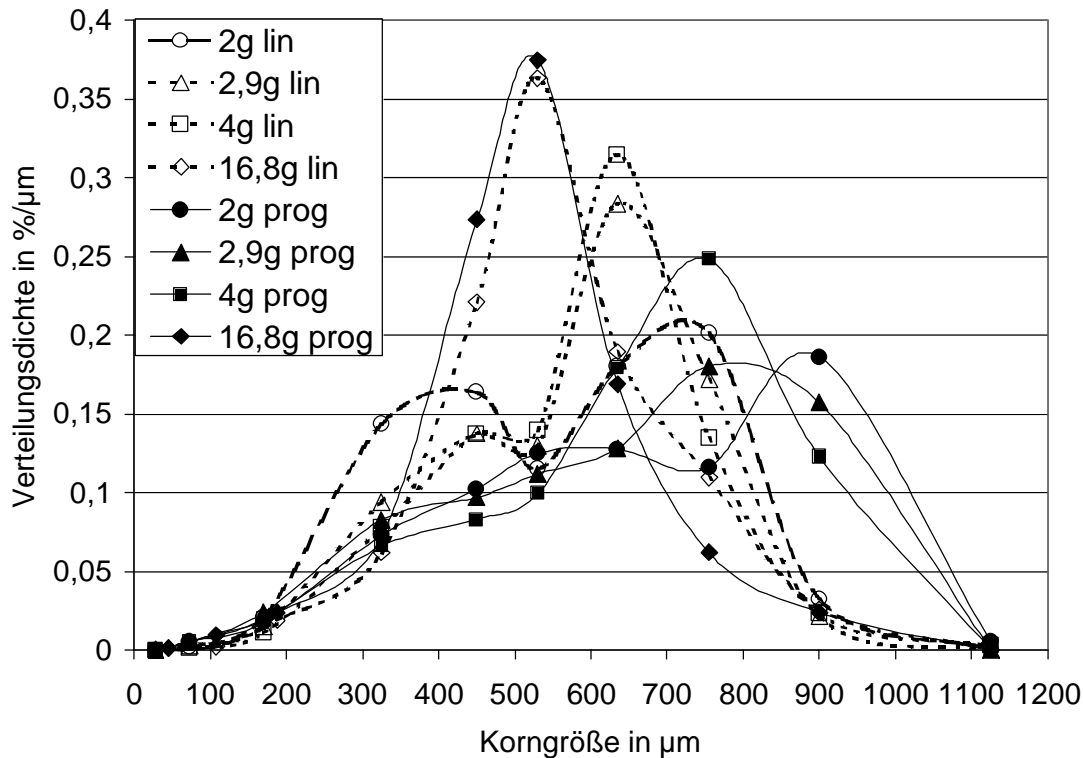
## 6.2 Natriumnitrat

In Abbildung 6-7 sind die Ergebnisse für die Batch-Versuche mit Natriumnitrat unter Erhöhung der Saatmasse und Variation des Abkühlprofils dargestellt.

Es ergab sich, dass bei steigender Saatmasse die Verteilungen immer schmaler wurden. Bei sehr kleinen Saatmassen (2 g) und auch noch für 2,9 g, welche berechnet wurde mit der Gleichung (2-7) nach Mullin, waren die Verteilungen sowohl für das parabolische als auch das lineare Abkühlprofil bi- bzw. poly-modal. Erst bei einer Saatmasse von 4 g wurde ein annähernd uni-modaler Verlauf mit programmierter Abkühlung erzielt. Für lineare Abkühlung ist der Verlauf immer noch eindeutig bi-modal und die mittlere Teilchengröße ist wesentlich kleiner.

Erst bei sehr hohen Saatmassen (in diesem Beispiel 16,8 g) sind die Verläufe unabhängig vom Abkühlprofil und eindeutig uni-modal.





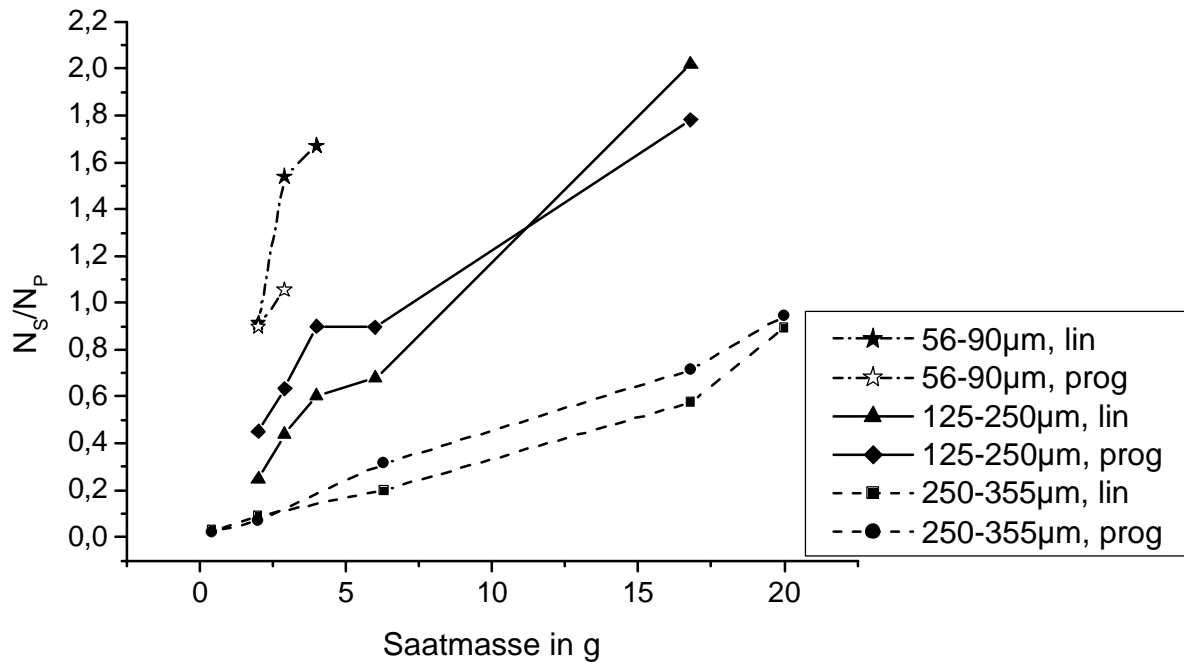
**Abbildung 6-7:** Korngrößenverteilungen für unterschiedliche Abkühlprofile und Variation der Saatmasse (125-250µm, 25 % Übersättigung)

In Abbildung 6-8 ist das Verhältnis  $N_S/N_P$  über die Saatmasse für verschiedene Saatgrößen und unterschiedlichen Abkühlprofilen aufgetragen.

Für alle Saatgrößen galt, dass mit steigender Saatmasse erst der Bereich der Keimbildung ( $N_S/N_P < 1$ ) verlassen wurde und dann der Anteil an Agglomeration zunahm.

Auffällig war, dass für die relativ kleine Saatmassen das Verhältnis  $N_S/N_P < 1$  grundsätzlich kleiner für Kristallprodukte war, welche hergestellt wurden mit linearer Abkühlung. Das heißt, dass bei diesen Saatgutmengen für programmierte Abkühlung der Anteil an Keimbildung im Prozessverlauf geringer war als für lineare Abkühlung. Wenn jedoch die Saatmasse im Bereich lag, wo der Prozess mehr und mehr durch Agglomeration ( $N_S/N_P > 1$ ) beeinflusst wurde, lag der Anteil an vorhandenen Agglomeraten bei dem Endprodukt für die Versuchsreihe mit linearer Abkühlung höher als bei der programmierten Kühlrate.

Mit steigender Saatgröße ist das Verhältnis  $N_S/N_P$  tendenziell kleiner, d. h. der Kristallisationsprozess wird für die kleineren Saatgrößen stärker durch Agglomeration beeinflusst.



**Abbildung 6-8:**  $N_S/N_P$  für verschiedene Saatgrößen und unterschiedlichen Abkühlprofilen (25 % Übersättigung)

Um den Einfluss der Übersättigung auf die Verteilung der Korngröße darzustellen, wurden in Tabelle 6-2 die Kennwerte für die Korngrößenverteilung von Produkten aufgelistet, bei denen die Saatzugabe zu unterschiedlichen Übersättigungszuständen erfolgte. Angegeben sind exemplarisch Versuchsreihen, welche mit einer Saatgröße von 56-90  $\mu\text{m}$ ,  $M_S=0,5$  g und lineare Abkühlung durchgeführt wurden.

Mit zunehmender Übersättigung steigt der Variationskoeffizient (CV) an, d.h. die Verteilung wird immer breiter. Für die Versuchsreihen mit 75 und 50% -iger Übersättigung waren die Verläufe der Korngröße eindeutig bi-modal.

**Tabelle 6-2:**  $L_{50}$ , CV,  $N_S/N_P$  für verschiedene Übersättigungszustände bei der Saatzugabe (Saatgröße 56-90  $\mu\text{m}$ ,  $M_S=0,5$  g, lineare Abkühlung)

Übersättigung [°C]	$L_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	CV	$N_S/N_P$
75	582,752	0,35	1,21
50	581,275	0,33	1,20
25	631,274	0,28	1,54

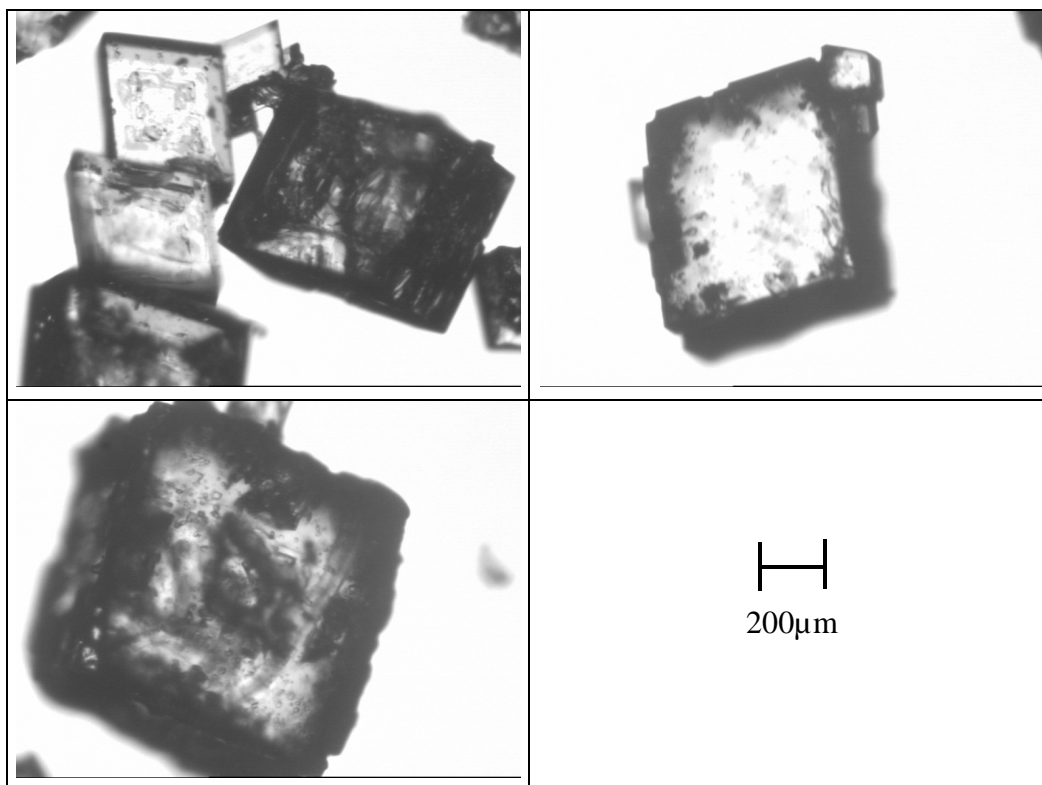
Für die Versuche mit unterschiedlichen Saatgutqualitäten (siehe Tabelle 6-3) ergaben sich vergleichsweise schmale Verteilungen mit Einsatz von gemahlenem Saatgut. Ebenso wurde

mit suspendierten Saatgut eine schmale Korngrößenverteilung produziert, allerdings mit einer kleinen mittleren Teilchengröße, woraus sich schließen lässt, dass der Prozess von Keimbildung dominiert wurde. Die Verteilungen produziert mit gewaschenem Saatgut wiesen keinen signifikanten Unterschied zu den Verläufen der Versuche mit dem ungewaschenen rekristallisierten Saatkristallen auf.

**Tabelle 6-3:**  $L_{50}$ , CV,  $N_S/N_P$  für verschiedene Saatgutqualitäten (Saatgröße 125-250  $\mu\text{m}$ ,  $M_S = 2,9$  g, lineare Abkühlung, 25 % Übersättigung)

Saatqualität	Abk.	$L_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	CV	$N_S/N_P$
rekristallisiert	linear	594,75	0,32	0,43
rekristallisiert	parabolisch	671,33	0,30	0,63
Suspension	parabolisch	478,95	0,28	0,29
gemahlen	linear	669,21	0,28	0,88
gewaschen	linear	624,82	0,35	0,51
gewaschen	parabolisch	658,032	0,30	0,60

In Abbildung 6-9 sind Mikroskopaufnahmen von Proben, welche aller 30 min während des Prozesses entnommen wurden, zu sehen.



**Abbildung 6-9:** Off-line Aufnahmen aller 30 min von Kristallisationsprozess (von links nach rechts)

Es ist zu erkennen, dass sich in der Probe sowohl kompakte als auch plättchenförmige Kristalle befinden. Die Kanten der Kristalle sind gut ausgebildet und weisen jedoch teilweise Bruchflächen auf. Im Prinzip sahen die Bilder aus den einzelnen Versuchen alle ähnlich aus, für eine klare statistische quantitative als auch qualitative Aussage reichen die erstellten Bilder nicht aus.

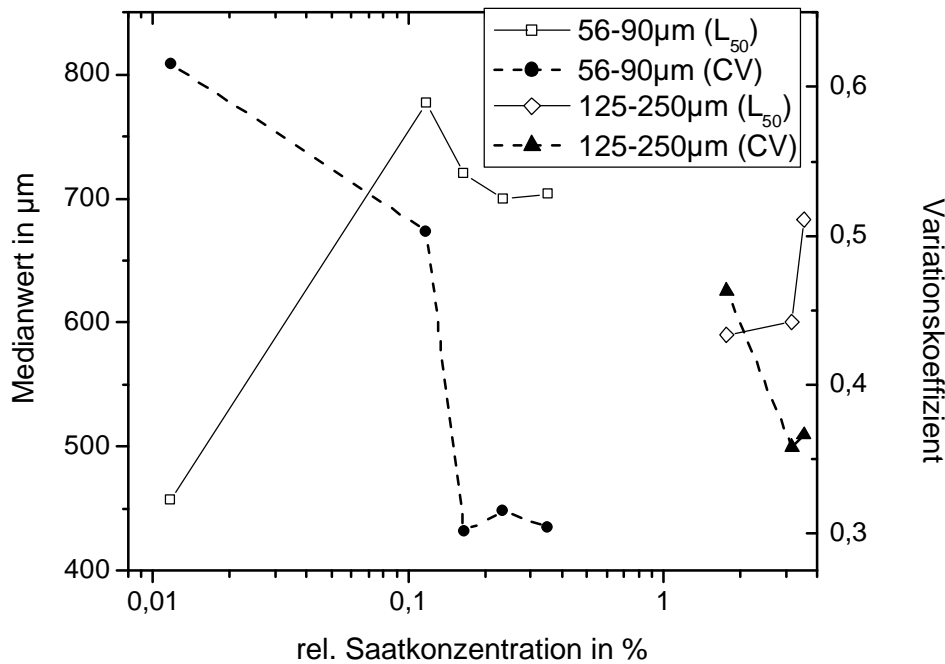
### **6.3 Zitronensäure**

In der Abbildung 6-10 sind die mittleren Teilchengrößen ( $L_{50}$ ) und die Variationskoeffizienten (CV) über die Saatkonzentration aufgetragen und in Tabelle 6-4 sind die entsprechenden Verhältnisse der Anzahl Saat- zur Anzahl Produktkristalle ( $N_S/N_P$ ) aufgelistet.

Die Versuchsreihe mit sehr kleiner Saatmasse von 0,1 g (Saatkonzentration von 0,01 ma%, 56-90  $\mu\text{m}$ ) ergaben bi-modale Verläufe in der Korngröße. Sie enthielten einen sehr hohen Feinanteil, was in sehr große CV's, kleine  $L_{50}$  und einem Verhältnis  $N_S/N_P$  wesentlich kleiner als 1 resultiert.

Für die Saatmassen 1,4 g (Saatkonzentration von 0,16 ma%, 56-90  $\mu\text{m}$ ) und 27 g (Saatkonzentration von 3,2 ma%, 125-250  $\mu\text{m}$ ), welche mit der Gleichung (2-7) berechnet wurden, ergaben sich bereits uni-modale Verläufe der Korngröße. Der CV ist bis zu dieser Saatgutmenge für beide Versuchsreihen wesentlich gesunken. Weitere Erhöhungen der Saatmasse ergeben nur noch geringfügige Verbesserungen bezüglich des CV, d.h. die Breite der Korngrößenverteilung kann nicht weiter optimiert werden.

Weiterhin wird aus Tabelle 6-4 ersichtlich, dass mit steigender Saatmasse der Anteil an Agglomeration zunimmt, d. h. die Reinheit des Produktes dürfte damit abnehmen.



**Abbildung 6-10:**  $L_{50}$  und CV für verschiedene Saatkonzentration und Saatgrößen (prog. Abkühlung, 40 % Übersättigung)

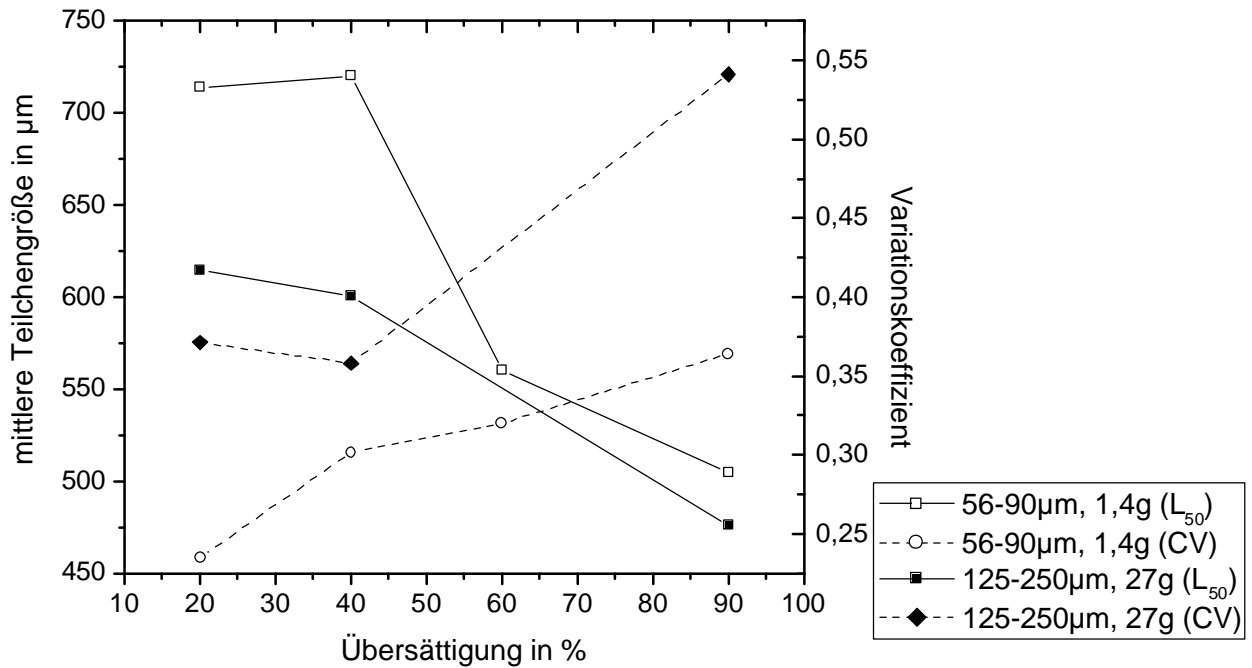
**Tabelle 6-4:** Vergleich Verhältnis Anzahl Saatkristalle zu Anzahl Produktkristalle (56-90 µm, prog. Abk., 40 % Übersättigung)

Saatmasse [g]	Saatkonzentration [%]	$N_S/N_P$
0,1	0,0118	0,029
1	0,12	1,417
1,4	0,16	1,580
2	0,24	2,075
3	0,35	3,161

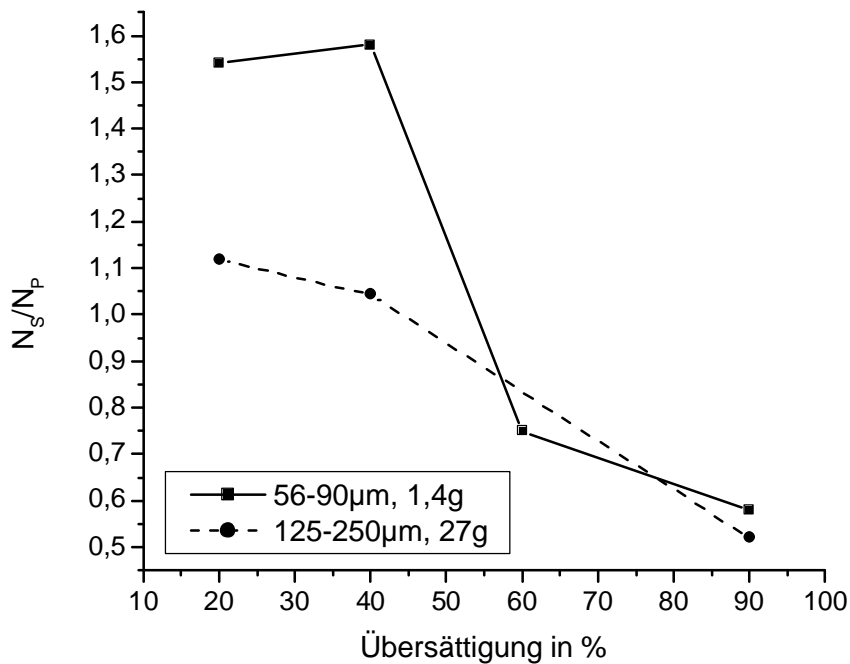
In der Abbildung 6-11 und Abbildung 6-12 sind die mittlere Teilchengrößen ( $L_{50}$ ), die Variationskoeffizienten (CV) und die Verhältnisse der Anzahl Saat- zur Anzahl Produktkristalle ( $N_S/N_P$ ) über die in den verschiedenen Versuchsreihen zur Saatzugabe eingestellten Übersättigung aufgetragen.

Eindeutig ist, dass mit steigender Übersättigung die Ergebnisse in einen ansteigenden CV, einen abfallenden  $L_{50}$  und einem Verhältnis  $N_S/N_P$ , welches auf Werte  $\ll 1$  fällt, resultieren. Damit wird angezeigt, dass der Prozess mehr und mehr durch zusätzliche Keimbildung dominiert wird. Dramatisch sind die Verschlechterungen ab 60% Übersättigung. Die

Saatzugaben bei Übersättigungen von 60 und 90 % erzielten bi-modale Korngrößenverteilungen.



**Abbildung 6-11:** L<sub>50</sub> und CV für verschiedene Übersättigungen und Saatgrößen mit jeweils konstanter Saatmasse (prog. Abkühlung)



**Abbildung 6-12:** N<sub>S</sub>/N<sub>P</sub> für verschiedene Übersättigungen und Saatgrößen mit jeweils konstanter Saatmasse (prog. Abkühlung)

Vergleiche von Versuchen mit parabolischem und linearem Abkühlprofil ergaben bei Saatmassen von 1,4 g (56-90  $\mu\text{m}$ ) und 27 g (125-250  $\mu\text{m}$ ) nur geringfügige Unterschiede. In Tabelle 6-5 sind dazu exemplarisch die Kennwerte für die Versuchsreihe mit der Saatmasse von 27 g (125-250  $\mu\text{m}$ ) angegeben. Für höhere Saatmassen ist der Einfluss nicht mehr signifikant.

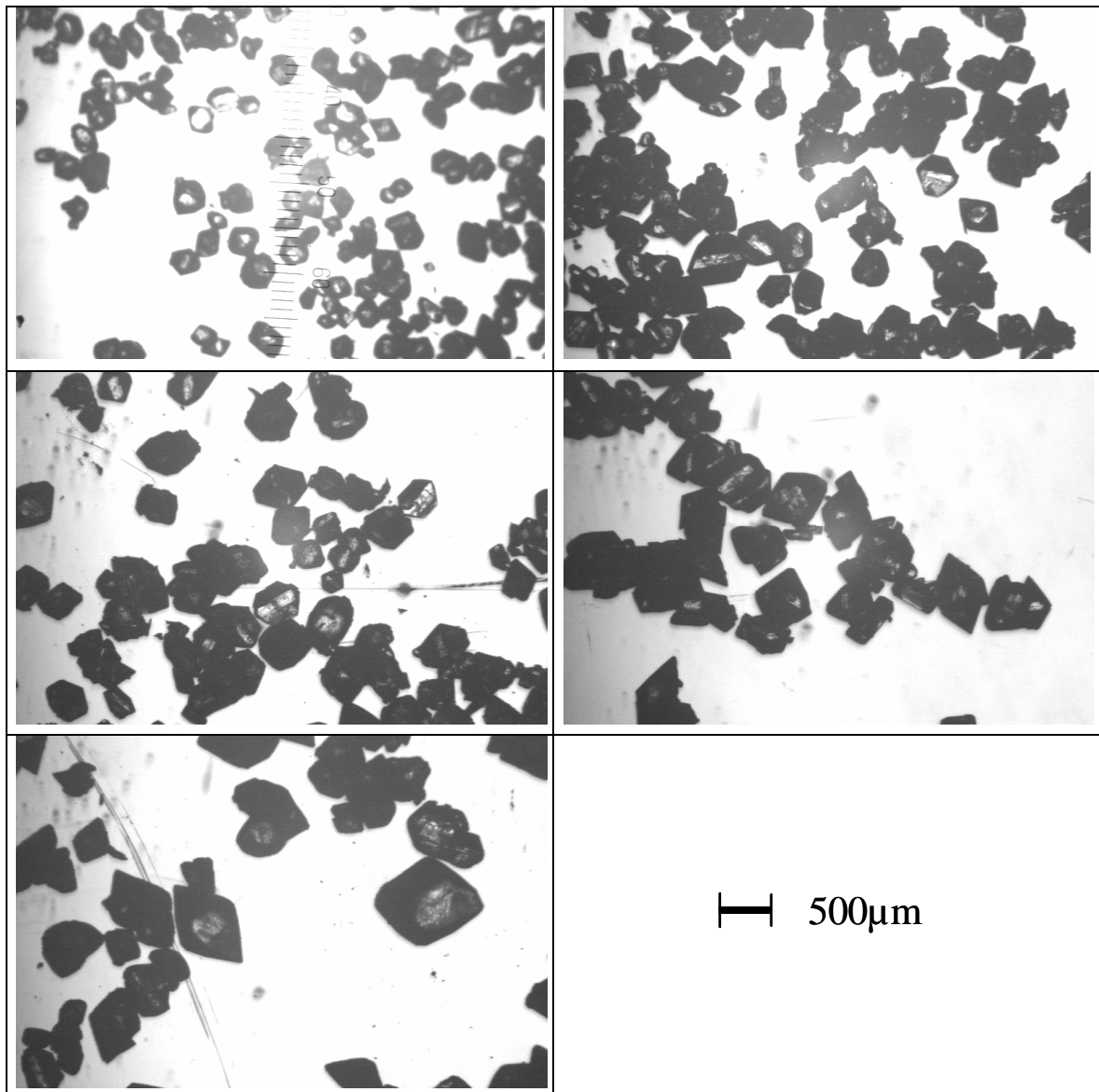
Weiterhin sind in Tabelle 6-5 die Kennwerte für die Versuchsreihen mit unterschiedlichen Saatgutqualitäten angegeben. Ansonsten wurden die anderen Versuchsbedingungen konstant gehalten.

In der Versuchsreihe bei der gemahlenes Saatgut verwendet wurde, waren die Verteilungen sehr breit und mit einem höheren Feinanteil im Vergleich zu Ergebnissen bei denen rekristallisiertes Saatgut eingesetzt wurde. Der CV liegt bei 0,44 im Gegensatz zu 0,36. Das Verhältnis  $N_S/N_P$  ist bei 0,44, anstatt wie idealer Weise bei Einsatz von rekristallisierten Saatgut 1,04. Damit ist klar, dass der Prozess durch „initial breeding“ beeinflusst wird. Beim Einsatz von gewaschenem Saatgut liegt der CV bei 0,37, d. h. ähnlich wie für ungewaschenes Saatgut. Allerdings ist das Verhältnis  $N_S/N_P = 0,81$  und zeigt damit an, dass unerwünschte Keimbildung stattgefunden haben muss. In der Versuchsreihe bei der mit einer Suspension geimpft wurde, waren die Verteilungen ähnlich wie für die Versuche mit rekristallisiertem Saatgut.

**Tabelle 6-5:** Verschiedene Saatgutqualitäten (125-250  $\mu\text{m}$ , 27 g, 40 % Übersättigung)

Saatqualität	Abk.	$L_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	CV	$N_S/N_P$
rekristallisiert	linear	693,62	0,38	1,61
rekristallisiert	parabolisch	600,28	0,36	1,04
Suspension	parabolisch	617,58	0,37	1,13
gemahlen	parabolisch	452,01	0,44	0,44
gewaschen	parabolisch	551,34	0,37	0,81

In Abbildung 6-13 sind Mikroskopaufnahmen von Proben, welche aller 20 min während des Prozesses entnommen wurden, zu sehen. Es ist zu erkennen, dass Zitronensäure Monohydrat einen kompakten Kristallhabitus ausbildet. Die Kanten der Kristalle sind gut ausgebildet und weisen kaum Bruchflächen auf. Im Prinzip sahen die Kristalle aus den einzelnen Versuchen alle ähnlich aus. Für eine klare statistische, quantitative als auch qualitative Aussage reichen die erstellten Bilder jedoch nicht aus.



**Abbildung 6-13:** Off-line Aufnahmen aller 20 min von Kristallisationsprozess (von links nach rechts)

Bei der Trennung der Lösung vom Kristallprodukt wurde das Prinzip der Kuchenfiltration verwendet. Um den Einfluss der Prozessbedingungen und damit der Korngrößenverteilung auf den Filtrationsprozess zu beurteilen, wurde das Filtratvolumen über die Zeit gemessen. Nach dem Prinzip, wie in Kapitel 5.3.3 erläutert, wurde der Filtermittelwiderstand bestimmt. In Tabelle 6-6 sind beispielhaft zwei Versuchsreihen gegenübergestellt.

Die eine Versuchsreihe, durchgeführt mit einer sehr geringen Saatmasse und linearer Abkühlung, hat im Ergebnis eine sehr breite Verteilung der Korngröße und einen hohen Anteil an Keimbildung ( $N_S/N_P \ll 1$ ). Die zweite Versuchsreihe lief unter optimierten Versuchsbedingungen ab, was in einer schmaleren Verteilung mit einem  $N_S/N_P$  nahe zu 1 resultiert.



Es zeigte sich, dass bei der Versuchsreihe, durchgeführt mit einer sehr geringen Saatmasse und linearer Abkühlung, ein höherer Filterkuchenwiderstand ermittelt wurde, wie für die Versuchsreihe mit optimierten Versuchsbedingungen. Allerdings gilt es zu bemerken, dass beide Widerstände im Bereich sehr guter Filtrierbarkeit liegen.

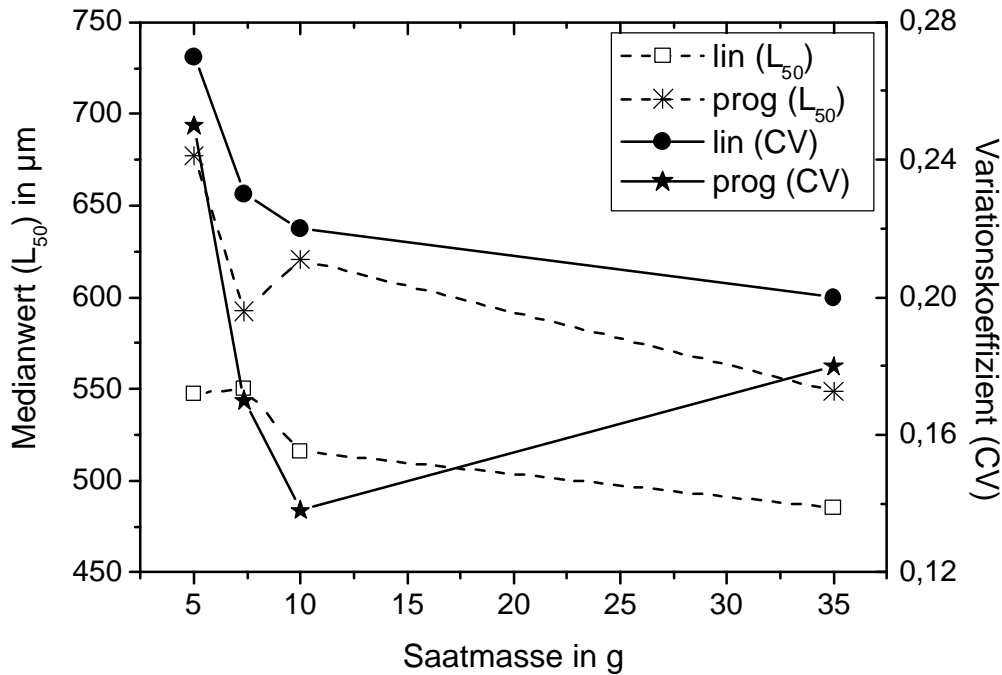
**Tabelle 6-6:** Filterkuchenwiderstand für einen optimiertes und ein nicht optimiertes Kristallprodukt

	$M_S = 0,1 \text{ g}; 56-90 \text{ }\mu\text{m}; \text{lin. Abk.}$	$M_S = 27 \text{ g}; 125-250 \text{ }\mu\text{m}; \text{lin. Abk.}$
$L_{50} [\mu\text{m}]$	450,2	600,3
$CV$	0,61	0,35
$N_S/N_P$	0,029	1,04
$a_m [10^7 \text{ m/kg}]$	3,36	2,31

## 6.4 Adipinsäure

In Abbildung 6-14 sind die Ergebnisse für die Batch-Versuche mit Adipinsäure unter Erhöhung der Saatmasse und Variation des Abkühlprofils angegeben. Aufgetragen ist der Variationskoeffizient und die mittlere Teilchengröße über die Saatmasse.

Es ergab sich, dass bei Steigerung der Saatmasse die Verteilungen der Korngröße immer schmaler wurden. Bis zu einer Saatmasse von 10 g wurden deutliche Verbesserungen in der Breite der Verteilung ermittelt, sowohl für lineare als auch für programmierte Abkühlung. Grundsätzlich kleinere CV wurden jedoch nur mit Hilfe der parabolischen Kühlrate erzeugt.

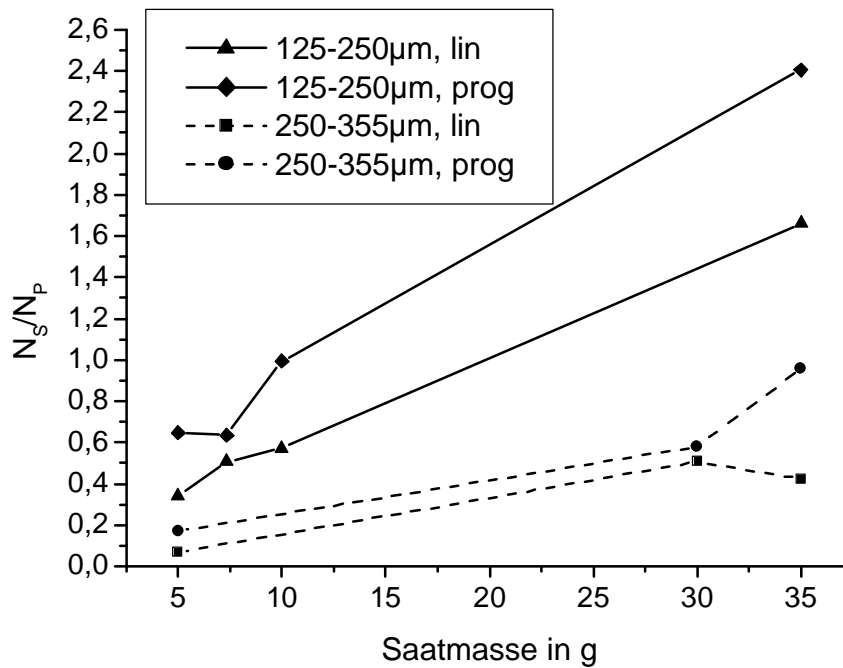


**Abbildung 6-14:** CV und  $L_{50}$  für lineare und parabolische Abkühlung unter Variation der Saatmasse (Saatgröße 125-250  $\mu\text{m}$ )

Die Saatmasse (Saatgröße von 125-250  $\mu\text{m}$ ), welche mit der Gleichung (2-7) berechnet wurde, lag bei 7,35 g. Bei dieser Saatmasse ist der Anteil an Keimbildung noch sehr hoch. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Verhältnis der Anzahl Saat- zur Anzahl Produktkristalle  $N_S/N_P$  für diese Saatgutmenge und -größe wesentlich kleiner als 1 ist, wie aus Abbildung 6-15 ersichtlich wird. Für die Saatgröße von 125-250  $\mu\text{m}$  steigt der Wert auf 1 bis zu einer Saatmasse 10 g, d. h. bis zu dieser Menge an Saatgut war der Kristallisationsprozess noch beeinflusst durch Keimbildung.

Bei weiterer Steigerung der Saatmasse wurde das Verhältnis  $N_S/N_P$  größer als 1, d. h. der Prozess wurde mehr und mehr durch Agglomeration beeinflusst. Auch wurde keine weitere nennenswerte Verbesserung in der Breite der Verteilung erreicht. Für parabolische Abkühlung stieg der CV sogar leicht bei Erhöhung der Saatmasse von 10 auf 35 g an. Selbst bei dieser sehr hohen Saatmasse, siehe beispielhaft Abbildung 6-15  $M_S = 35$  g (125-250  $\mu\text{m}$ ), wurde keine Unabhängigkeit vom Abkühlprofil ermittelt.

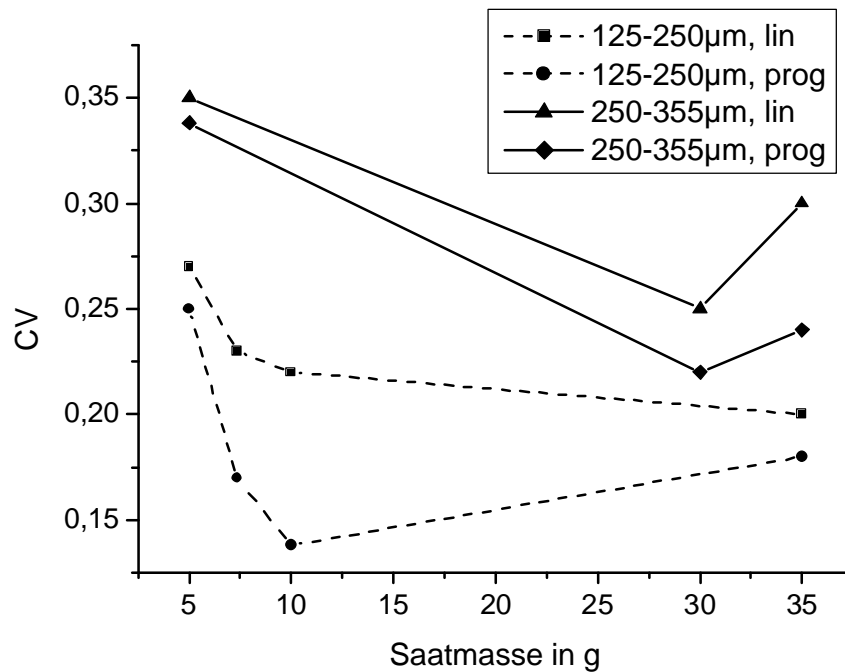
Weiterhin wird aus Abbildung 6-15 ersichtlich, dass für größere Saatgrößen der Kristallisationsprozess tendenziell weniger von Agglomeration beeinflusst wird. Für die Saatgröße von 250-355  $\mu\text{m}$  lag die mit Hilfe der Gleichung (2-7) berechnete Saatmasse bei 30 g.  $N_S/N_P$  liegt hierfür im selben Bereich, wie für die Saatgröße von 125-250  $\mu\text{m}$  und  $M_S = 7,35$  g, d. h. es handelt sich um einen nahezu gleichen Anteil an Keimbildung. Für größere Saatmassen war der Anstieg des Verhältnisses nicht im selben Maß.



**Abbildung 6-15:**  $N_S/N_P$  für lineare und parabolische Abkühlung unter Variation der Saatmasse und Saatgröße

Allerdings ergab sich bei Verwendung größerer Saatkristalle (siehe Abbildung 6-16), dass die Verteilungen für die einzelnen Versuchsreihen um einiges breiter waren als aus den Versuchsreihen mit kleineren Saatgrößen. Dies ist für kleine Saatmassen zwar nicht verwunderlich, da in diesem Fall dann auch die Saatoberfläche wesentlich kleiner ist, jedoch setzt sich dieser Trend auch für die höheren Saatgutmengen fort.

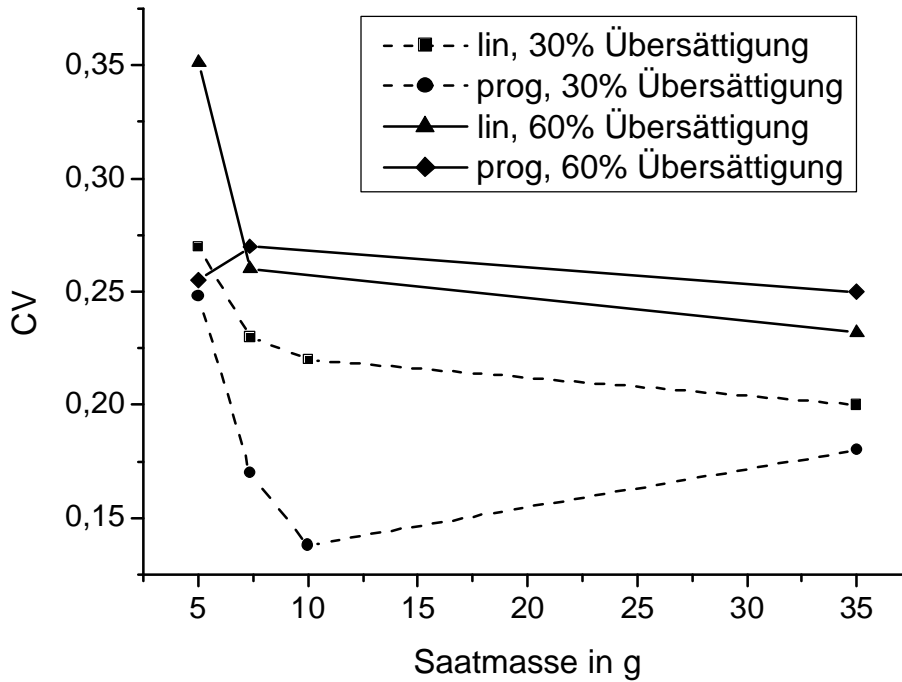
Im Hinblick auf das verwendete Abkühlprofil ist beim Einsatz der parabolischen Abkühlung auch für die größere Saatgröße der CV kleiner.



**Abbildung 6-16:** CV für lineare und parabolische Abkühlung; unter Variation der Saatmasse und der Saatgröße 125-250 µm (30 % Übersättigung)

In Abbildung 6-17 ist der Einfluss, bei welcher Übersättigung die Saatzugabe erfolgte, auf das Endergebnis dargestellt. Aufgetragen sind die Variationskoeffizienten über die Saatmasse für die Versuchsreihen, bei denen die Saatzugabe jeweils bei 30 oder 60 % Übersättigung erfolgte.

Mit steigender Übersättigung nahm die Breite der Verteilung zu, d. h. der CV wurde ausnahmslos größer. Für die kleineren Saatmassen ( $M_S = 5$  und  $7,35$  g) und bei 60 % Übersättigung ergaben sich bi-modale Verläufe in der Korngrößenverteilung.



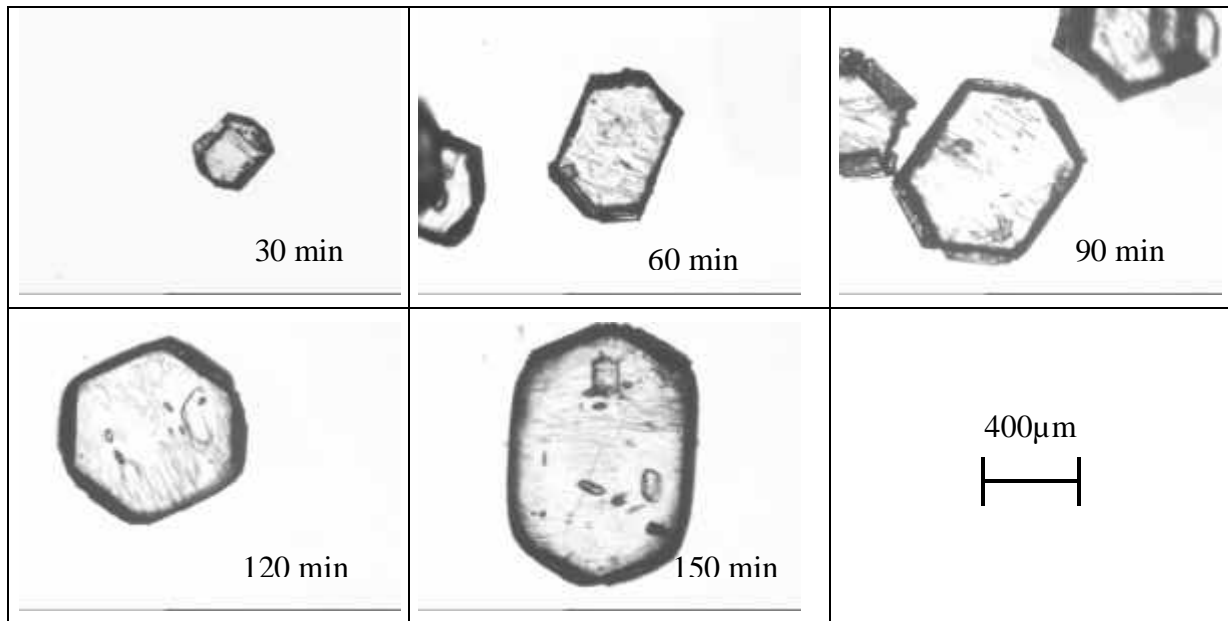
**Abbildung 6-17:** CV für lineare und parabolische Abkühlung; unterschiedliche Übersättigungen unter Variation der Saatmasse (Saatgröße 125-250 µm)

In Tabelle 6-7 sind die Kennwerte der Korngrößenverteilungen für die Versuchsreihen mit unterschiedlichen Saatgutqualitäten aufgelistet. Beim Einsatz von gemahlenem Saatgut wurde, im Vergleich zu den Versuchen mit rekristallisierten Saatkristallen, ein Produkt mit einer etwas breiteren Verteilung erzeugt. Für die Versuchsreihe, bei der das Saatgut suspendiert oder gewaschen wurde, ergaben sich vergleichsweise recht schmale Verteilungen, im Gegensatz zu dem unbehandelten rekristallisierten Saatgut.

**Tabelle 6-7:** Kennwerte der Korngrößenverteilungen für die Versuchsreihen mit unterschiedlichen Saatgutqualitäten

Saatqualität	Abk.	L <sub>50</sub> [µm]	CV	N <sub>S</sub> /N <sub>P</sub>
rekristallisiert	linear	550,30	0,23	0,51
rekristallisiert	parabolisch	592,59	0,17	0,64
gemahlen	linear	515,11	0,23	0,41
gemahlen	parabolisch	666,13	0,19	0,90
gewaschen	linear	672,34	0,16	0,70
gewaschen	parabolisch	656,64	0,15	0,86
Suspension	linear	622,12	0,16	0,73
Suspension	parabolisch	663,42	0,15	0,89

Bei regelmäßiger Probenahme von Kristallen während des Kristallisationsprozesses ergab sich bei näherer Betrachtung durch ein Mikroskop, dass für größere Kristalle der Anteil an Abrieb zunahm. Nach 120 min ist in Abbildung 6-18 deutlich zu erkennen, dass die Ecken des Kristalls abgerundet sind. Diese Beobachtung konnte bei jedem Versuch mit Adipinsäure gemacht werden.



**Abbildung 6-18:** Off-line Aufnahmen aller 30 min von Kristallisationsprozess (von links nach rechts)

## 6.5 Heterozyklisch organisches Salz

In Abbildung 6-19 sind die Korngrößenverteilungen für die Versuche mit steigender Saatgutmenge bei kontrollierter Abkühlung dargestellt. Zum Vergleich wurde der Verlauf aus der Versuchsreihe ohne Impfen mit aufgeführt.

Ohne den Einsatz von Saatgut ergab sich eine sehr breite poly-modale Verteilung der Korngröße. Mit steigender Saatmasse konnte die Breite der Verteilung der Produktkristalle erheblich verringert werden.

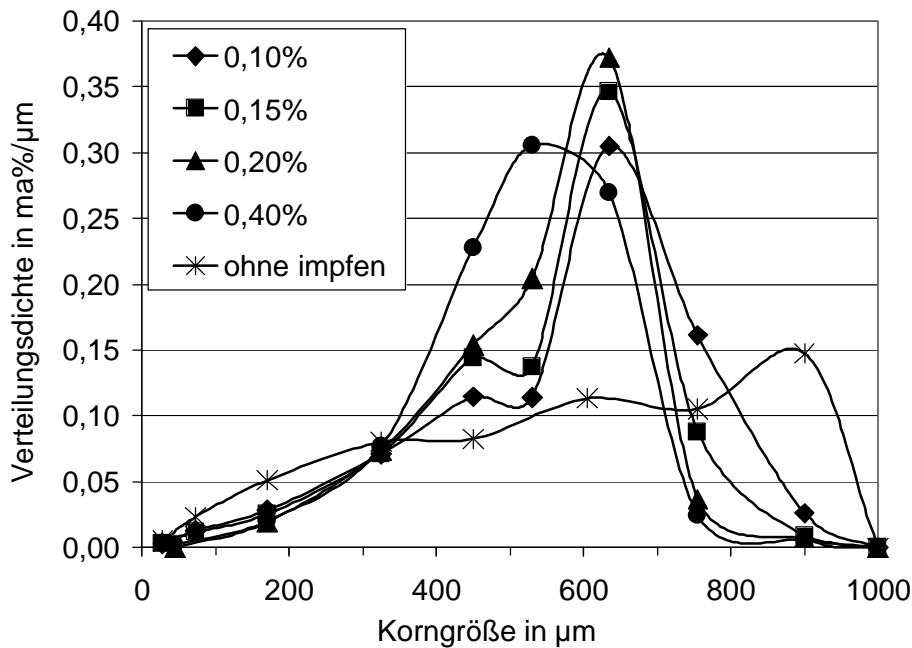
Erst ab dem Einsatz einer Saatgutmenge von 0,2 ma% bezüglich der Produktmengen ergaben sich klare eindeutige uni-modale Verläufe. Mit der Saatgutmasse, berechnet mit der Gleichung (2-7) nach Mullin (0,15 ma%), waren die Verläufe noch bi-modal. Das heißt, dass 1,5-fache der Saatmasse, berechnet nach Gleichung (2-7), war notwendig, um uni-modale Verläufe zu produzieren.

In Tabelle 6-8 sind die entsprechenden Kennwerte der Verteilungen aufgelistet. Bis zu einer Saatgutmenge an 0,2 ma% wird der CV kleiner. Ab 0,4 ma% wird die Verteilung wieder

breiter und der CV steigt an. Dies ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass der Prozess durch Agglomeration beeinflusst wird, zu erkennen daran, dass das Verhältnis  $N_S/N_P$  auf Werte größer 1 steigt.

Für die kleineren Saatgutmengen (0,1 und 0,15 %) ist  $N_S/N_P$  kleiner als 1, damit wird bei diesen Versuchen der Kristallisationsprozess dominiert durch zusätzliche Keimbildung.

Die Ergebnisse mit linearer Verteilung hatten immer kleinere mittlere Teilchengrößen und breitere Verteilungen.



**Abbildung 6-19:** Korngrößenverteilung bei Variation der Saatgutkonzentration (kontrollierte Abkühlung, 30 % Übersättigung)

**Tabelle 6-8:** Kennwerte der Korngrößenverteilung bei Variation der Saatgutkonzentration (kontrollierte Abkühlung, 30 % Übersättigung)

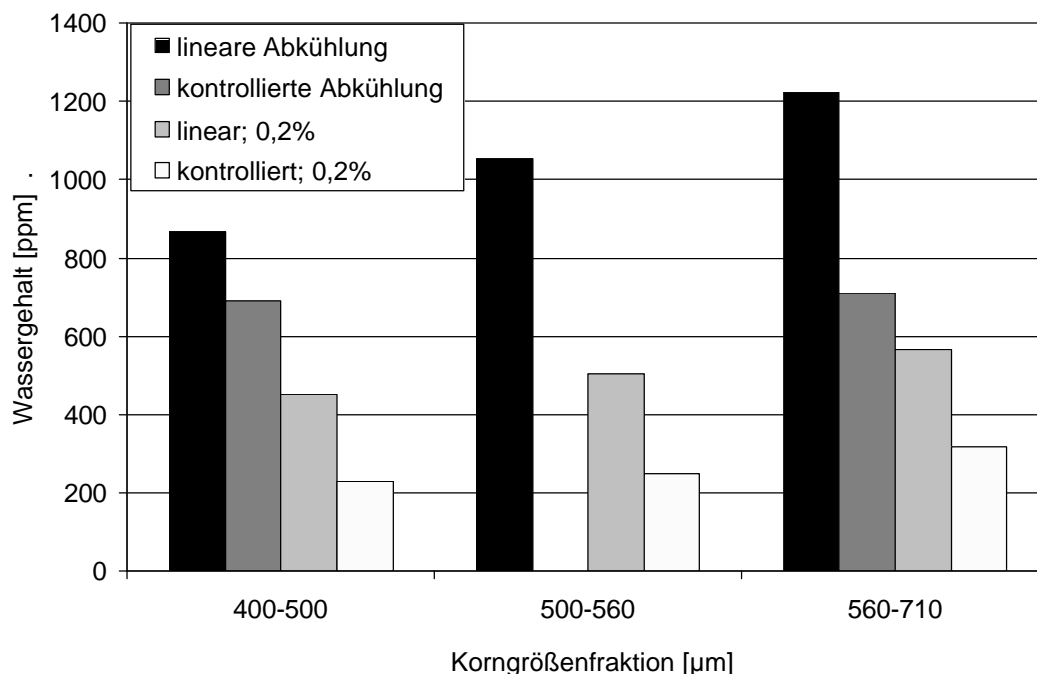
Saatgutkonzentration [%]	$L_{50}$ [µm]	CV	$N_S/N_P$
0,1	543,6	0,31	0,43
0,15	545,5	0,28	0,66
0,2	555,18	0,25	0,93
0,4	527,8	0,26	1,60

In der folgenden Abbildung 6-20 ist die Abhängigkeit vom Kühlmodus auf die Produktqualität im Hinblick auf die Reinheit des Kristallisates dargestellt. Angegeben sind die

eingeschlossenen Wassergehalte der Versuche mit und ohne Impfen für jeweils lineare und programmierte Abkühlung. Bei den Versuchsreihen mit Impfen handelt es sich bereits um optimierte Saatgutkonzentrationen.

Mit jedem Schritt der Prozessoptimierung konnte der Wert an eingeschlossenem Lösungsmittel reduziert werden. Bereits mit der Anwendung des programmierten Abkühlprofils ohne Impfen und dann mit einer optimierten Impftechnik, aber einer noch lineare Abkühlung, wurde der Wassergehalt erheblich verringert. Mit einem Versuchsablauf, wo nicht nur Saatkristalle, sondern auch kontrollierte Abkühlung eingesetzt wurde, konnten Kristallprodukte mit dem niedrigsten Wassergehalt hergestellt werden. So das mit Hilfe einer Kombination der optimierten Abkühltechnik und der Impftechnik der Wert auf 25 % des ursprünglichen Wertes (lineare Abkühlung) reduziert werden konnte. Für höhere Saatmassen ergab sich immer noch genau das selbe Bild, d.h. der Anteil an eingeschlossenem Wasser war für lineare Abkühlung trotz höherer Saatgutmenge wesentlich höher als mit programmierter Abkühlung.

Zhang [ZHA05] konnte ähnliche Ergebnisse für das Stoffsystem Adipinsäure nachweisen. Er reduzierte den eingeschlossenen Wassergehalt dramatisch mit Hilfe von Saatkristallen und langsameren (optimierten) Abkühlraten.

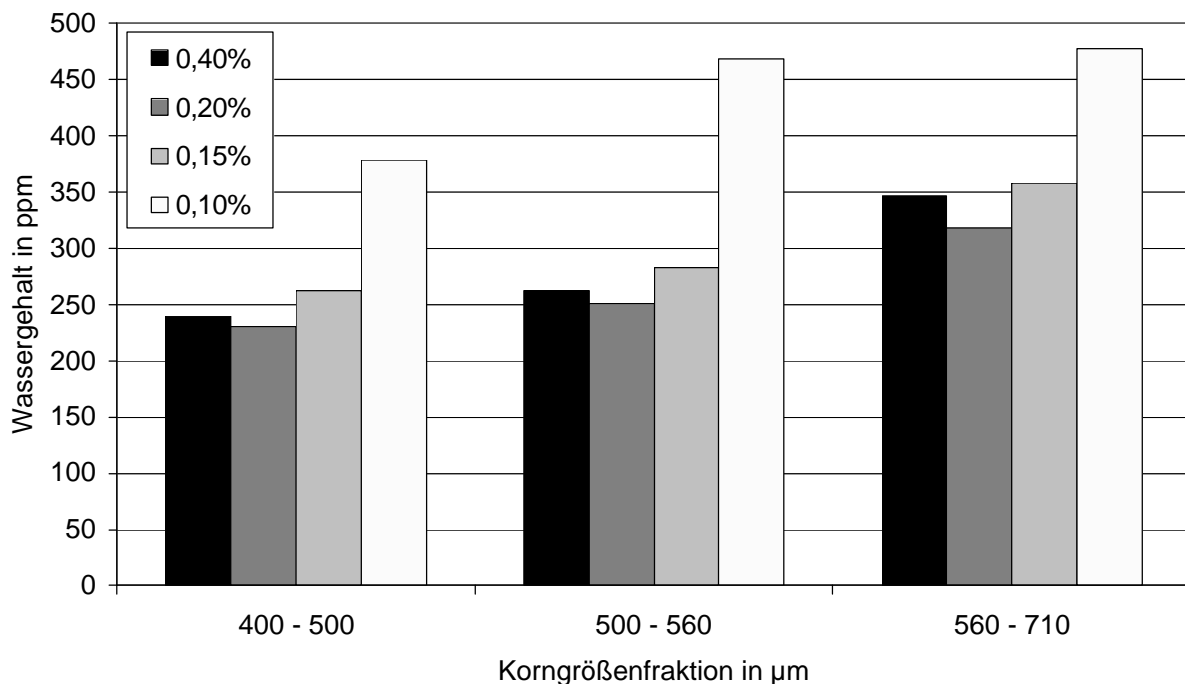


**Abbildung 6-20:** Wassergehalt für unterschiedliche Fraktionen für unterschiedliche Abkühlprofile; mit und ohne Impfen; (30 % Übersättigung)

Der Anteil an Verunreinigung fiel bis zu einem bestimmten Level mit steigender Saatmasse



(Abbildung 6-21). Bei einer Saatgutmenge von 0,1 ma% liegt der Wassergehalt bei 475 ppm für die Fraktion 560-710  $\mu\text{m}$  des Endproduktes. Dies ist jedoch immer noch mehr als die Hälfte weniger als aus dem Prozess mit linearer Abkühlung ohne Impfen (Abbildung 6-20). Der geringste Anteil an eingeschossener Mutterlösung wurde beim Kristallinat ermittelt, welches im Prozess mit 0,2 % Saatgut hergestellt wurde. Bei weiterer Erhöhung der Saatgutmenge wurde die Reinheit des Kristallproduktes wieder schlechter, wenn auch nur leicht. Nach den Ergebnissen aus Tabelle 6-8 zu urteilen, wurde der Prozess bei dieser Saatmasse bereits durch Agglomeration beeinflusst.

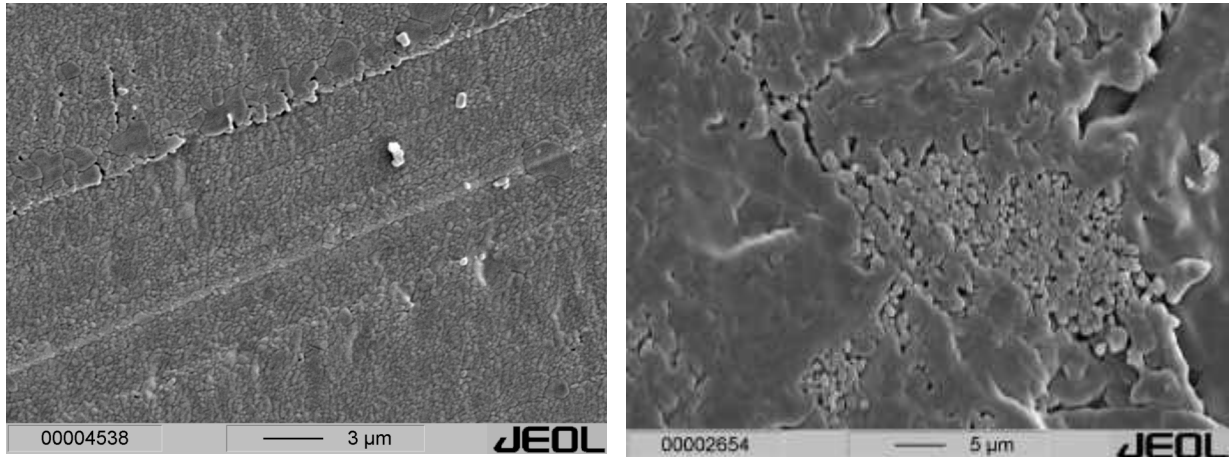


**Abbildung 6-21:** Wassergehalt bei Variation der Saatgutkonzentration (30 % Übersättigung, kontrollierte Abkühlung)

Beim Vergleich der Schnittflächen von Kristallen (Abbildung 6-22), welche zum einem mit einer Kombination einer Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils und zum anderem mit linearer Abkühlung ohne Impfen hergestellt wurden, belegen, warum der Wassergehalt höher ist. Bei den Kristallen gewachsen ohne optimierte Prozessbedingungen ist zu erkennen, dass der Anteil an losen zusammengelagerten Agglomeraten wesentlich höher ist und damit, wie bereits Funakoshi et al. [FUN99, FUN00] erläutert hat, der Anteil an Lösungsmittelschlüssen wesentlich höher ist.

Die Feststellung, dass die Kristalle der Abbildung 6-22 a) aus deutlich weniger und kompakteren angelagerten Agglomeraten bestehen, ist nur qualitativ möglich. Es wurden 10 Kristalle aus den beiden Versuchsreihen untersucht. Sie wiesen alle die selben Merkmale auf.

Für eine klare statistische quantitative Bewertung reichen die erstellten Bilder nicht aus. Schwer abschätzbare Fehler liegen z. B. im Anschneiden der Kristalle in verschiedenen Ebenen und Lagen.



a) parabolische Abkühlung und optimierte Impftechnik      b) lineare Abkühlung

**Abbildung 6-22:** REM – Aufnahme von Schnittflächen von Kristallen hergestellt mit a) parabolische Abkühlung und optimierte Impftechnik; b) lineare Abkühlung

Es wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt, wo das Saatkristallgut in 50 ml gesättigter Lösung bei 82 °C suspendiert wurde. Das verwendete Saatmaterial hat eine Korngröße kleiner 40 µm und es wurden Saatgutkonzentrationen bezüglich der Produktmasse von 0,1 ma% und von 0,2 ma% eingesetzt.

In Tabelle 6-9 sind die Kennwerte der Korngrößenverteilungen exemplarisch für die Saatgutkonzentration von 0,2 ma% für trockenes und suspendiertes Saatgut zusammengestellt. Bei den mittleren Teilchengrößen ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Andererseits war der Verlauf der Verteilung für die Suspension etwas breiter. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass die Differenzen in diesem Fall auf Schwierigkeiten im Versuchsverlauf zurückzuführen waren, da bei Zugabe der Suspension ein schwer abschätzbarer Teil des Saatkutes im Behälter verblieb.

**Tabelle 6-9:**  $L_{50}$ , CV für 0,2 ma% mit trockenem und suspendiertem Saatgut

	Suspension	Pulver
$L_{50}$ [µm]	559,58	521,35
CV	0,270	0,244

Beim Vergleich der eingeschlossenen Wassergehalte im Kristall (Tabelle 6-10) sind für die Versuche mit Suspension und trockenem Saatgut jedenfalls keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

**Tabelle 6-10:** Wassergehalt in ppm für 0,2 ma% mit trockenem und suspendiertem Saatgut

Fraktionen [ $\mu\text{m}$ ]	Suspension	Pulver
<b>400-500</b>	291,93	265,58
<b>500-560</b>	309,87	288,58
<b>560-710</b>	389,48	366,71

## 6.6 Auswertung mit Hilfe von Statistica

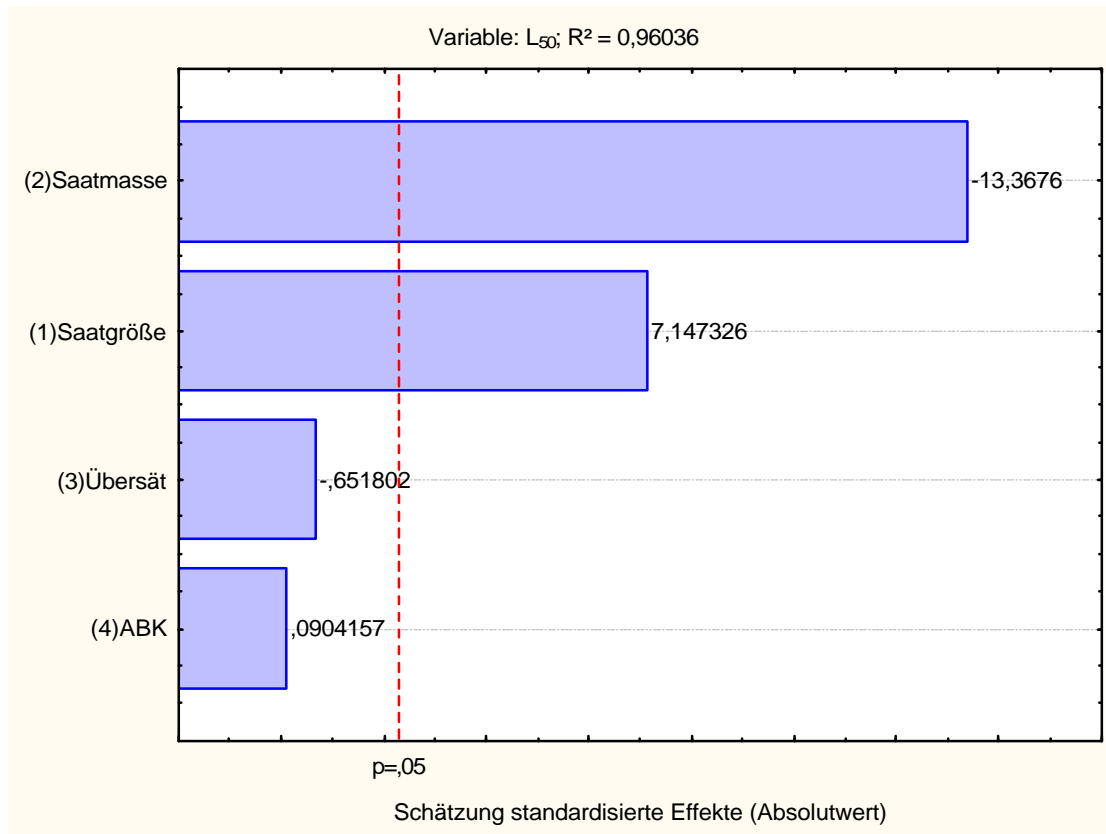
In diesem Kapitel sind beispielhaft die Auswertungen der in Kapitel 5.5 erläuterten statistischen Versuchspläne mit dem Programm Statistica 6 vorgestellt für die Stoffsysteme Kaliumsulfat und Zitronensäure. Die anderen Diagramme für Adipinsäure und Natriumnitrat befinden sich im Anhang. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse von Statistica wird für alle Stoffsysteme in Kapitel 7.8 diskutiert.

Dargestellt sind in den Diagrammen die einzelnen Einflussfaktoren bezüglich des p-Niveaus bzw. dem Grad seiner Signifikanz gegenüber der jeweiligen Zielgröße. Weiterhin ist angegeben wie gut die Anpassung durch Linear-Kombination der Faktoren erfolgte.  $R^2$  wurde nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt. Wenn der Wert  $R^2 = 1$  beträgt, ist die Anpassung sehr gut, hingegen  $R^2 = 0$  bedeutet, dass die Anpassung sehr schlecht und damit unbrauchbar ist.

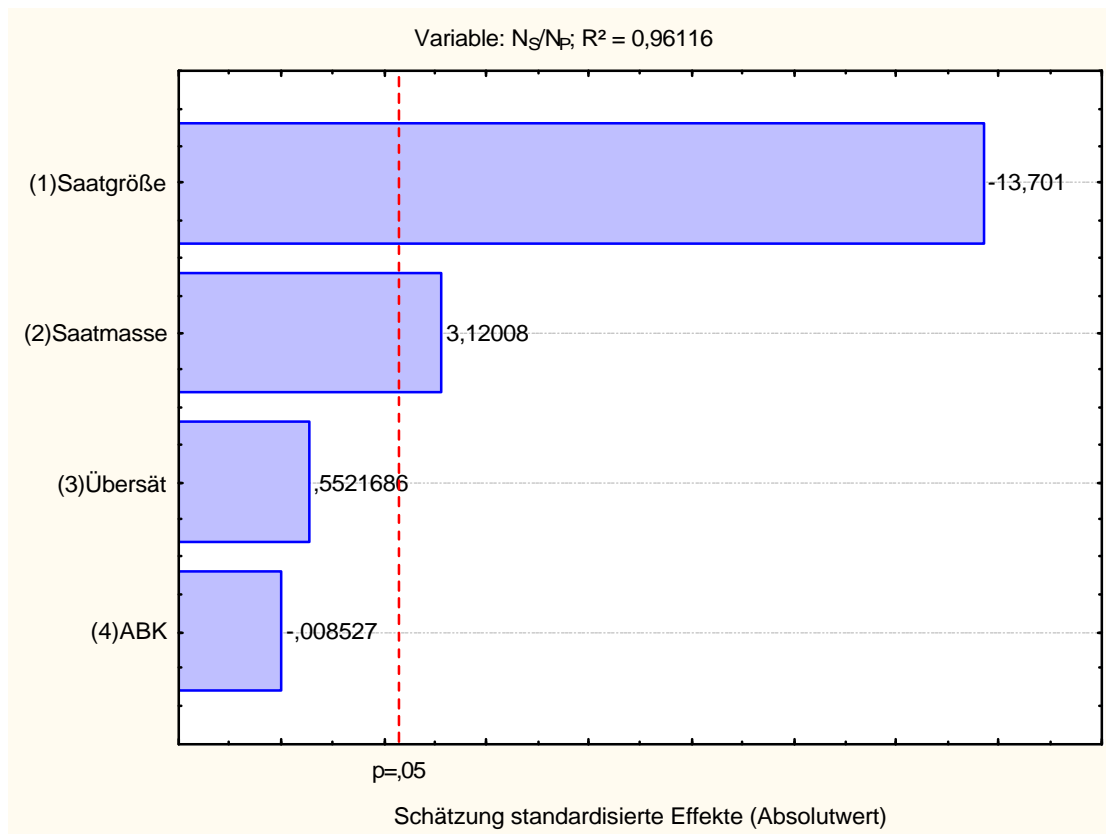
Bei Kaliumsulfat hat für die mittlere Teilchengröße ( $L_{50}$ ) (Abbildung 6-23) sowohl die Saatmasse als auch die Saatgröße das Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  erreicht. Im Prinzip bedeutet dies, dass die Wahrscheinlichkeit bei mehr als 95 % liegt, dass die Saatmasse und die Saatgröße einen Einfluss auf  $L_{50}$  haben. Die Güte der Anpassung ist mit  $R^2 = 0,96$  als sehr gut zu bezeichnen.

Für das Verhältnis der Anzahl Saat- zur Anzahl Produktkristalle ( $N_S/N_P$ ) (Abbildung 6-24) haben ebenfalls die Saatgröße und die Saatmasse das Signifikanzniveau von 0,05 erreicht. Hier erfolgte die Anpassung mit einem  $R^2 = 0,96$  ebenfalls sehr gut.

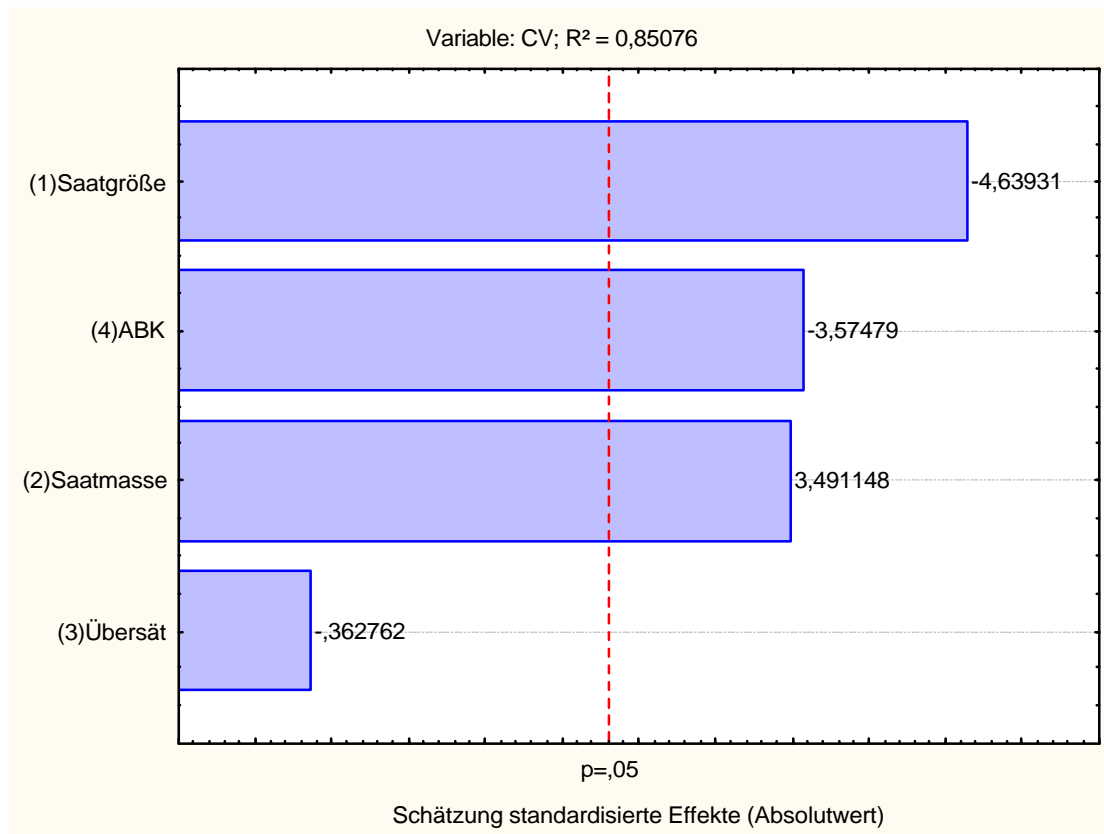
Im Hinblick auf den Variationskoeffizienten (CV) (Abbildung 6-25) ergab es sich, dass neben der Saatmasse und der Saatgröße auch das Abkühlprofil einen signifikanten Einfluss hat. Mit einem  $R^2 = 0,85$  verlief die Anpassung gut.



**Abbildung 6-23:** Signifikanzen für  $L_{50}$  - Kaliumsulfat



**Abbildung 6-24:** Signifikanzen für  $N_S/N_P$  - Kaliumsulfat



**Abbildung 6-25:** Signifikanzen für CV - Kaliumsulfat

Bei Zitronensäure hat für die mittlere Teilchengröße ( $L_{50}$ ) (Abbildung 6-26) keiner der möglichen Einflussfaktoren das Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  erreicht. Die Güte der Anpassung ist mit  $R^2 = 0,289$  jedoch sehr schlecht.

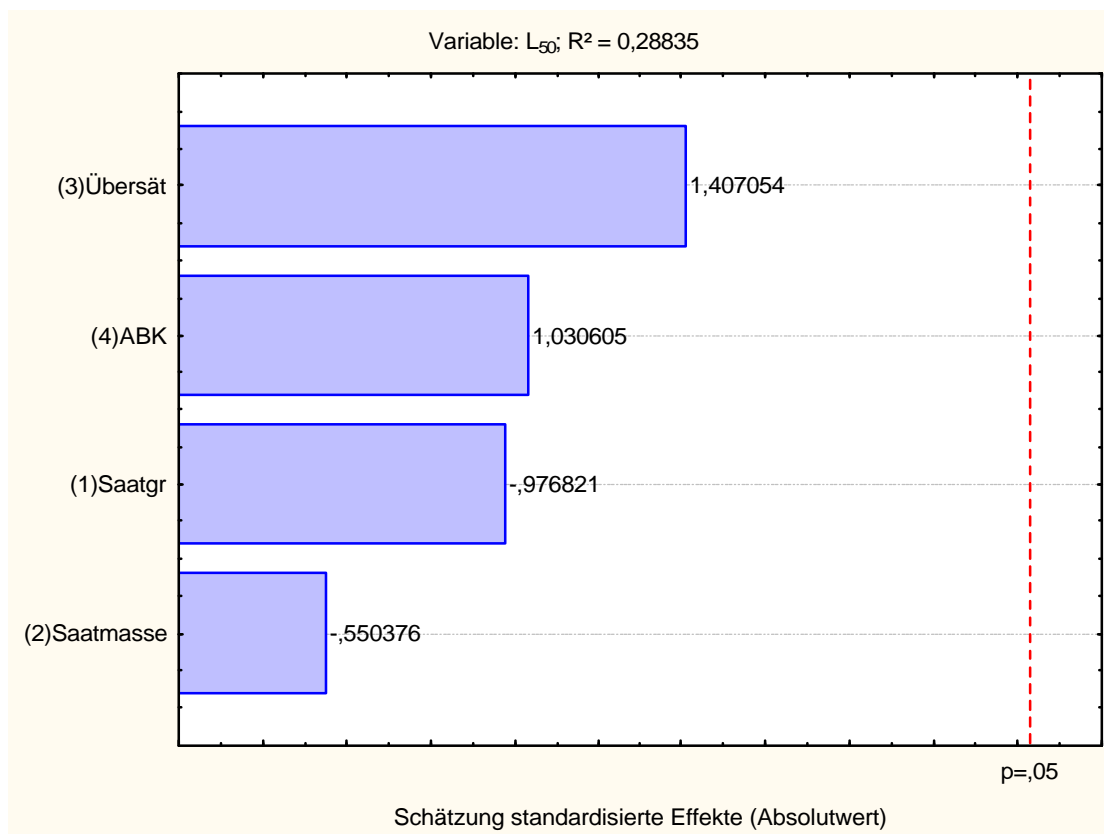
Ursachen dafür sind möglicherweise, dass zum einem nur zwei Extremwerte der einzelnen Einflussfaktoren in die statistische Versuchsplanung aufgenommen wurden und zum anderen die geringe Anzahl an Wiederholungen der Versuche (mindestens 3 bis 6) in einer Versuchsreihe. In Kapitel 6.3 wurden Versuchsreihen ausgewertet, bei denen nicht nur Extremwerte der möglichen Einflussfaktoren eingestellt wurden, sondern auch Abstufungen dazwischen. Sie reichten aus um eine Tendenz abzubilden, jedoch nicht um sie statistisch quantitativ mit Statistica zu belegen, da schwache Zusammenhänge nur in großen Stichproben als signifikant beweisbar sind. Selbst wenn die Stichprobe "völlig repräsentativ" wäre, ist der Effekt statistisch nicht signifikant, wenn die Stichprobe klein ist.

Analog dazu kann bei einem "objektiv" (in der Grundgesamtheit) sehr starken Zusammenhang das Ergebnis einer Untersuchung hoch signifikant sein, selbst wenn die Studie nur auf einer sehr kleinen Stichprobe basiert. Erkennbar an Hand der anderen Stoffsysteme.

Für das Verhältnis der Anzahl Saat- zu Anzahl Produktkristalle ( $N_S/N_P$ ) (Abbildung 6-27) haben die Saatgröße und die Saatmasse das Signifikanzniveau von 0,05 erreicht. Trotz einer

Güte der Anpassung von nur  $R^2 = 0,74$ , womit sie nur als mittelmäßig einzustufen ist, kann die Aussage mitverwendet werden, da es sich hierbei nur um eine qualitative Einschätzung handelt und da sich das Ergebnis nicht entgegen der Erwartung bzw. bereits ermittelter Tendenzen aus Kapitel 6.3 verhält.

Im Hinblick auf den Variationskoeffizienten (CV) (Abbildung 6-28) hat nur die Übersättigung einen signifikanten Einfluss, wenn das p-Niveau auf 0,1 heraufgesetzt wird. Dies bedeutet jedoch, dass die Wahrscheinlichkeit bei ca. 10 % liegt, dass die Übersättigung keinen Einfluss auf CV hat. Weiterhin ist die Qualität der Anpassung mit  $R^2 = 0,42$  als schlecht zu bezeichnen. Die Gründe dürften ähnlich sein, wie angegeben für die Zielgröße  $L_{50}$ .



**Abbildung 6-26:** Signifikanzen für  $L_{50}$  - Zitronensäure

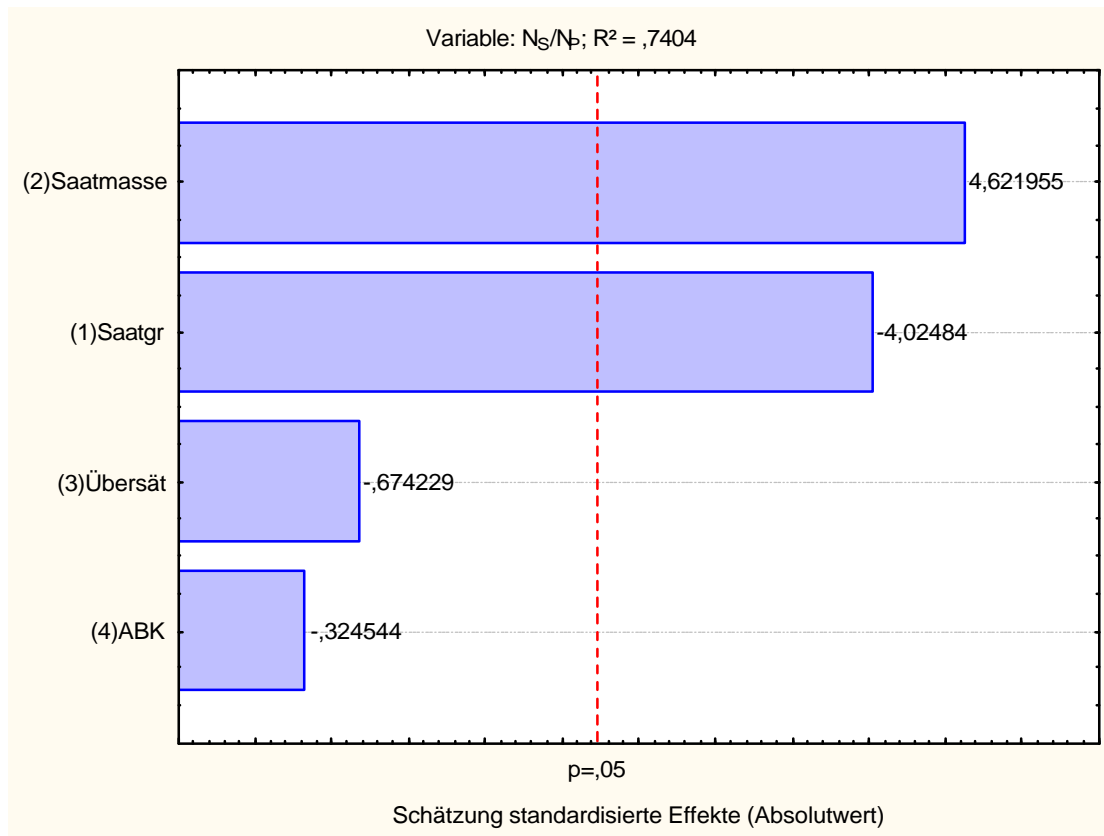


Abbildung 6-27: Signifikanzen für  $N_S/N_P$  – Zitronensäure

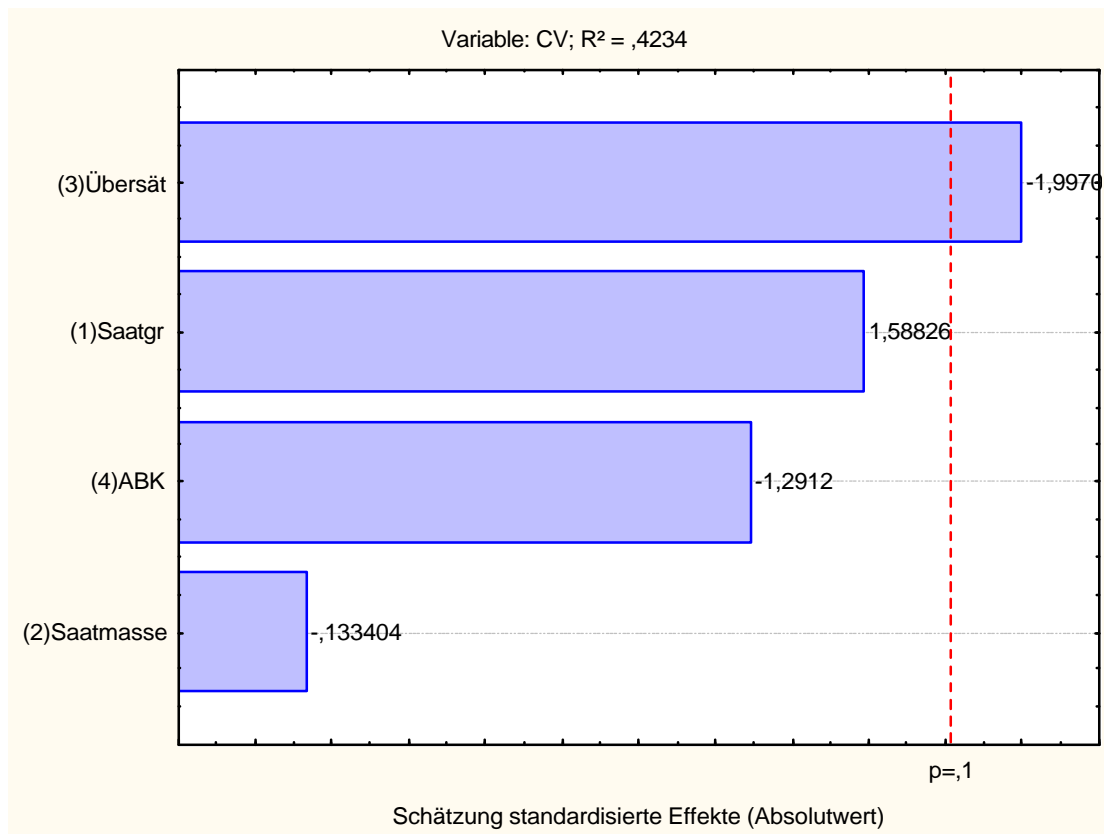


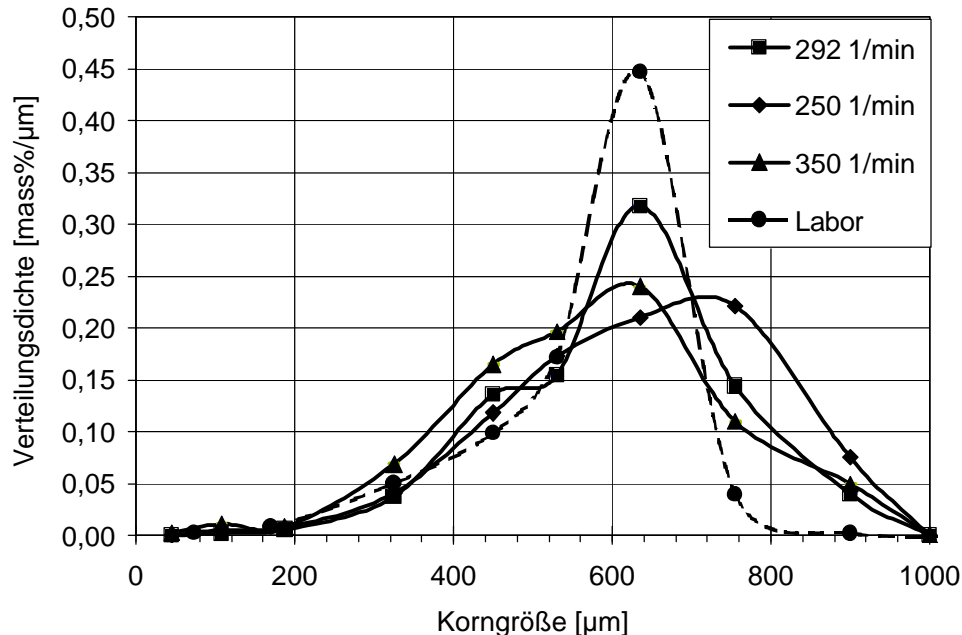
Abbildung 6-28: Signifikanzen für CV - Zitronensäure

## 6.7 Scale-up

Um zu untersuchen, ob die in den Kapiteln 6.1 bis 6.5 vorgestellten Ergebnisse auch für Anlagen mit größeren Maßstäben gelten, wurden Batch-Versuche in einer Anlage mit 20 L durchgeführt. Verwendet wurde das Stoffsystem Adipinsäure.

Zu Beginn wurde ermittelt, nach welchen der in Kapitel 2.2 vorgestellten Scale-up Kriterien die Drehzahl eingestellt werden muss, um sicherzustellen, dass der Prozess nicht aufgrund sekundärer Einflüsse, wie z.B. durch erhöhtem Abrieb, Inhomogenitäten in der Konzentration und/oder der Temperatur, dominiert wird.

Alle berechneten Drehzahlen (Kapitel 5.3.2) erfüllten das 1-s Kriterium und das 90 % Schichthöhen Kriterium (Kapitel 5.3.1). Allerdings ergaben sich für die jeweiligen Versuche mit den entsprechenden Drehzahlen spezifische Unterschiede, da die Drehzahl einen erheblichen Einfluss auf das Agglomerations- oder Abriebsverhalten hat [KOF92]. In Abbildung 6-29 sind die Korngrößenverteilungen für die unterschiedlichen Drehzahlen im Technikumsversuch mit der Versuchsreihe im Labormaßstab verglichen. Weitere Versuchsbedingungen wurden konstant gehalten. In Tabelle 6-11 sind die entsprechenden berechneten Kennwerte der Verteilungen aufgelistet.



**Abbildung 6-29:** Korngrößenverteilung für unterschiedliche Drehzahlen sonst konstante Versuchsbedingungen im Labor und Technikum (Saatgröße: 125-250  $\mu\text{m}$ ; Saatmasse: 7,35 g und 51 g; parabolische Abkühlung)



**Tabelle 6-11:**  $L_{50}$ , CV,  $N_S/N_P$  für unterschiedliche Drehzahlen sonst konstante Versuchsbedingungen im Labor und Technikum (Saatgröße: 125-250  $\mu\text{m}$ ; Saatmasse: 7,35 g und 51 g; parabolische Abkühlung)

	Technikum			Labor
	354 $\text{min}^{-1}$	292 $\text{min}^{-1}$	250 $\text{min}^{-1}$	
$L_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	585,9	621,4	662,0	592,6
CV	0,326	0,252	0,288	0,178
$N_S/N_P$	0,599	0,714	0,864	0,627

Die Ergebnisse (CV und Maximum der Verteilung) aus der Technikumsanlage, welche mit einer Drehzahl von 292  $\text{min}^{-1}$  ermittelt wurden, und die aus der Laboranlage weisen die geringsten Unterschiede im Vergleich zu den anderen Versuchsreihen (Technikum - Labor) auf.

Durch die Drehzahl von 354  $\text{min}^{-1}$  wurde ein Kristallprodukt erzeugt, welches um einiges feiner ( $L_{50} = 585,9 \mu\text{m}$ ) und breiter verteilt war als das Produkt aus dem Laborversuch und dem Technikumsversuch mit 292  $\text{min}^{-1}$ . Zurückzuführen ist dies auf einen verstärkten Abrieb der Kristalle durch relativ hohe Drehzahlen (354  $\text{min}^{-1}$ ).

Bei der Drehzahl von 250  $\text{min}^{-1}$  wurde ein Kristallprodukt mit einer höheren mittleren Teilchengröße ( $L_{50} = 662 \mu\text{m}$ ) produziert als im Laborversuch und für die anderen Versuche im Technikum. Dies ist im Wesentlichen darauf begründet, dass die Kriterien zur Einstellung einer Suspension (1-s Kriterium und 90 % Schichthöhen Kriterium) zwar erfüllt wurden, aber der Anteil an Agglomeration höher war als in den anderen Versuch. Bei Kofler, Zumstein und Nomura [KOF92, ZUM89, NOM02] wird ebenfalls angegeben, dass durch Absenken der Drehzahl der Anteil an Agglomeration im Prozess zunimmt. Weiterhin war für diese Versuchsreihe die Verteilung des Endproduktes vergleichsweise breiter als in den Versuchen aus dem Labor und aus dem Technikum mit der Drehzahl von 292  $\text{min}^{-1}$ .

Weitere Versuche wurden mit der Drehzahl von 292  $\text{min}^{-1}$  fortgesetzt.

In der Tabelle 6-12 sind die Kennwerte der Korngrößenverteilungen aufgelistet für die Versuchsreihen mit unterschiedlichen Saatmassen und unterschiedlichen Abkühlprofilen, die im Technikumsmaßstab durchgeführt wurden. Andere Versuchsbedingungen wurden konstant gehalten.

Durch Erhöhung der Saatmasse konnte der Anteil an Keimbildung im Prozess verringert werden, CV wurde immer kleiner. Nur mit Hilfe der programmierten Abkühlung und einer Saatmasse von 69,4 g gelang es Keimbildung vollständig ( $N_S/N_P \approx 1$ ) zu verhindern. Der Verlauf der Korngrößenverteilung war uni-modale. Die Versuchsreihen mit der Saatmasse  $M_S = 51$  g, welche berechnet wurde mit der Formel nach Mullin, waren noch nicht uni-modal. Der Prozess mit linearer Abkühlung wurde immer beeinflusst durch Keimbildung ( $N_S/N_P < 1$ )

und resultierte demzufolge in breitere Verteilungen als beim Einsatz der programmierten Kühlrate.

**Tabelle 6-12:**  $L_{50}$ , CV,  $N_S/N_P$ , konstante Drehzahl, lineare and kontrollierte Abkühlung - Technikum

	Kontrollierte Abkühlung			Lineare Abkühlung		
	34,7 g	51 g	69,4 g	34,7 g	51 g	69,4 g
Saatmasse	34,7 g	51 g	69,4 g	34,7 g	51 g	69,4 g
$L_{50}$ in $\mu\text{m}$	607,9	628,6	756,0	566,1	621,7	565,3
CV	0,274	0,250	0,220	0,308	0,286	0,249
$N_S/N_P$	0,46	0,75	1,18	0,37	0,74	0,75

Es wurden Versuchsreihen mit größeren Saatgrößen (250-355 $\mu\text{m}$ ) durchgeführt, welche keinen signifikanten Unterschied in den Tendenzen aufwiesen zu den Ergebnissen mit der eben vorgestellten Saatgröße von 125-250  $\mu\text{m}$ . Die schmalere Verteilungen wurden mit programmierter Abkühlung und erhöhter Saatmasse erzielt.

Ergebnisse mit unterschiedlichen Übersättigungen bei der Saatzugabe ergaben, dass die Verteilungen nicht reproduzierbar waren. In Kapitel 7.7 Abbildung 7-3 sind beispielhaft die Korngrößenverteilungen zu dieser Problematik gegeben.

## 7 Diskussion

### 7.1 Saatmasse

Es zeigte sich, dass der Einfluss der Masse an eingesetzter Saat auf das erzielte Produkt für die jeweiligen Stoffsysteme ganz unterschiedlich war. Als Grundlage wurde eine Formel nach Mullin (Gleichung (2-7)) verwendet. Bei dieser Modellvorstellung, die der Gleichung von Mullin zugrunde liegt, wird jedoch die Annahme getroffen, dass Agglomeration und zusätzliche Keimbildung nicht auftreten. Von daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese einfache Kalkulation für alle Stoffsysteme sinnvolle Ergebnisse liefert.

Für Zitronensäure und Kaliumsulfat konnten bereits mit Saatmassen, welche kalkuliert wurden mit der eben erwähnten Formel von Mullin, Ergebnisse ermittelt werden bei denen die Verläufe bereits einen uni-modalen Verlauf aufwiesen. Bei beiden Stoffsystemen lag das Verhältnis der Anzahl Saat- zur Anzahl der Produktkristalle bei nahezu 1. Bei weiterer Erhöhung der Saatmasse konnte die Breite der Verteilung zumindest für Kaliumsulfat noch deutlich verringert werden. Die mittlere Teilchengröße fiel dabei allerdings entsprechend ab. Für Zitronensäure konnte der Variationskoeffizient (CV) nur noch geringfügig verbessert werden.

Der Unterschied ob ein lineares oder programmiertes Abkühlprofil verwendet wurde, kam bei beiden Stoffsystemen nur zum Tragen, wenn es Saatmassen berechneten nach Mullin (Gleichung (2-7)) waren bzw., wenn sie noch kleiner waren. Es wurden hierbei schmalere Verteilungen und damit kleinere Variationskoeffizienten (CV) mit der programmierten (parabolischen) Kühlrate erzielt. Bei dieser Variante der Abkühlung fällt zu Beginn des Prozesses die Temperatur nur langsam ab. Damit kann die dabei entstehende Übersättigung durch Kristallwachstum abgebaut werden, so dass sie während des gesamten Prozesses annähernd konstant bleibt und keine zusätzliche Keimbildung entstehen kann. Erst gegen Ende des Prozesses fällt die Temperatur schneller ab, aber dann ist durch Kristallwachstum die Oberfläche der Kristalle bereits angestiegen und ist in der Lage, die entsprechenden höheren Übersättigungen abzubauen.

Mit linearer Abkühlung fällt die Temperatur schneller ab und produziert damit höhere Übersättigungen zu Beginn des Prozesses, welche nicht entsprechend von den Saatgutmassen abgebaut werden können. Damit wird unerwünschte Keimbildung begünstigt.

Da Kaliumsulfat und Zitronensäure allerdings Stoffsysteme mit einem breiten metastabilen Bereich sind, auch für den Fall noch, dass arteigene Kristalle anwesend sind ( $\Rightarrow \Delta T$  ca. 7 bzw. 11,5 K), ist es einfacher die Übersättigung während des Prozesses in den Grenzen zu halten, in denen zusätzliche Keimbildung ausgeschlossen werden kann. Aus diesem Grunde konnte beim Einsatz von größeren Saatmassen eine Unabhängigkeit der Produktkorngrößenverteilung vom Abkühlprofil erreicht werden. Jedoch wurde nur das

lineare und programmierte Abkühlprofil untersucht. Für natürliche Abkühlung müssten die Saatmassen erwartungsgemäß noch höher sein, da hier zu Beginn des Prozesses ein stärkerer Abfall in der Temperatur zu verzeichnen ist, was wiederum in einen entsprechend höherer Anstieg in der Übersättigung resultiert.

Für Adipinsäure und Natriumnitrat mussten höher Saatmassen eingesetzt werden, als berechnet mit Hilfe der Formel nach Mullin (Gleichung (2-7)), um uni-modale Verläufe in der Korngrößenverteilung und keinen durch Keimbildung dominierten Prozess (d.h.  $N_S/N_P$  sollte annähernd 1 sein) zu erhalten. Dies ist auf den schmalen metastabilen Bereichen (primäre Keimbildung  $\Rightarrow \Delta T$  ca. 2,5–3 K) dieser Stoffsysteme zurückzuführen, wodurch die Bedeutung der Kontrolle der Übersättigung ansteigt.

Für Adipinsäure musste eine Saatmasse von ungefähr dem 1,5 fachen der berechneten Saatmasse nach Mullin eingesetzt werden, um den eben erwähnten Kriterien zu genügen. Außerdem wurden diese Ergebnisse nur mit Hilfe der parabolischen Abkühlung erzielt. Bei linearer Abkühlung waren die Verläufe der Verteilung immer wesentlich breiter. Selbst bei sehr hohen Saatmassen ca. 10 ma% des erzielten Produktes bei einer Saatgröße von 125-250  $\mu\text{m}$  ergab sich keine Unabhängigkeit vom Abkühlprofil. Der Prozess lag dann außerdem bereits in einem Bereich, in dem er durch Agglomeration beeinflusst wird.

Um der Theorie von Kubota [KUB01] zu entsprechen, müsste die Saatmasse noch wesentlich höher angesetzt werden. Insbesondere unter der Berücksichtigung, dass die durch natürliche Abkühlung entstehenden Übersättigungen noch höher sind als durch lineare Abkühlung. Da der Einsatz von 10 ma% an Saatkristallen bezüglich der Produktkristallmasse die Wirtschaftlichkeit des Prozesses bereits fragwürdig ist, ist eine weitere Erhöhung indiskutabel. Weiterhin ist ungewiss, wie sich der zu erwartende weitere Anstieg der Saatmasse auf Agglomerations- und auch auf Abriebeffekte auswirken. Nicht zu vergessen, dass damit die Korngrößen der Produktkristalle immer weiter absinken müssen aufgrund der Verhältnisse in den Massenbilanzen von Ausgangs- und Endprodukt.

Bei dem Stoffsystem Natriumnitrat ergaben sich uni-modale Verläufe beim Einsatz einer Saatmasse, welche doppelt so groß gewählt wurde, wie sich aus der Berechnung nach Mullin (Gleichung (2-7)) ergab. Dies galt nur für die Versuchsreihen, welche mit parabolischer Abkühlung durchgeführt wurden. Für Natriumnitrat konnte eine Unabhängigkeit vom Abkühlprofil erreicht werden. Allerdings musste dafür eine Saatmasse verwendet werden, die das 6-fache der Berechnung nach der Formel von Mullin betrug. Es handelt sich dabei bereits um 8 ma% der erzielten Produktmasse bei einer Saatgröße von 125-250 $\mu\text{m}$ .

Es konnte beobachtet werden, dass mit zunehmender Saatmasse im Allgemeinen die mittlere Teilchengröße sank, jedoch nicht erwartungsgemäß entsprechend der Massenbilanzen. Der Grund dafür ist, dass gleichzeitig bei massenmäßig höherem Einsatz von Saatgut das Verhältnis der Anzahl Saat- zur Anzahl der Produktkristalle bei allen verwendeten Stoffsystemen anstieg. Im Grunde bedeutet dies, dass der Prozess mehr und mehr durch

Agglomeration der Kristalle beeinflusst wurde. Eine mögliche Ursache dürfte darin zugrunde liegen, dass die Kollisionshäufigkeit bzw. die Kollisionsfrequenz, eine Bedingung zur Bildung von Agglomeraten, mit zunehmender Anzahlkonzentration von Partikeln steigt (siehe Kapitel 2.1.1.5). Demnach wird mit steigender Saatmasse der Agglomerationsvorgang im Prozess begünstigt.

Allerdings ergab es sich für das heterozyklische organische Salz, dargestellt wie bei Saito [SAI01], dass der Anteil an Agglomeraten mit steigender Saatmasse anstieg (siehe Tabelle 6-8), aber die Reinheit nur leicht abfiel (Abbildung 6-21). Das heißt, trotz des ansteigenden Anteils an Agglomeration im Prozess war durch den Einsatz von Saatkristallen die Verunreinigung geringer als für das Kristallprodukt, welches im unkontrollierten Prozess hergestellt wurde.

Mögliche Ursachen werden bei Saito [SAI01] und Funakoshi [FUN01] diskutiert. Sie berichten, dass Agglomerate durch den Einsatz von Saatkristallen bessere Werte in der Reinheit aufweisen, als untersuchte Kristallagglomerate, welche im Kristallisationsprozess ohne Verwendung von Saatkristallen hergestellt wurden. Sie geben an, dass dabei die Reinheit der Saatkristalle wichtig ist. Es ist zu vermuten, dass in diesem Fall die Agglomerate aus stärker gepackten elementar Kristallen (sogenannten Kristallklustern) bestehen. Jedoch wurden keine Angaben darüber gemacht, was passiert für den Fall, dass unterschiedliche Abkühlprofile verwendet werden. Es ist nicht angegeben, wie stark die Reinheit aufgrund zusätzlicher Keimbildung, resultierend von Schwankungen in der Übersättigung während des Prozesses, beeinflusst werden kann.

Unterstützt werden die Erkenntnisse von Saito [SAI01] und Funakoshi [FUN01] bei Betrachtung der Raster Elektronen Mikroskop Aufnahmen (Abbildung 6-22) von dem heterozyklischen organischen Salz. Bei beiden Bildern besteht der Kristall aus Anlagerungen von Elementarkristallen im nanometer Bereich. Die Anlagerungen aus dem bereits optimierten Prozess sind wesentlich kompakter und der Anteil an Verunreinigungen war wesentlich geringer (Abbildung 6-20). Hierfür wurde zusätzliche Keimbildung ausgeschlossen, aufgrund der Tatsache, dass  $N_S/N_P$  ca. 1 war. Für die Kristalle aus dem nicht optimierten Prozess waren die Anlagerungen der Elementarkristalle mit großen Zwischenräumen, in denen ein hoher Anteil an Lösungsmittel eingeschlossen war. (Abbildung 6-20).

## **7.2 Saatgröße**

Es hat sich aus den experimentellen Ergebnissen gezeigt, dass der Anteil an Agglomeraten niedriger ist, wenn größere Saatkristalle verwendet werden. Im Prinzip besteht diese Tendenz für alle hier untersuchten Stoffsysteme, besonders auffällig jedoch für Kaliumsulfat. Bestätigt wird diese Aussage von Zumstein [ZUM89] und Derenzo [DER96].

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse liefern die Aufnahmen der Partikel während des Prozesses. Deutlich ist für das Stoffsystem Addipinsäure (Abbildung 6-18) erkennbar, dass mit steigender Saatgröße die Ecken der Kristalle immer runder werden. Es bilden sich „kartoffelförmige“ Kristalle mit kleineren ebenen Kristallflächen aus. Laut Kofler [KOF92] und Rumpf [RUM77] ergeben sich dadurch deutlich niedrigere Haftkräfte in einem lockeren Agglomerat als bei einer möglichen Anordnung der Kristalle „Platte an Platte“. Außerdem ist das notwendige Volumen zum Verwachsen der Partikel wesentlich größer, so dass die Alterung der Kristalle wesentlich länger dauert. Somit sind die Bedingungen zur Bildung von Agglomeraten für größere Kristalle erheblich verschlechtert.

Allerdings haben größere Kristalle auch eine stärkere Tendenz zum Abrieb. Die dabei entstandenen sekundären Keime können dann wieder wachsen und gegebenenfalls auch neue Agglomerate ausbilden. Wie eben bereits erwähnt konnte für Adipinsäure ein deutlicher Abrieb im Laufe des Prozesses für größere Kristalle nachgewiesen werden (Abbildung 6-18). Dadurch waren beim Einsatz größerer Saatkristallgrößen die Verteilungen um einiges breiter als bei kleineren Saatgrößen. Für die anderen Stoffsysteme zeigten sich derartige deutliche Tendenzen nicht.

### **7.3 Übersättigung bei der Saatzugabe**

Schon Kind [KIN04] gibt an, dass es nicht empfehlenswert ist die Saatzugabe bei Übersättigungen oberhalb von 30 % des gesamten metastabilen Bereiches durchzuführen.

Je niedriger die Übersättigung ist, desto besser ist es für den Kristallisationsprozess. Wobei dann der metastabile Bereich mit viel Sorgfalt bestimmt werden muss und die Einstellung der Anfangsübersättigung sehr genau erfolgen sollte. Zumindest sollte das Impfen bei Übersättigungen erfolgen, welche unterhalb der Keimbildungslinie in Anwesenheit von arteigenen Kristallen liegen.

Im Allgemeinen zeigte es sich, dass bei höheren Übersättigungen (ab 40 % vom metastabilen Bereich) die Korngrößenverteilungen wesentlich breiter wurden oder die Verläufe einer Versuchsreihe sehr stark schwankten.

Ursachen hierzu sind vielfältig. Die Saatzugabe bei hohen Übersättigungen begünstigt zusätzliche Keimbildung und produziert damit einen hohen Feinanteil in der Korngrößenverteilung im Endprodukt. Dieser Feinanteil wiederum kann leicht Agglomerate aufgrund einer höheren Kollisionswahrscheinlichkeit durch eine erhöhte Anzahl von Partikeln bilden. Dadurch ergeben sich leicht Verteilungen, welche sowohl einen großen Feinanteil als auch einen großen Grobkornanteil aufweisen.

Bei spontaner Keimbildung, in diesem Fall in Anwesenheit von arteigenen Kristallen bei zu hohen Übersättigungen, kann die Anzahl der Keime schwer bzw. gar nicht kontrolliert

werden. Aufgrund dessen kann nicht davon ausgegangen werden, dass immer die gleiche Oberfläche zum Kristallwachstum zur Verfügung steht. Von daher ist es schwierig die Korngrößenverteilung im Produkt zu reproduzieren oder eine gewünschte Korngröße einzustellen, wenn während der Saatzugabe eine zu hohe Übersättigung eingestellt wird.

#### **7.4 Abkühlprofil**

Grundsätzlich ist zu sagen, dass beim Einsatz des parabolischen Profils zur Abkühlung, die Prozesse für alle hier untersuchten Stoffsysteme einfacher zu kontrollieren war. Bei dieser Variante der Abkühlung fällt zu Beginn des Prozesses die Temperatur nur langsam ab. Es kann damit die dabei entstandene Übersättigung durch Kristallwachstum an den Saatkristallen abgebaut werden, so dass sie während des gesamten Prozesses annähernd konstant bleibt und nicht zu zusätzlicher Keimbildung führt. Mit linearer Abkühlung fällt die Temperatur schneller ab und produziert damit höhere Übersättigungen zu Beginn des Prozesses, welche nicht immer von den geringeren Saatoberflächen abgebaut werden kann. Damit wird unerwünschte Keimbildung begünstigt.

Es ergab sich dadurch für Kaliumsulfat und Zitronensäure, auch wenn ab einer bestimmten Saatmasse eine Unabhängigkeit vom Abkühlprofil erreicht wurde, dass für kleinere Saatmassen die Verteilungen wesentlich schmaler ausfielen, wenn das parabolische Abkühlprofil verwendet wurde.

Für Addipinsäure wurde ermittelt, dass die schmalen Verteilungen unabhängig von der Saatmasse immer nur mit der parabolischen Abkühlung erreicht wurden. Für Natriumnitrat wurde zwar eine Unabhängigkeit vom Abkühlprofil erzielt allerdings erst mit einer sehr großen Saatmassen (10 ma% der Produktmasse bei einer Saatgröße von 125-250 $\mu$ m).

Ursache des unterschiedlichen Verhaltens der Stoffsysteme liegt an der Breite des metastabilen Bereiches. Für Materialien mit größeren metastabilen Bereichen ist die Wahrscheinlichkeit in die Zonen der zusätzlichen ungewollten Keimbildung zu gelangen wesentlich geringer, als wenn der metastabile Bereich kleiner ist. Damit steigt die Bedeutung der Übersättigungskontrolle durch den Einsatz eines parabolischen Abkühlprofils für Stoffsysteme mit einem schmalen metastabilen Bereich.

Wie von Brunsteiner [BRU05] erläutert wird, ist es schwieriger Kristallagglomerate zu zerstören, wenn der Kristallisationsprozess bei höheren Übersättigungen gefahren wird. Da bei linearer Abkühlung der Anteil an Übersättigung zu Beginn des Kristallisationsprozesses höher ist als bei programmierter Abkühlung, lässt sich auf diese Weise erklären, dass die Versuchsreihen durchgeführt mit linearer Abkühlung mehr durch Agglomeration beeinflusst wurden als unter Einsatz der programmierten Abkühlung (Abbildung 6-8).

Als Erklärung der Abhängigkeit des Agglomerationsverhalten von der Übersättigung wird oft angenommen, dass die Agglomeration in zwei Schritten erfolgt:

1. Die Kristalle müssen miteinander kollidieren.
2. Sie müssen zusammen zementiert werden.

Untersuchungen [BRU05, HAT97] ergaben, dass bei höheren Übersättigungen die Partikel mehr zusammenklebten und somit, wenn sie erst einmal aufeinander gestoßen waren, die losen Verbindungen „fester“ waren und schwerer gestört werden konnten.

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Entstehung von Agglomeraten ist die Bildung von Feststoffbrückenbindungen, wobei laut Kofler [KOF92] dafür die Wahrscheinlichkeit bei höheren Übersättigungen größer ist.

Aus diesem Grunde liegt mit Hilfe der programmierten Abkühlung die Reinheit der Endprodukte wesentlich höher, da bei einem höheren Anteil von Agglomeration der Grad der Verunreinigung steigt [FUN99, FUN00]. Die Untersuchungen der Kristallprodukte des heterozyklischen organischen Salzes bestätigen diesen Ansatz (Kapitel 6.5). Aus Abbildung 6-20 ist klar zu erkennen, dass beim optimierten Prozessverlauf (Kombination von Impftechnik und programmierter Kühlrate) ein niedrigerer Wassergehalt in den Kristallen eingeschlossen war.

Ein weiterer Aspekt hinsichtlich der Verwendung des Abkühlprofil ist die sekundäre Keimbildung aufgrund mechanischer Belastung. Laut Ulrich [ULR81] ist die Lebensfähigkeit von sekundären Keimen wesentlich höher bei höheren Übersättigungen.

## **7.5 Saatgutqualität und Form der Zugabe**

Im Fall des Einsatzes von gemahlenem Saatgut war der Anteil an „breeding“ Effekten teilweise so extrem hoch, dass die Verteilungen der Korngröße oft wesentlich breiter und teilweise poly-modal waren, im Vergleich zu Versuchsergebnissen bei denen rekristallisierte Saatkristalle verwendet wurden. „Breeding“ ist eine Art der sekundären Keimbildung, bei der an großen Kristallen Feinpartikel (Staub) durch diverse Adhäsionskräfte anhaften [GIR86], welche im Kristallisationsprozess abgelöst werden und als neue Keime fungieren. Dadurch ist die Oberfläche der Saatkristalle nicht mehr genau genug definiert, wodurch dann einerseits die Keimbildung andererseits auch das Kristallwachstum nicht mehr kontrolliert werden kann.

Ein Beispiel ist Kaliumsulfat, denn bei Stepanski [STE90] wird zwar dokumentiert, dass für angebrochene Kaliumsulfatkristalle die Wachstumsgeschwindigkeiten höher sind, aber beim Einsatz von gemahlenem Saatgut im Batch-Kristallisationsprozess ergaben sich wesentlich breitere und poly-modale Verteilungen. Für Zitronensäure wurden ebenfalls wesentlich breitere Verteilungen beim Einsatz vom gemahlenen Saatgut festgestellt. Dieses Ergebnis ist



aus weiterem Grunde nicht verwunderlich, da Stepanski [STE90] hierfür keinen Unterschied in der Wachstumsgeschwindigkeit hinsichtlich der Qualität der Kristalle ermitteln konnte.

Bei Funksoshi [FUN01] wird sogar angegeben, dass neben einen höheren Anteil an Feinpartikel in der Korngrößenverteilung auch höhere Verunreinigungen im Kristallendprodukt ermittelt wurden, wenn gemahlene Saatkristalle im Gegensatz zu rekristallisierten Kristallen verwendet wurden. Ferner wird bei [JAG96] angegeben, dass die mittleren Produktgrößen wesentlich kleiner waren, wenn geimpft wurde mit gemahlenem Saatgut.

Für Natriumnitrat und Adipinsäure waren diese Ergebnisse nicht so eindeutig. Es ergaben sich bei Adipinsäure zwar breitere Verteilungen, wenn gemahlenes Saatgut verwendet wurde, jedoch nicht im selben Maße wie bei Zitronensäure und Kaliumsulfat. Bei Natriumnitrat ergaben sich sogar etwas schmalere Verteilungen. Vermutlich war in den Vergleichsexperimenten mit rekristallisiertem Saatgut der Anteil an Keimbildung noch so hoch, dass die vergrößerte Saatoberfläche sich als positiv auswirkte.

Die Ergebnisse mit gewaschenem Saatgut sind im Vergleich zu den Versuchen mit unbehandelten rekristallisierten Saatkristallen für die einzelnen Stoffsysteme sehr unterschiedlich. Bei Zitronensäure und Natriumnitrat ergaben sich vergleichsweise ähnliche Ergebnisse. Für Adipinsäure wurden leicht schmalere Verteilungen produziert mit Einsatz von gewaschenem Saatgut. Für Kaliumsulfat verschlechterten sich die Ergebnisse leicht mit Einsatz von gewaschenem Saatgut. Ursache könnte jedoch hierbei in der Herstellung der Saatkristalle liegen. Gewaschen wurde in einer leicht untersättigten Lösung, wobei sich kleinere Partikel aufgelöst haben. Dadurch ist es möglich, dass die Saatoberfläche im Verhältnis zu den rekristallisierten Saatkristallen um einiges kleiner war. Somit wurden zwar große Kristalle erzeugt, aber mit einer etwas breiteren Verteilung. Allerdings lassen geringe Standardabweichungen der Korngrößenverteilung den Schluss zu, dass der Prozess trotz allem kontrolliert ablief.

Bei [JAG96] werden Ergebnisse präsentiert, bei denen Kaliumaluminiumsulfat mit Hilfe der Impftechnik und unterschiedlicher Saatgutqualität auskristallisiert wurde. Sie stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen gewaschenem und ungewaschenem Saatgut fest.

Die Zugabe des Saatgutes suspendiert oder als trockenes Impfgut ergaben im Allgemeinen keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Korngröße. Abweichungen dürften hier eher an den Schwierigkeiten in der Versuchsdurchführung liegen. Es wurden zwar dieselben Saatgutmengen suspendiert, jedoch verblieben bei der Zugabe der Suspension Kristalle im Behälter, in der die Suspension hergestellt wurde.

## **7.6 Ort der Saatzugabe**

Es wurden Versuchsreihen mit dem Stoffsystem Kaliumsulfat durchgeführt, bei denen die Saatkristalle an verschiedenen Orten im Rührkesselsystem zugegeben wurden. So wurden die Saatkristalle einmal auf der Lösungsoberfläche zugegeben und einmal in Rührernähe. Um andere mögliche Einflussfaktoren weitestgehend auszuschließen wurden Versuchsbedingungen gewählt, welche weitestgehend optimierte Ergebnisse produzierten.

Es ergab sich beim Vergleich der Verläufe der Kristallgrößen der Endprodukte kein signifikanter Unterschied. Die geringen Abweichungen entsprechen eher einer normalen statistischen Schwankung in experimentellen Untersuchungen.

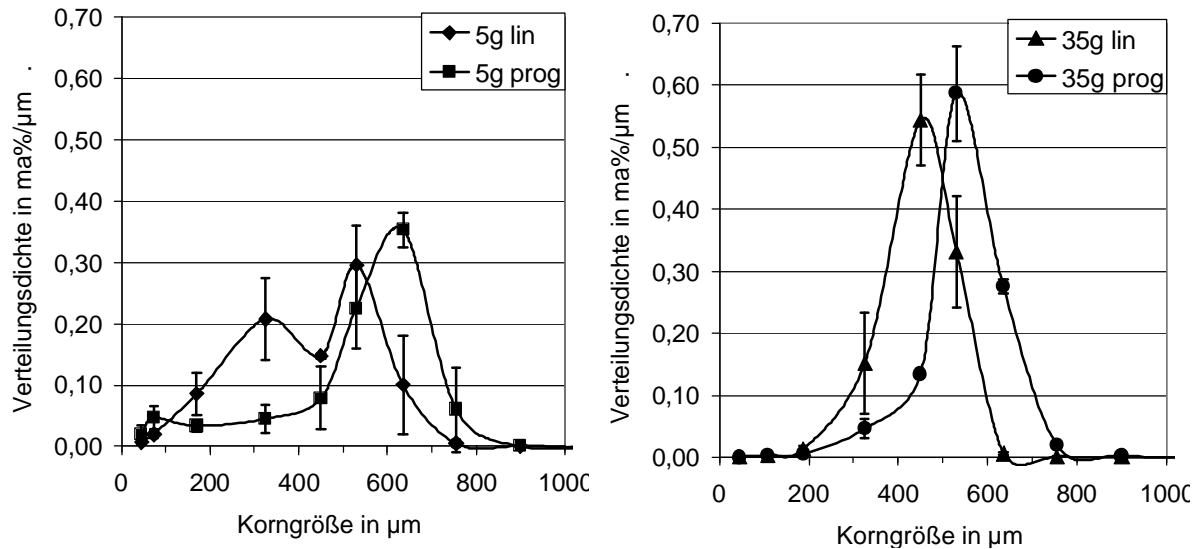
Offen bleibt, ob für größere Rührkesselvolumina die Korngrößenverteilungen immer noch vom Ort der Saatzugabe unabhängig sind, denn laut Heffels [HEF99] ist dieses Kriterium von Bedeutung. Er empfiehlt die Saatkristalle unterhalb des Flüssigkeitslevels zuzugeben. Jedoch fehlen Ausführungen oder Referenzen, die dies belegen oder begründen.

## **7.7 Reproduzierbarkeit der Ergebnisse**

Da, neben der Breite der Korngrößenverteilung, der Einstellung einer spezifischen Korngröße und der Reinheit, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ein wichtiges Kriterium zur Prozessoptimierung ist, sollen im Folgenden die Ergebnisse hinsichtlich dieser Problemstellung diskutiert werden.

Zu beachten ist dabei jedoch, dass es sich hier um keine vollständige statistische Analyse handelt. Es wurden zwar mindestens zu jeder Versuchsreihe 3 Experimente und im Fall stärkerer Abweichungen teilweise 6 bis 7 Wiederholungen durchgeführt, allerdings müssten für eine quantitative statistische Betrachtung wesentlich mehr Versuche pro Versuchsreihe durchgeführt werden. Dies war aufgrund der Versuchsdauer und der Komplexität der einzelnen Versuche und des Versuchsprogramms nicht möglich. Es soll sich deshalb hierbei um eine qualitative Einschätzung handeln.

Mit zunehmender Optimierung bzw. Kontrolle über den Kristallisationsprozess nahm die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu. Mit programmierter Abkühlung waren die Ergebnisse besser reproduzierbar sowohl beim Einsatz von höheren als auch niedrigeren Saatmassen. Weiterhin stieg mit der Saatmasse auch die Kontrollierbarkeit des Prozesses. Exemplarisch sind dafür in Abbildung 7-1 die Korngrößenverteilung und ihre Standardabweichung für Versuche mit Addipinsäure angetragen. Dargestellt sind die Ergebnisse für die Versuchsreihen, welche mit unterschiedlichen Abkühlprofilen und Saatmassen durchgeführt wurden.



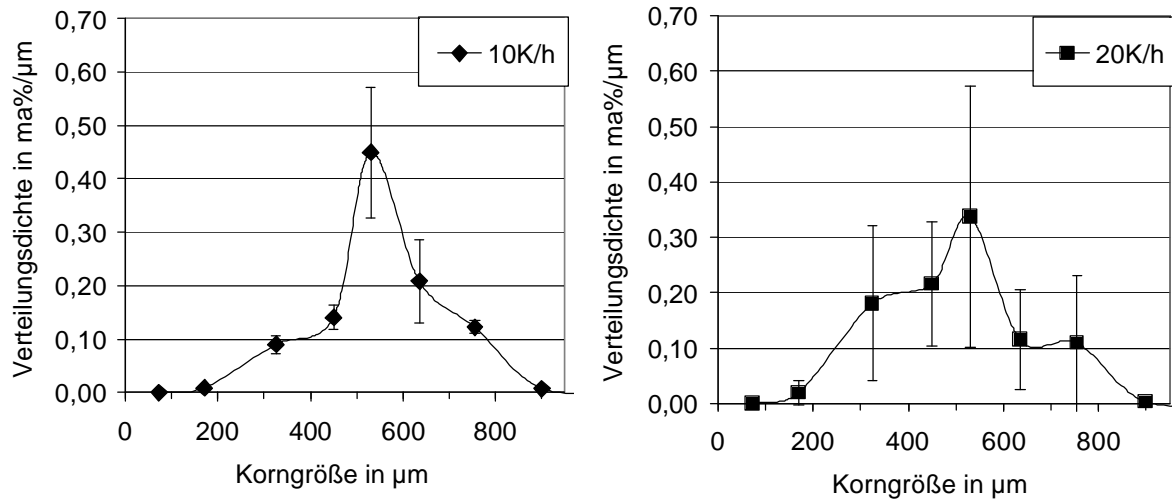
**Abbildung 7-1:** Korngrößenverteilung für unterschiedliche Abkühlprofile und Saatmassen (Saatgröße 125-250 µm, 30 % Übersättigung) - Adipinsäure

Ein Punkt bezüglich der Optimierung von Batch-Kristallisationsprozessen ist die Batch-Zeit. Sie wurde bisher noch nicht betrachtet und ist auch nicht Bestandteil des Versuchplanes, welcher in Kapitel 5.3.1 aufgelistet ist. Aus der Literatur (z. B. [MOH02, ZHA05]) ist bereits bekannt, dass je länger ein Kristallisationsprozess läuft, desto besser ist die Qualität des Endproduktes. Dies ist auf geringere prozessbedingte Übersättigungen und damit auf die Kontrolle über das Kristallwachstum zurückzuführen.

Nun ist es allerdings nicht möglich die Produktionszeit aus ökonomischen Gründen extrem zu verlängern, deswegen werden oft andere Möglichkeiten der Prozessoptimierung, wie der Einsatz von Impftechniken oder eines optimierten Abkühlprofils, gesucht.

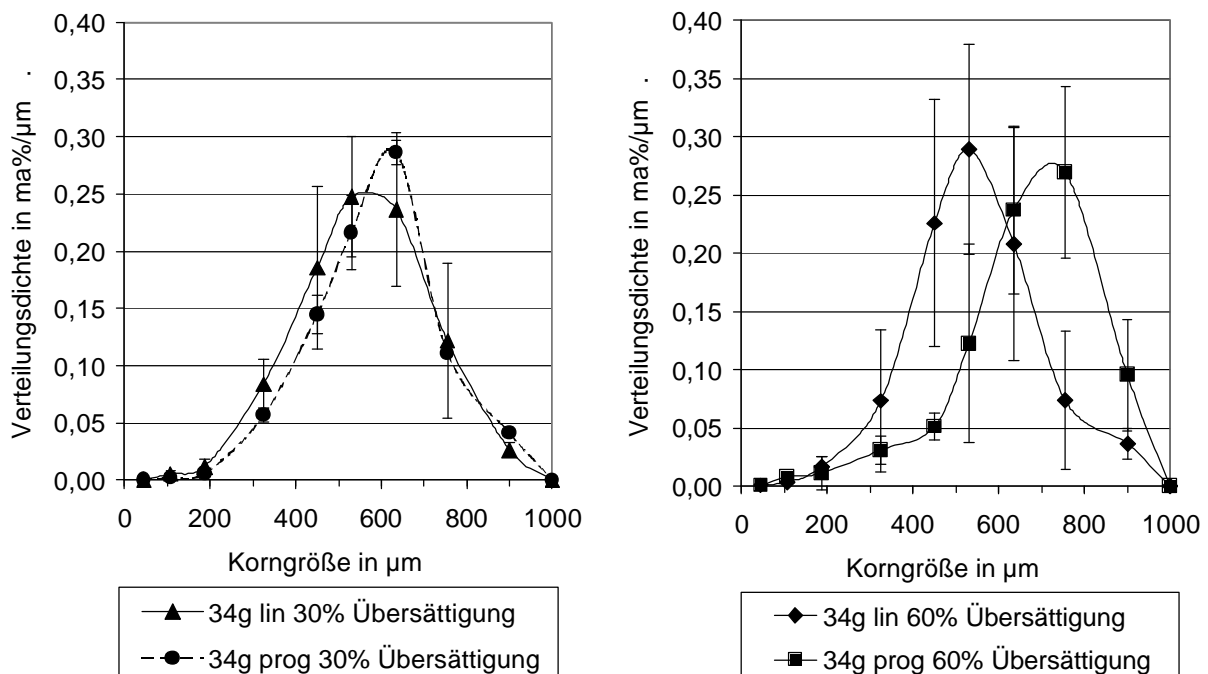
Es wurden trotz allem Versuchsreihen der Vollständigkeit halber durchgeführt, um den Einfluss der Batch-Zeit zu erörtern. Verwendet wurde das Stoffsystem Adipinsäure. Die Versuche wurden mit zwei verschiedenen Verweilzeiten und ohne den Einsatz von Saatkristallen durchgeführt. In Abbildung 7-1 sind die entsprechenden Ergebnisse der Versuchsreihen dargestellt. Abgebildet sind die Korngrößenverteilungen und zusätzlich wurden für die jeweiligen Messpunkte die Standardabweichung angetragen.

Es bestätigen sich die Ergebnisse aus der Literatur [MOH02]. Die Verteilung der Produktkristalle ist mit einer Kühlrate von 20 K/h wesentlich breiter und schwankt stärker in ihrem Verlauf als bei der Abkühlrate von 10 K/h.



**Abbildung 7-2:** Vergleich der Korngrößenverteilung beim Einsatz unterschiedlicher Abkühlraten mit linearem Verlauf, ohne Impfen – Adipinsäure

Auch bei einer erhöhten Übersättigung während der Saatzugabe ergab sich, dass die Standardabweichungen der einzelnen Messpunkte wesentlich größer waren. Dafür ist in Abbildung 7-3 ein Beispiel aus den Scale-up Versuchsreihen gegeben. Ein weiteres Beispiel ist in Abbildung 6-5 für das Stoffsystem Kaliumsulfat zu sehen.



**Abbildung 7-3:** Vergleich der Korngrößenverteilung beim Einsatz unterschiedlicher Abkühlprofilen und Übersättigungen (Saatgröße 125-250 µm) – Adipinsäure im Technikum

## 7.8 Statistische Datenanalyse

Aus dem Vergleich der Versuchsergebnisse bezüglich der Stoffeigenschaften stellte sich die Breite des metastabilen Bereiches als ein wichtiger Einflussfaktor dar.

Um weitere bisher noch nicht aufgedeckte mögliche Abhängigkeiten der Zielgrößen von den in Kapitel 5.5 beschriebenen Einflussfaktoren zu ermitteln, wurden Versuchsreihen, welche nach einem statistischen Versuchsplan durchgeführt wurden, mit dem Programm STATISTICA 6 ausgewertet.

In Tabelle 7-1 ist die Auswertung der statistischen Datenanalyse zusammengefasst. Es ist angegeben, welche Einflussfaktoren im Hinblick auf die entsprechende Zielgröße das Signifikanzniveau von  $p=0,05$  für das jeweilige Stoffsystem erreicht haben. Das Signifikanzniveau von  $p=0,05$  besagt, dass die 5 %ige Wahrscheinlichkeit besteht, dass die ermittelte Abhängigkeit falsch ist (siehe Kapitel 4).

Bei der Auswertung ergab sich, dass die Saatmasse und Saatgröße immer wieder als signifikanter Einflussfaktor auftreten, d. h. die Saatoberfläche hat bei jedem Stoffsystem einen wichtigen Einfluss auf den Kristallisationsprozess. Dieser Punkt wird auch von Kubota [KUB01] nicht bestritten. Er setzt im Prinzip seine Saatoberfläche so hoch, damit die bei der natürlichen Abkühlung entstandene hohe Übersättigung durch Kristallwachstum abgebaut werden kann. Allerdings, wie bereits in Kapitel 7.1 erläutert, bedingt dies oft sehr hohe Saatgutmengen, welche wiederum zu kleinen mittleren Teilchengrößen führen. Ein solcher Prozess ist mit Sicherheit nicht immer wirtschaftlich vertretbar.

Auffällig ist, dass Natriumnitrat und Adipinsäure, beides Stoffsysteme mit einem kleinen metastabilen Bereich, in ihrem Verhalten bezüglich der Signifikanzen sehr unterschiedlich sind. Für Natriumnitrat erreicht nur die Saatmasse und Saatgröße das Signifikanzniveau für die verschiedenen Zielgrößen. Für Adipinsäure jedoch sind auch die Übersättigung bei der Saatzugabe und das Abkühlprofil von Bedeutung. Der Unterschied liegt in den Kristallwachstumsgeschwindigkeiten der Stoffsysteme. Die Kristalle von Natriumnitrat sind, im Vergleich zu denen von der Adipinsäure, sehr schnell wachsend und können demzufolge die Übersättigung, welche im Laufe des Kristallisationsprozesses durch die Abkühlung entsteht, schneller abbauen.

Auch bei Zitronensäure und Kaliumsulfat ist ein Unterschied in den Signifikanzen erkennbar, obwohl beide Stoffsysteme einen breiten metastabilen Bereich haben. Bei Zitronensäure erreicht gerade einmal die Saatmasse und die Saatgröße für das Verhältnis  $N_S/N_P$  das  $p$ -Niveau. Für  $L_{50}$  und CV reichten die Abhängigkeiten nicht aus, um das Kriterium von  $p=0,05$  zu erreichen. Für Kaliumsulfat erreichen immer die Saatmasse und Saatgröße das Niveau. Für CV ergab sich sogar eine Abhängigkeit vom Abkühlprofil. Im Prinzip besagt der Vergleich, dass die Korngrößenverteilung für Kaliumsulfat von mehreren Prozessfaktoren abhängt als bei Zitronensäure. Der Unterschied bei den Stoffsystemen liegt ebenfalls in der

Kristallwachstumsgeschwindigkeit. Kristalle vom Kaliumsulfat sind im Gegensatz zu Kristallen der Zitronensäure langsam wachsend und damit ist der Kristallisationsprozess für die Zitronensäure einfacher zu kontrollieren, denn es werden die im Prozess entstehenden Übersättigungen schneller abgebaut.

Damit ergibt sich aus der statistischen Datenanalyse, dass neben der Breite des metastabilen Bereiches auch die Kristallwachstumsgeschwindigkeit einen großen Einfluss auf die Ergebnisse der Korngrößenverteilung und damit auf die Qualität des Kristallproduktes hat.

Dadurch wird dann auch erklärbar, warum es für das Stoffsystem Natriumnitrat möglich war den Kristallisationsprozess so zu gestalten, dass Korngrößenverteilungen unabhängig vom Abkühlprofil (linear oder parabolisch) erzielbar wurden. Aufgrund des schmalen metastabilen Bereiches musste im Gegensatz zur Zitronensäure (mit sehr breiten metastabilen Bereichen) eine sehr hohe Saatmasse eingesetzt werden. Jedoch für Adipinsäure mit einem ähnlich breiten metastabilen Bereich war trotz ähnlich hoher Saatgutkonzentrationen keine Unabhängigkeit der Produktqualität vom Abkühlprofil erreichbar. Als Begründung kann in diesem Fall die Kristallwachstumsgeschwindigkeit herangezogen werden.

**Tabelle 7-1:** Zusammenfassung der statistischen Datenanalyse

Stoffsystem	MB	WG	Zielgröße	Signifikanter Einflussfaktor
<b>Zitronensäure</b>	15-20K	$10^{-8}$ m/s	X <sub>50</sub>	-
			CV	Übersättigung (0,1)
			N <sub>S</sub> /N <sub>P</sub>	Saatmasse, Saatgröße
<b>Kaliumsulfat</b>	11-15K	$10^{-9}$ m/s	X <sub>50</sub>	Saatmasse, Saatgröße
			CV	Saatgröße, ABK, Saatmasse
			N <sub>S</sub> /N <sub>P</sub>	Saatgröße, Saatmasse
<b>Natriumnitrat</b>	3-4K	$10^{-8}$ m/s	X <sub>50</sub>	Saatgröße
			CV	Saatmasse
			N <sub>S</sub> /N <sub>P</sub>	Saatmasse, Saatgröße
<b>Adipinsäure</b>	3-4,5K	$10^{-9}$ m/s	X <sub>50</sub>	Übersättigung, ABK, Saatmasse
			CV	Saatmasse, Saatgröße
			N <sub>S</sub> /N <sub>P</sub>	Saatmasse, Saatgröße, Übersättigung, ABK

## 7.9 Scale-up

Es wurden Batch-Versuche mit dem Stoffsystem Adipinsäure in zwei Reaktoren verschiedener Maßstäbe durchgeführt (Labormaßstab: 2 L und Technikumsmaßstab: 20 L). Die Drehzahl des Rührers wurde dabei nach dem Scale-up-Kriterium von Einkenel [EIN77] berechnet. Die Grundlage des Kriteriums liegt im Konstanthalten des Suspensionszustandes (Kapitel 2.2).

Die Ergebnisse aus dem Technikumsmaßstab ergaben dieselben Tendenzen, wie im Labormaßstab. In Tabelle 7-2 und Tabelle 7-3 sind zum direkten Vergleich Kennwerte der Korngrößenverteilungen aus beiden Versuchsanlagen aufgelistet. Sowohl im Technikums- als auch im Labormaßstab ergaben sich für Adipinsäure wesentlich schmalere Verteilungen mit Erhöhung der Saatmasse und mit Einsatz der kontrollierten Abkühlung. Mit linearer Abkühlung war es in beiden Maßstäben nicht möglich, selbst für die Versuche mit den hohen Saatmassen von 10 und 69,4 g, zusätzliche Keimbildung zu unterdrücken.

Der einzige Unterschied, der festzustellen wurde, war, dass die Korngrößenverteilungen im Technikum etwas breiter ausfielen. Zurückzuführen war dies auf die Verteilung der Wachstumsraten, welche hier im Technikumsmaßstab stärker zum Tragen kamen, als im Labormaßstab.

**Tabelle 7-2:**  $L_{50}$ , CV,  $N_S/N_P$ , konstante Drehzahl, lineare and kontrollierte Abkühlung - Labormaßstab

	Kontrollierte Abkühlung			Lineare Abkühlung		
	5 g	7,35 g	10 g	5 g	7,35 g	10 g
Saatmasse	5 g	7,35 g	10 g	5 g	7,35 g	10 g
$x_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	677,4	592,8	620,6	547,4	580,3	516,1
CV	0,254	0,178	0,138	0,2735	0,200	0,223
$N_S/N_P$	0,81	0,73	1,21	0,42	0,60	0,7

**Tabelle 7-3:**  $L_{50}$ , CV,  $N_S/N_P$ , konstante Drehzahl, lineare and kontrollierte Abkühlung - Technikumsmaßstab

	Kontrollierte Abkühlung			Lineare Abkühlung		
	34,7 g	51 g	69,4 g	34,7 g	51 g	69,4 g
Saatmasse	34,7 g	51 g	69,4 g	34,7 g	51 g	69,4 g
$x_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	607,9	628,6	756,0	566,1	621,7	565,3
CV	0,274	0,250	0,220	0,308	0,286	0,249
$N_S/N_P$	0,46	0,75	1,18	0,37	0,74	0,75

## 8 Heuristische Regeln

### 8.1 Allgemeine Regeln

Ziel dieser Arbeit ist es, ein gewünschtes Produkt (schmale Korngrößenverteilung, große Korngrößen, hohe Reinheit), ohne Fehlchargen mit minimalem Energieeinsatz bei optimaler Raum- Zeit-Ausbeute, reproduzierbar herstellen zu können. Dieses Forschungsziel soll über eine fundierte Ableitung eines Regelwerkes zur kontrollierten Kristallisation, insbesondere durch Impftechniken, erreicht werden. Es soll ein Regelwerk im Sinne von Handlungsanweisungen erstellt werden, das beschreibt, was getan werden muss, um Defizite zu beheben und erwünschte Produkte zu erzeugen.

Dabei soll das Regelwerk aufgeteilt werden. Ein Teil der Regeln sollte immer zur Optimierung des Kristallisationsprozesses angewendet werden und der andere Teil sollte in Abhängigkeit der Stoffeigenschaften eingesetzt werden. Die Regeln, welche grundsätzlich verwendet werden sollten sind:

- Batch-Kristallisatoren anfangs impfen,
- impfen bei geringen Übersättigungen unter 30-40 % ,
- den Feinanteil des Saatmaterials immer entfernen (sieben, waschen, Zugabe als Suspension).

Schon Kind [KIN04] empfiehlt einen Kristallisationsprozess immer zu Beginn anzupfen. Mit Einsatz einer Impftechnik ist es möglich den Kristallisationsschritt der spontanen primären Keimbildung zu überspringen und somit eine definierte Anzahl an Kristallen und damit an Kristalloberfläche vorzugeben. Durch Kontrolle der Keimbildung ist es ferner möglich gezielt das Kristallwachstum einzuleiten. Das Kristallwachstum kann weiter durch die Festlegung des Zeitpunktes, sprich der Übersättigung bei der Saatzugabe optimiert werden. Dementsprechend können Produktchargen mit schmalere Korngrößenverteilungen hergestellt werden, d. h. der Feinanteil wird reduziert und größere Kristalle werden produziert. Außerdem kann aufgrund von kontrolliertem Kristallwachstum ein positiver Einfluss auf die Reinheit des Endproduktes und die Kristallform genommen werden.

Diese eben erwähnte Übersättigung sollte maximal 30-40 % des gesamten metastabilen Bereiches betragen und hängt im Allgemeinen davon ab, wann die Keimbildung in Anwesenheit von arteigenen Kristallen stattfindet. Je weiter weg von dieser Keimbildung der Betriebspunkt gelegt wird, sprich je niedriger die Anfangsübersättigung ist, desto besser ist es für das Endergebnis. Jedoch müssen dann der metastabile Bereich und die eingestellte Übersättigung sehr genau eingestellt bzw. bestimmt werden, ansonsten könnten sich die Saatkristalle auflösen.



Der Feinanteil des Saatmaterials sollte immer entfernt werden, um unerwünschte „breeding“ Effekte zu vermeiden. „Breeding“ ist eine Art der sekundären Keimbildung, bei der an großen Kristallen Feinpartikel (Staub) durch diverse Adhäsionskräfte anhaftet [GIR86, POL], welche im Kristallisationsprozess abgelöst werden und als neue Keime fungieren. Dadurch ist die Oberfläche der Saatkristalle nicht mehr genau genug definiert, wodurch dann einerseits die Keimbildung und andererseits auch das Kristallwachstum nicht mehr kontrolliert werden kann. Auf der einen Seite wird zwar oft in der Literatur (z. B. [STEP90, LAC95]) dokumentiert, dass für angebrochene Kristalle die Wachstumsgeschwindigkeiten höher liegen, was es ermöglichen würde Übersättigungen schneller abzubauen. Auf der anderen Seite sind jedoch im Fall des Einsatzes von gemahlenem Saatgut der Anteil an „breeding“ Effekten teilweise so extrem hoch, dass die Verteilungen oft wesentlich breiter sind. Eine Alternative könnte sein, dass gemahlene Saatgut als Suspension dazugegeben wird, in der der Feinanteil vorher aufgelöst wurde, da bei [KLA96, LAC94] berichtet wird, dass selbst nach einer Ausheilphase die Wachstumsgeschwindigkeit angerauter Kristalle höher ist. Es ist nicht davon auszugehen, dass diese Vorgehensweise immer einen positiven Einfluss, sprich eine Verbesserung mit sich bringt.

## 8.2 Stoffsystemabhängige Regeln

Weitere Regeln sind in Abhängigkeit von ihren stofflichen Eigenschaften aufgeteilt. Aus den Auswertungen der experimentellen Untersuchungen ergab sich, dass die Kristallwachstumsgeschwindigkeiten und die Breite des metastabilen Bereiches von Bedeutung sind, um einen Kristallisationsprozess zu optimieren. Um zu entscheiden, wie dieser Prozess durchgeführt werden soll, muss für das entsprechende Stoffsystem eine Einordnung im Hinblick auf die beiden Kennwerte erfolgen. Aus den in dieser Arbeit verwendeten Stoffsystemen ergibt sich eine Einteilung bezüglich des metastabilen Bereiches, wie folgt:

- $0 - 5 \text{ K} \Rightarrow$  klein
- $10 \text{ K} \Rightarrow$  groß

Wobei es sich ergab, dass bei Keimbildung in Anwesenheit von arteigenen Kristallen der metastabile Bereich im Fall für Zitronensäure bis auf ca.  $7 \text{ K}$  abgesunken ist. Die Einordnung im Hinblick auf die Wachstumsgeschwindigkeit erfolgt hinsichtlich der in dieser Arbeit verwendeten Stoffsysteme:

- $10^{-9} \text{ m/s} \Rightarrow$  langsam
- $10^{-8} \text{ m/s} \Rightarrow$  schnell

Liegt die Breite des metastabilen Bereiches im Grenzbereich steigt die Bedeutung bzw. die Wichtigkeit der Kristallwachstumsgeschwindigkeit. Ermittelt wurden die hier präsentierten

Geschwindigkeiten, welche als Grundlage für die eben vorgestellte Einordnung diene, in einer Wirbelbettanlage. Zur Ermittlung der Wachstumsgeschwindigkeit sollten gegebenenfalls Saatkristalle verwendet werden, welche dieselbe oder wenigstens eine ähnliche Saatgröße und Qualität aufweisen, wie die, welche für den Einsatz im Kristallisationsprozess geplant sind. Der Grund dafür ist, dass zum einem beschädigte und unbeschädigte Kristalle oft unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten haben [STE90, LAC95]. Jedoch lässt sich nicht grundsätzlich festlegen ob überhaupt und welche langsamer oder schneller sind [STE90, ULR90]. Zum anderen ist bekannt, dass Wachstumsgeschwindigkeiten abhängig von der Korngröße sind [TAN96, STE90].

Weiterhin muss entschieden werden, ob das Stoffsystem zur Agglomeratbildung oder zum Abrieb neigt. Ulrich [ULR81] hat in seiner Arbeit dafür Kristallgut mit einer spezifischen Verteilung in einer gesättigten Lösung suspendiert. Nach einer bestimmten Zeit hat er die Lösung wieder vom Kristallgut getrennt und die davon resultierende Verteilung ermittelt. Für den Fall, dass das Stoffsystem zur Agglomeration neigt, müsste als Ergebnis erscheinen, dass sich mehr größere Partikel als vorher in der Lösung befinden. Weiterhin benutzten viele Autoren Mikroskopaufnahmen, um das Agglomeratverhalten zu studieren (z. B. [ZUM89, DER96, FUN01]).

Ein Indiz im Hinblick auf das Abriebverhalten könnte die Härte sein. In den hier untersuchten Stoffsystemen hatte Adipinsäure, als ein recht weiches Material, deutliche Abrieberscheinungen aufgewiesen. Aber auch hier kann eine spezifische Verteilung in einer gesättigten Lösung suspendiert werden. Es gilt nur zu beachten, dass ein ähnlicher Energieeintrag in das System eingebracht wird, wie für den zu optimierenden Prozess, da der Abrieb ganz entscheidend durch die Höhe der Drehzahl beeinflusst wird. Weiterhin sollte die suspendierte Testverteilung eine ähnliche Korngröße und Suspensionsdichte aufweisen, wie das gewünschte Endprodukt oder wenigstens sollte die Größe der Kristalle mehr als 100  $\mu\text{m}$  betragen, da laut Gahn [GAH99] Abrieb erst ab dieser Korngröße an Bedeutung gewinnt. Als Ergebnis dieser Untersuchungen müsste die Verteilung einen wesentlich größeren Feinanteil aufweisen. Es gilt jedoch zu beachten, dass diese Sekundärkeime gegebenenfalls Agglomerate bilden können und damit sich auch größere Kristalle ergeben. In jedem Fall lohnt es sich, Kristalle aus dem Prozess unter dem Mikroskop zu betrachten und die Kanten und Flächen zu beurteilen.

Nachdem diese Fragen geklärt sind, muss eine Entscheidung hinsichtlich der Zielgröße getroffen werden, sprich welche Anforderungen werden an das Kristallprodukt gestellt. Es sollen hierbei drei verschiedene Fälle betrachtet werden (Abbildung 8-1). Es wird dabei angenommen, dass ein uni-modaler Verlauf der Korngrößenverteilung immer erforderlich ist.

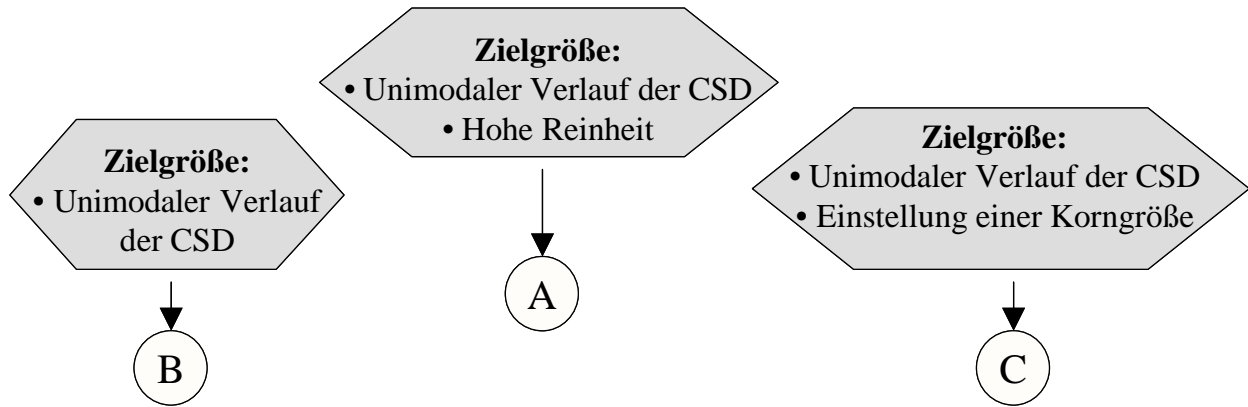


Abbildung 8-1: **Entscheidungsbaum bezüglich der Auswahl der Zielgröße**

Wenn nicht anders erwähnt in den folgenden Regeln, sollten die Saatkristallgrößen unterhalb von 100 µm liegen, da aufwärts ab dieser Korngröße immer mit Abrieb an den Kristallen zu rechnen ist [GAH99]. Ferner ist von Vorteil, dass die dann benötigte Saatmasse nicht so hoch sein muss, da die gesamte zur Verfügung stehende Saatoberfläche für kleinere Saatgrößen wesentlich höher ist als für größere Saatmassen, wenn gleiche Massen miteinander verglichen werden. Im Prinzip ist dies eine Frage der Wirtschaftlichkeit des Prozesses, d. h. eine kleine Saatgröße und damit kleine Saatmassen ergeben höhere Ausbeuten im Hinblick auf die Produktmasse.

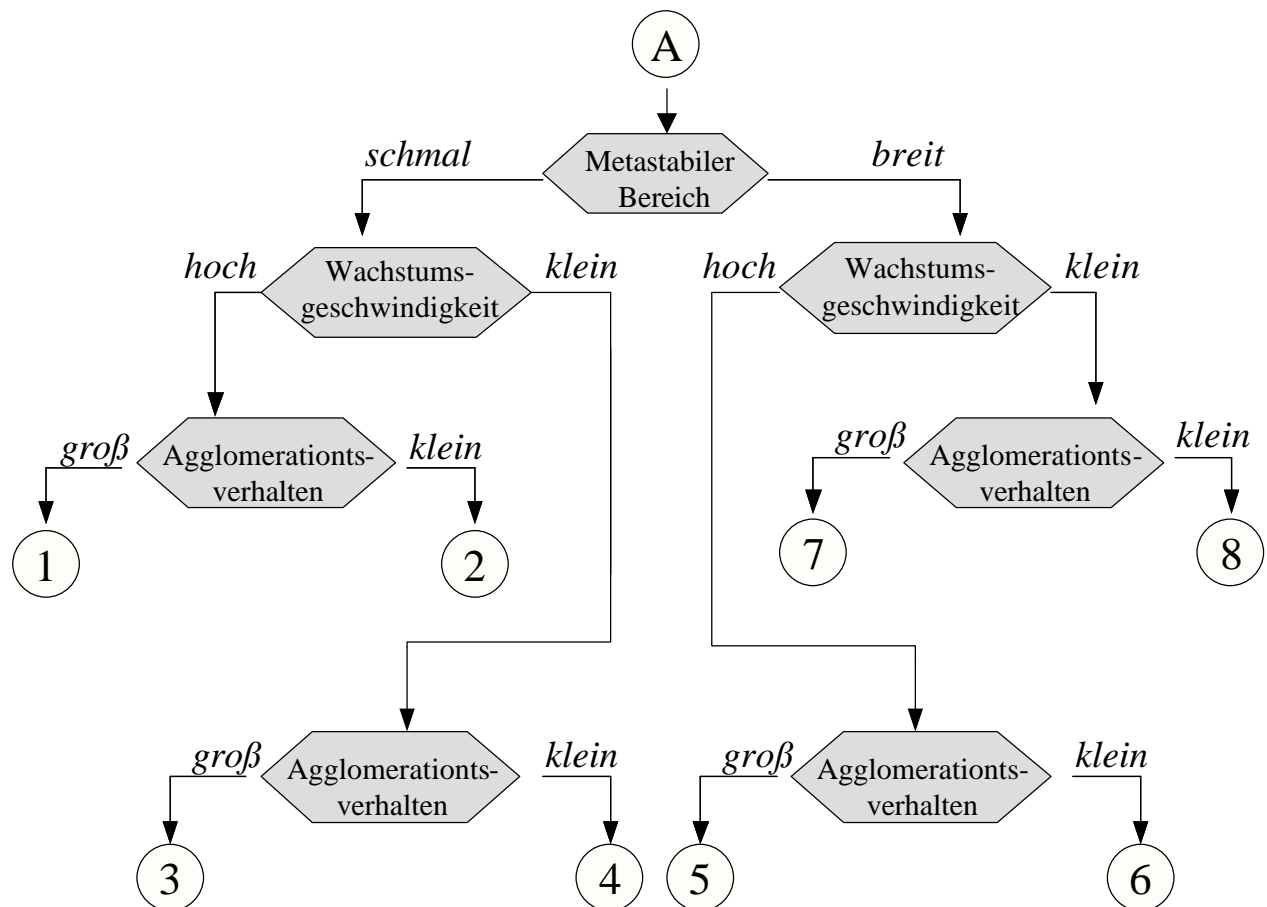
Limitiert wird die Größe nur dadurch, dass sie praktikabel sein muss. Beachtet werden muss dabei, dass die Saatkristalle nicht zusammenbacken dürfen, d.h. sie sollten in jedem Fall rieselfähig sein. Auch wenn sie suspendiert werden, muss darauf geachtet werden, dass sie bei den kleinen Partikelgrößen nicht schon agglomerieren aufgrund hoher Adhäsionskräfte zwischen den Kristallen im Verhältnis zu den Schwerkraften.

Ferner gilt es zu bedenken, dass aufgrund der Wachstumsverteilungen (Wachstumsdispersion) im Kristallgut mit kleiner Korngröße mehr einzelne Kristalle enthalten sind, welche langsam oder gar nicht wachsen [TAN96, ULR90]. Wichtig ist nur, dass die zum Wachstum und damit zum Abbau der Übersättigung zur Verfügung stehende Saatoberfläche große genug ist. Wenn dann einzelne Kristalle nicht wachsen, fallen diese in der Kalkulation der Gesamtoberfläche nicht auf. Gegebenenfalls könnte dies bedeuten, dass die Saatmasse nur ein wenig höher gesetzt werden muss, um den Effekt der Wachstumsdispersion entgegenzuwirken.

Wenn in den folgenden Regeln das parabolische Abkühlprofil empfohlen wird, sollte es berechnet werden nach der Gleichung (2-4). Die gesammelten Erfahrungen sind Basis der hier angegebenen Regeln und wurden unter Einsatz dieses Profils ermittelt. Von [NYV88] sind weitere Möglichkeiten angegeben zur Kalkulierung eines optimierten parabolischen Abkühlprofils, welche jedoch teilweise mathematisch sehr komplex sind.

Für den Fall, dass neben dem uni-modalen Verlauf der Verteilung eine hohe Reinheit des Endproduktes gefordert ist, muss die Abfrage an das System sich entsprechend dem

Entscheidungsbaum, dargestellt in Abbildung 8-2, aufgliedern. Bei den in Grau unterlegten Kästchen handelt es sich um Entscheidungsträger.



**Abbildung 8-2:** Entscheidungsbaum in Hinblick auf die Zielgröße „Uni-modaler Verlauf der Korngrößenverteilung (CSD) und hohe Reinheit“

Nachdem die Breite des metastabilen Bereiches und die Wachstumsgeschwindigkeit bestimmt wurden, müssen sie entsprechend den eben vorgestellten Grenzbereichen in „schmal“ oder „breit“ bzw. „hoch“ oder „klein“ eingeordnet werden. Im Hinblick darauf, dass eine hohe Reinheit gefordert ist, sollte der Anteil an Agglomeration so gering wie möglich sein, da Prozesse dominiert durch Agglomeration oft ein unreines Produkt hervorbringen [FUN99, FUN00]. Deswegen muss das System bezüglich seiner Neigung zur Agglomeratbildung eingeordnet werden. Daraus ergeben sich für den Fall, dass ein Endprodukt mit einem uni-modalen Verlauf der Korngrößenverteilung und einer hohen Reinheit gefordert ist, 8 verschiedene Regeln, wie der Kristallisationsprozess mit Hilfe der Impftechnik durchzuführen ist.

*Regel 1 (kl. MB; hohe WG; gr. Agg.):*

Aufgrund der Neigung zur Bildung von Agglomeraten erweist es sich als günstig große Saatkristallgrößen zu verwenden. Da im kleinen metastabilen Bereich die Bedeutung der Kontrolle der Übersättigung steigt, sollte ein parabolisches bzw. optimiertes Abkühlprofil verwendet werden. Weiterhin sollten die Saatmassen so gewählt werden, dass sie höher sind als berechnet mit der Formel nach Mullin (Gleichung (2-7)). Jedoch sollte die Masse nicht zu hoch gesetzt werden, da damit Agglomeration gefördert wird.

*Regel 2 ( kl. MB; hohe WG; kl. Agg.):*

Da im kleinen metastabilen Bereich die Bedeutung der Kontrolle der Übersättigung steigt, muss die Saatmasse höher als berechnet nach Mullin (Gleichung (2-7)) verwendet werden. Weiterhin empfiehlt es sich, dass parabolische Abkühlprofil zu verwenden. Jedoch, aufgrund der hohen Wachstumsgeschwindigkeit und der eher schwachen Neigung zur Agglomeratbildung des Stoffsystems, kann mit einer hohen Saatmasse gearbeitet werden, um eine Unabhängigkeit vom Abkühlprofil zu erreichen. Allerdings liegen die Saatmassen (in Abhängigkeit von der Saatgröße) üblicherweise bei mehreren Massenprozenten.

*Regel 3 (kl. MB; kl. WG; gr. Agg.):*

Für diese Stoffsysteme sollte auf jeden Fall eine Kombination der Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils verwendet werden, da neben den kleinen metastabilen Bereich noch eine kleine Wachstumsgeschwindigkeit dazu kommt. Demzufolge muss auch die einzusetzende Saatmasse höher sein als berechnet nach der in Gleichung (2-7) gegebenen Beziehung von Mullin. Jedoch kommt erschwerend hinzu, dass die Saatmasse nicht zu hoch gewählt werden sollte, um eine Agglomeration zu vermeiden. Im Hinblick auf die Neigung des Stoffsystems zur Bildung von Agglomeraten hat es sich als günstig erwiesen große Saatkristallgrößen zu verwenden.

*Regel 4 (kl. MB; kl. WG; kl. Agg.):*

Für diese Stoffsysteme sollte auf jeden Fall eine Kombination der Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils verwendet werden, da neben den kleinen metastabilen Bereich noch eine kleine Wachstumsgeschwindigkeit dazu kommt. Demzufolge muss auch die einzusetzende Saatmasse höher sein als berechnet nach der in Gleichung (2-7) gegebenen Beziehung von Mullin.

*Regel 5 (br. MB; hohe WG; gr. Agg.):*

Aufgrund der Neigung zur Bildung von Agglomeraten erweist es sich als günstig große Saatkristallgrößen zu verwenden. Da im breiten metastabilen Bereich mögliche Schwankungen in der Übersättigung nicht sofort zusätzliche Keimbildung nach sich zieht, können bereits uni-modale Verteilungen mit einer parabolischen Abkühlung und einer Saatmasse, welche bestimmt wurde mit Hilfe der Gleichung (2-7), erzielt werden. Bei höheren Saatmassen dürfte die Korngrößenverteilung gegebenenfalls noch schmaler werden und unabhängig vom Abkühlprofil. Jedoch sollte die Masse nicht zu hoch gesetzt werden, da damit Agglomeration gefördert wird und damit dann wieder eine Verschlechterung der Reinheit zu erwarten ist.

*Regel 6 (br. MB; hohe WG; kl. Agg.):*

Da im breiten metastabilen Bereich mögliche Schwankungen in der Übersättigung nicht sofort zusätzliche Keimbildung nach sich zieht, können bereits uni-modale Verteilungen mit einer parabolischen Abkühlung und einer Saatmasse, welche bestimmt wurde mit Hilfe der Gleichung (2-7), erzielt werden. Bei höheren Saatmassen dürfte die Korngrößenverteilung gegebenenfalls noch schmaler werden und unabhängig vom Abkühlprofil.

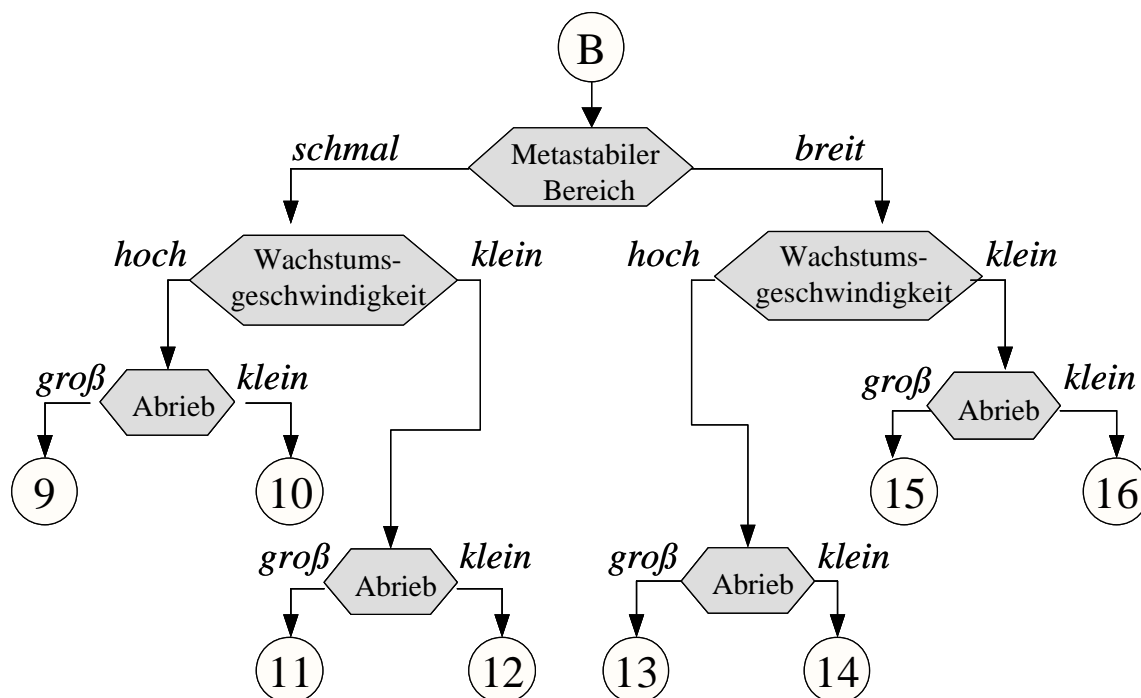
*Regel 7 (br. MB; kl. WG; gr. Agg.):*

Aufgrund der Neigung zur Bildung von Agglomeraten erweist es sich als günstig, große Saatkristallgrößen zu verwenden. Trotz eines breiten metastabilen Bereiches sollte aufgrund der geringen Wachstumsgeschwindigkeit eine Kombination der Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils verwendet werden, um im Hinblick der Neigung des Stoffsystems zur Agglomeratbildung nicht zu hohe Saatmassen einsetzen zu müssen. Der Startwert für die Saatmasse sollte berechnet werden nach der Gleichung (2-7). Es kann allerdings für sehr kleine WG günstig sein, wenn sie höher gewählt wird.

*Regel 8 (br. MB; kl. WG; kl. Agg.):*

Die einzusetzende Saatmasse sollte höher sein als berechnet nach der in Gleichung (2-7) gegebenen Beziehung von Mullin. Für niedrigere Saatmassen empfiehlt es sich, eine Kombination der Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils zu verwenden. Für höhere Saatmassen sollte es möglich sein, Korngrößenverteilungen zu produzieren unabhängig vom Abkühlmodus. Allerdings können die Saatmassen (in Abhängigkeit von der Saatgröße) bei mehreren Massenprozenten liegen.

In Abbildung 8-3 ist der Entscheidungsbaum dargestellt für den Fall, dass sowohl der unimodale Verlauf der Verteilung und eine spezifische Korngröße des Endproduktes gefordert sind. Ähnlich wie für die eben erläuterten Regeln wird hier auch die Breite des metastabilen Bereiches und die Höhe der Kristallwachstumsgeschwindigkeit abgefragt. Die Einordnung erfolgt bezüglich der am Anfang dieses Kapitels vorgestellten Kriterien. Zum Einstellen einer bestimmten Korngröße ist es wichtig, dass Abrieb verhindert wird. Die dabei entstandenen sekundären Keime könnten wiederum am Kristallwachstum teilnehmen und damit die Breite und Größe der Korngrößenverteilung ungünstig beeinflussen. Es ergeben sich 8 weitere Regeln.



**Abbildung 8-3:** Entscheidungsbaum in Hinblick auf die Zielgröße „Uni-modaler Verlauf der Korngrößenverteilung und Einstellung einer spezifischen Korngröße“

Wichtig für die richtige Einordnung der Stoffsysteme ist, dass bei der Ermittlung der Wachstumsgeschwindigkeit Saatkristalle verwendet werden, welche denen entsprechen, die im Prozess verwendet werden sollen, speziell wenn kleinere Saatkristalle Einsatz finden, da die Wachstumsgeschwindigkeiten oft größenabhängig sind [STE90, TAN96].

*Regel 9 (kl. MB; hohe WG; gr. Abr.):*

Die Größe des gewünschten Endproduktes sollte nicht zu hoch gewählt werden, da die Neigung zum Abrieb mit steigender Kristallgröße zunimmt. Laut Gahn [GAH99] ist ab 100 µm der Einfluss sekundärer Keimbildung mit einzubeziehen. Daraufhin sollten auch

möglichst kleine Saatgrößen verwendet werden. Aufgrund des schmalen metastabilen Bereiches empfiehlt es sich die Impftechnik und ein parabolisches Abkühlprofil zu verwenden. Die einzusetzende Saatmasse sollte höher als berechnet nach Mullin (Gleichung (2-7)) sein.

*Regel 10 (kl. MB; hohe WG; kl. Abr.):*

Aufgrund des schmalen metastabilen Bereiches empfiehlt es sich die Impftechnik und ein parabolisches Abkühlprofil zu verwenden. Die einzusetzende Saatmasse sollte höher als berechnet nach Mullin (Gleichung (2-7)) sein. Jedoch, aufgrund der hohen Wachstumsgeschwindigkeit kann mit einer hohen Saatmasse gearbeitet werden, um eine Unabhängigkeit vom Abkühlprofil zu erreichen. Allerdings liegen die Saatmassen (in Abhängigkeit von der Saatgröße) üblicherweise bei mehreren Massenprozenten und damit wird die mittlere Teilchengröße immer kleiner. Neigt das Stoffsystem zur Bildung von Agglomeraten ist von zu hohen Saatmassen abzuraten.

*Regel 11 (kl. MB; kl. WG; gr. Abr.):*

Die Größe des gewünschten Endproduktes sollte nicht zu hoch gewählt werden, da die Neigung zum Abrieb mit steigender Kristallgröße zunimmt. Laut Gahn [GAH99] ist ab 100  $\mu\text{m}$  der Einfluss sekundärer Keimbildung mit einzubeziehen. Daraufhin sollten auch möglichst kleine Saatgrößen verwendet werden. Es sollte für diese Stoffsysteme auf jeden Fall eine Kombination der Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils verwendet werden, da neben des kleinen metastabilen Bereiches noch eine kleine Wachstumsgeschwindigkeit dazu kommt. Demzufolge muss auch die einzusetzende Saatmasse höher sein als berechnet nach der in Gleichung (2-7) gegebenen Beziehung von Mullin.

*Regel 12 (kl. MB; kl. WG; kl. Abr.):*

Für diese Stoffsysteme sollte auf jeden Fall eine Kombination der Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils verwendet werden, da neben den kleinen metastabilen Bereich noch eine kleine Wachstumsgeschwindigkeit dazu kommt. Demzufolge sollte auch die einzusetzende Saatmasse höher sein als berechnet nach der in Gleichung (2-7) gegebenen Beziehung von Mullin. Jedoch sollte die Masse nicht zu hoch gesetzt werden, da damit die mittlere Teilchengröße absinkt und Agglomeration gefördert wird.



*Regel 13 (br. MB; hohe WG; gr. Abr.):*

Die Größe des gewünschten Endproduktes sollte nicht zu hoch gewählt werden, da die Neigung zum Abrieb mit steigender Kristallgröße zunimmt. Laut Gahn [GAH99] ist ab 100 µm der Einfluss sekundärer Keimbildung mit einzubeziehen. Daraufhin sollten auch möglichst kleine Saatgrößen verwendet werden. Da im breiten metastabilen Bereich mögliche Schwankungen in der Übersättigung nicht sofort zusätzliche Keimbildung nach sich zieht, können bereits uni-modale Verteilungen mit einer parabolischen Abkühlung und einer Saatmasse, welche bestimmt wurde mit Hilfe der Gleichung (2-7), erzielt werden. Bei höheren Saatmassen dürfte die Korngrößenverteilung gegebenenfalls noch schmaler werden.

*Regel 14 (br. MB; hohe WG; kl. Abr.):*

Da im breiten metastabilen Bereich mögliche Schwankungen in der Übersättigung nicht sofort zusätzliche Keimbildung nach sich zieht, können bereits uni-modale Verteilungen mit einer parabolischen Abkühlung und einer Saatmasse, welche bestimmt wurde mit Hilfe der Gleichung (2-7), erzielt werden. Bei höheren Saatmassen dürfte die Korngrößenverteilung gegebenenfalls noch schmaler werden und unabhängig vom Abkühlprofil. Jedoch sollte die Masse nicht zu hoch gesetzt werden, da damit die mittlere Teilchengröße absinkt und Agglomeration gefördert wird.

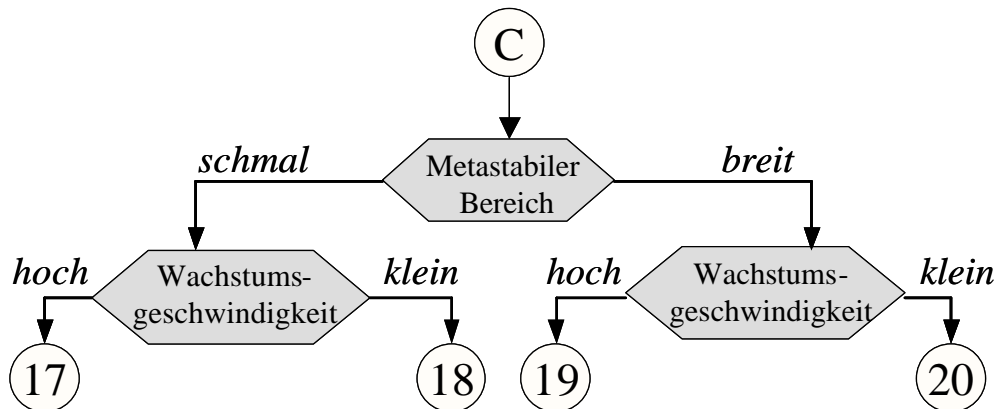
*Regel 15 (br. MB; kl. WG; gr. Abr.):*

Die Größe des gewünschten Endproduktes sollte nicht zu hoch gewählt werden, da die Neigung zum Abrieb mit steigender Kristallgröße zunimmt. Laut Gahn [GAH99] ist ab 100 µm der Einfluss sekundärer Keimbildung mit einzubeziehen. Daraufhin sollten auch möglichst kleine Saatgrößen verwendet werden. Die Saatmasse sollte höher gewählt werden, als berechnet nach der Gleichung (2-7) von Mullin. Für niedrigere Saatmassen empfiehlt es sich eine Kombination der Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils zu verwenden. Für höhere Saatmassen sollte es möglich sein, Korngrößenverteilungen zu produzieren unabhängig vom Abkühlmodus. Allerdings können die Saatmassen (in Abhängigkeit von der Saatgröße) bei mehreren Massenprozenten liegen.

*Regel 16 (br. MB; kl. WG; kl. Abr.):*

Die einzusetzende Saatmasse sollte höher sein als berechnet nach der in Gleichung (2-7) gegebenen Beziehung von Mullin. Für niedrigere Saatmassen empfiehlt es sich, eine Kombination der Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils zu verwenden. Für höhere Saatmassen sollte es möglich sein Korngrößenverteilungen zu produzieren, unabhängig vom Abkühlmodus. Allerdings können die Saatmassen (in Abhängigkeit von der Saatgröße) bei

mehreren Massenprozenten liegen und damit wird die mittlere Teilchengröße immer kleiner. Jedoch sollte die Masse nicht zu hoch gesetzt werden, da damit Agglomeration gefördert wird.



**Abbildung 8-4:** Entscheidungsbaum in Hinblick auf die Zielgröße „Uni-modaler Verlauf der Korngrößenverteilung“

In Abbildung 8-3 ist der Entscheidungsbaum dargestellt für den Fall, dass der uni-modale Verlauf der Verteilung gefordert ist. Für diesen Fall liegt der Hauptaugenmerk darauf zusätzliche Keimbildung zu verhindern. Deswegen enthält der Entscheidungsbaum die Abfragen über die Breite des metastabilen Bereiches und die Höhe der Kristallwachstumsgeschwindigkeit. Es ist zu erwarten, dass polymodale Verläufe der Korngröße in jedem Fall auftreten, wenn Keimbildung in Anwesenheit von Kristallen nicht verhindert werden kann. Effekte, wie Abrieb und Agglomeration sind ebenfalls mit zu beachten, jedoch hier als zweitrangig eingestuft. Wenn ein Prozess, der weitestgehend nur von Kristallwachstum beeinflusst wird, erreicht wurde, kann der Optimierungsprozess hinsichtlich Abrieb und Agglomeration fortgesetzt werden (siehe Regeln 1-16). Es ergeben sich 4 weitere Regeln.

*Regel 17 (kl. MB; hohe WG):*

Aufgrund des schmalen metastabilen Bereiches empfiehlt es sich die Impftechnik und ein parabolisches Abkühlprofil zu verwenden. Die einzusetzende Saatmasse sollte höher sein als berechnet nach Mullin (Gleichung (2-7)). Jedoch, aufgrund der hohen Wachstumsgeschwindigkeit, kann mit Einsatz einer hohen Saatmasse eine Unabhängigkeit vom Abkühlprofil erreicht werden. Allerdings liegen die Saatmassen (in Abhängigkeit von der Saatgröße) üblicherweise bei mehreren Massenprozenten.

*Regel 18 (kl. MB; kl. WG):*

Es sollte für diese Stoffsysteme auf jeden Fall eine Kombination der Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils verwendet werden, da neben den kleinen metastabilen Bereich noch eine kleine Wachstumsgeschwindigkeit dazu kommt. Demzufolge sollte auch die einzusetzende Saatmasse höher sein als berechnet nach der in Gleichung (2-7) gegebenen Beziehung von Mullin.

*Regel 19 (br. MB; hohe WG.):*

Da im breiten metastabilen Bereich mögliche Schwankungen in der Übersättigung nicht sofort zusätzliche Keimbildung nach sich zieht, können bereits uni-modale Verteilungen mit einer parabolischen Abkühlung und einer Saatmasse, welche bestimmt wurde mit Hilfe der Gleichung (2-7), erzielt werden. Bei höheren Saatmassen dürfte die Korngrößenverteilung gegebenenfalls noch schmaler und unabhängig vom Abkühlprofil werden.

*Regel 20 (br. MB; kl. WG):*

Die einzusetzende Saatmasse sollte höher sein als nach der in Gleichung (2-7) gegebenen Beziehung von Mullin berechnet. Für niedrigere Saatmassen empfiehlt es sich, eine Kombination der Impftechnik und des parabolischen Abkühlprofils zu verwenden. Für höhere Saatmassen sollte es möglich sein Korngrößenverteilungen zu produzieren, unabhängig vom Abkühlmodus. Allerdings können die Saatmassen (in Abhängigkeit von der Saatgröße) bei mehreren Massenprozenten liegen, womit die mittlere Teilchengröße dann immer kleiner wird.

In Tabelle 8-1 ist noch einmal aus den experimentellen Untersuchungen zusammengefasst, welche Saatmassen (bezüglich der kalkulierten Masse nach Mullin Gleichung (2-7)) eingesetzt werden mussten um uni-modale Verläufe bzw. einen ohne zusätzliche Keimbildung dominierten Prozess zu erzielen. Weiterhin ist angegeben, ab welchen Saatmassen die Korngrößenverteilungen unabhängig vom Abkühlmodus wurden. Dabei gilt es zu beachten, dass in dieser Arbeit das parabolische, berechnet nach Gleichung (2-4), und das lineare Profil verwendet wurden. Beim Einsatz eines natürlichen Abkühlprofils dürften die Saatmassen noch **viel höher** liegen.

**Tabelle 8-1:** Zusammenfassung der experimentellen Ergebnisse im Hinblick auf die eingesetzten Saatmassen

<b>Stoffsystem</b>	<b>uni-modale Verläufe bzw. ohne zusätzliche Keimbildung</b>	<b>Unabhängigkeit vom Abkühlprofil</b>
<b>kl. MB; hohe WG (Natriumnitrat)</b>	Saatmasse 1,5 fache als berechnet nach Mullin (parab. Abk.)	Saatmasse 6-fache als berechnet nach Mullin
<b>kl. MB; kl. WG (Adipinsäure)</b>	1,5 fache als berechnet nach Mullin (parab. Abk.)	Keine Unabhängigkeit vom Abkühlprofil trotz Saatmasse 5-fache als berechnet nach Mullin
<b>kl. MB; hohe WG (het. org. Salz)</b>	Saatmasse 1,5 fache als berechnet nach Mullin (parab. Abk.)	Keine Unabhängigkeit vom Abkühlprofil trotz Saatmasse 5-fache als berechnet nach Mullin
<b>br. MB; hohe WG (Zitronensäure)</b>	Saatmasse berechnet nach Mullin	Saatmasse 1,5-fache als berechnet nach Mullin
<b>br. MB; kl. WG (Kaliumsulfat):</b>	Saatmasse doppelt als berechnet nach Mullin (parab. Abk.)	Saatmasse 5-fache als berechnet nach Mullin

## 9 Zusammenfassung

Industriezweige, die ihre Produkte auf Basis der Kristallisationstechnologie erzeugen wie z. B. die Pharmaindustrie, sind langfristig auf die zum Teil sehr schwierig zu kontrollierenden Batch-Prozesse angewiesen. Grund dafür ist, dass diese Betriebsweise es den Betreibern ermöglicht, geforderte Reinheiten zu produzieren und diese einfacher garantieren bzw. nachweisen zu können.

Eine häufig in der Literatur empfohlene Möglichkeit der Prozesskontrolle für solche Batch-Kristallisationsprozesse liegt im Einsatz einer Impftechnik. Die auf diesem Fachgebiet bereits bekannten Erfahrungen und ersten Regeln sind nach wie vor sehr produktspezifisch und lückenhaft. Es ist somit festzustellen, dass in der Literatur keine allgemeingültige Anleitung für den Einsatz einer Impftechnik im Batch-Kristallisationsprozess vorhanden ist.

Daher war es das Ziel dieser Arbeit ein Regelwerk zu entwickeln, welches es gestattet den Kristallisationsprozess im Hinblick auf geforderte Produktqualitäten (Korngrößenverteilung, Korngröße, Reinheit) zu optimieren. Dieses Ziel konnte über eine fundierte Ableitung einer kontrollierten Kristallisation, insbesondere durch Einsatz von Impftechniken, erreicht werden. Dazu wurde ein umfangreiches Versuchsprogramm mit fünf Stoffsystemen (Kaliumsulfat, Natriumnitrat, Adipinsäure, Zitronensäure und ein heterozyklisches organisches Salz), welche aufgrund spezifischer stofflicher Eigenschaften ausgewählt wurden, durchgeführt. Um einen gezielten Beitrag auf die in der Literatur noch offen stehenden Fragen zu leisten, wurde ein speziell darauf abgestimmtes Versuchsprogramm aufgestellt.

Als Schlussfolgerung aus dieser vorliegenden Arbeit ist ein Regelwerk im Sinne von Handlungsanweisungen erstellt worden, das beschreibt, was getan werden muss, um Defizite im Kristallisationsprozess zu beheben und die erwünschten Produktqualitäten zu erzeugen.

Es hat sich herausgestellt, dass sowohl die Breite des metastabilen Bereiches als auch die Kristallwachstumsgeschwindigkeit einen entscheidenden Einfluss darauf haben, wie der Kristallisationsprozess mit Hilfe der Impftechnik durchgeführt werden muss, um ihn kontrolliert zum gewünschten Ergebnis führen zu können. Dazu wurden Stoffdaten angegeben, welche bekannt sein müssen und wie sie entsprechend im Regelwerk einzuordnen sind, um gezielte Handlungsanweisungen zu erhalten.

So wurde z. B. ermittelt, dass für Stoffsysteme, welche einen kleinen metastabilen Bereich besitzen ( $\Delta T < 5 \text{ K}$ ) und eine niedrige Wachstumsgeschwindigkeit ( $G \approx 10^{-9} \text{ m/s}$ ) haben, die Übersättigungskontrolle nicht nur durch eine Impftechnik, sondern auch mit Hilfe eines optimierten (parabolischem) Abkühlprofils erfolgen sollte. Im Gegensatz zu der Meinung von Kubota [KUB01] war es für diesen eben vorgestellten Fall nur möglich den Kristallisationsprozess mit dieser Kombination der gewählten Prozessbedingungen zu kontrollieren. Es wurde erreicht, dass durch die Übersättigungskontrolle mittels Impfen sowie

der programmierten Abkühlung ein wesentlich reineres Produkt erzeugt wurde. Auch mit höheren Saatmassen war es nicht möglich bei linearer Abkühlung ähnliche Reinheiten zu erzielen.

Weitere Kriterien, welche Einfluss auf die Partikelverteilung und die Reinheit des Endproduktes nehmen, sind die Neigung der Stoffsysteme zu Abrieb und zur Bildung von Agglomeraten. Diese Fragestellungen wurden demzufolge mit in die heuristischen Regeln einbezogen. So wurde beispielsweise ermittelt, dass beim Einsatz größerer Saatkristalle der Anteil an Agglomeration im Prozess geringer wurde.

Der Einsatz programmierter Abkühlprofile ermöglichte, dass geringere Saatmassen verwendet werden konnten. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass mit steigender Saatmasse der Kristallisationsprozess mehr und mehr durch Agglomerationen der Kristalle beeinflusst wurde, was eine Verringerung des Reinheitsgrades bewirkt. Es kann daher nur von Vorteil sein mit so geringen Saatgutmengen wie möglich zu arbeiten.

Um uni-modale Verläufe der Korngrößenverteilung und einen ohne Keimbildung dominierten Prozess mit Hilfe der natürlichen Abkühlung zu erhalten, welche von Kubota [KUB01] bevorzugt wird, müssen wesentlich höhere Saatmassen (in Abhängigkeit von der Saatgröße teilweise mehrere Massenprozent bezüglich der Produktmasse) eingesetzt werden. Jedoch ergeben sich damit im Produkt kleine mittlere Partikelgrößen und die Ausbeuten im Hinblick auf die Produktmassen sind wesentlich kleiner. Ferner dürfte der Prozesskostenanteil bei einer Herstellung von derartig großen Massen an Saatkristallen nicht unerheblich sein.

Es wurden Scale-up Untersuchungen (20 L) durchgeführt, um die Ergebnisse aus den Laborversuchen (2 L) im Technikum zu validieren. Auf diese Weise wurde die Möglichkeit des "Scale-up" der Ergebnisse auf einen industriell relevanten Maßstab diskutiert. Es konnte ein erheblicher Einfluss der eingetragenen Rührleistung auf die Korngrößenverteilung ermittelt werden. Ist die Drehzahl zu niedrig ist der Anteil an gebildeten Agglomeraten um einiges größer. Ist sie zu hoch wird der Prozess dominiert durch Abrieb. Die Ergebnisse bezüglich der einzusetzenden Impftechnik ergaben ähnliche Tendenzen wie im Labormaßstab. Der einzige nennenswerte Unterschied, der ermittelt werden konnte, war, dass die Verteilungen der erzielten Produktkristalle im Technikum immer etwas breiter waren.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass, im Gegensatz zu Nyvlt [NYV91] und Kubota [KUB01], welche jeweils ihr Hauptaugenmerk auf entweder Übersättigungskontrolle mit Hilfe eines optimierten Abkühlprofils oder einzig mit Einsatz der Impftechnik realisieren wollen, zur Kontrolle des Kristallisationsprozesses eine Kombination beider Verfahren angewendet werden sollte, um so den Prozess wirtschaftlich zu optimieren.

## 10 Summary

Even though batch-processes are difficult to control, they will always be important process steps in terms of industrial crystallization, especially for the pharmaceutical industry. This is because batch-crystallization will always be needed for:

- producing small product quantities
- regular product changes
- control the product purity and
- guaranteeing high product purity

For a better control of the crystallization processes control of nucleation and crystal growth is necessary. In the literature one recommended option for optimizing a crystallization process is to use a seeding technique. Using seeding it is possible to neglect nucleation and to start the process with controlled conditions for crystal growth. Even though seeding technologies are not new, the current knowledge is not sufficient for definitive guidelines to be deduced. This is due to the complexity of this topic. In fact, a comprehensive body of rules for seeding is not yet available.

The aim of this thesis is to develop heuristic rules concerning the use of seeding techniques to produce a reproducibly high quality, crystalline product –with regard to crystal size distribution (CSD) and purity. Heuristic rules are empirical guidelines compiled from experimental parameters (both from the literature and from experiments carried out here) that lead to reliable results with respect to the desired outcome. The aim is addressed by deriving optimum fundamental parameters for batch crystallization seeding experiments. Several experiments were carried out using five different substances (sodium nitrate, potassium sulfate, citric acid, adipic acid and a heterocyclic organic salt), which were selected on the basis of differing properties. The experimental plan was selected in order to address open questions within the literature.

As a result of this work, this thesis provides heuristic rules that, on the one hand, help to understand problems resulting from the process and, on the other hand, enable the development or optimization of batch crystallization processes using seeding. A decision tree is presented, which provides a guide to the information required for the substance and the process conditions to be applied as a consequence of these properties.

As a result of the experimental work it was found that the metastable zone width and the crystal growth velocity have a key influence on seeding procedure required for a crystallization process.

In contrast to Kubota [KOB01] it was found that for substances with a small metastable zone width and a small crystal growth velocity the crystallization process needs to be carried out

with a combination of seeding and parabolic cooling profile. For these substances no seed mass was found for which the CSD became independent from the cooling profile employed. Furthermore, using only the parabolic cooling profile in addition to seeding, a high purity could be achieved. Even for high seed masses the purity was much lower for a crystal product produced with linear cooling.

Using a parabolic cooling profile, smaller seed masses were necessary to control the crystallization processes. Therefore the product mass yield is much higher using controlled cooling.

Another result was that abrasion and agglomeration can affect the particle size distributions. At high seed masses the crystallization process was dominated by agglomeration, which influences the purity of the product. Therefore, these criteria are included in the heuristic rules.

Scale-up experiments (20 L) were carried out in order to validate the results obtained at the laboratory scale (2 L). On this basis, the scale up of experiments to a relevant industrial scale is discussed. It was found that the stirrer rate has a major impact on particle size distribution. If a too low stirrer rate is used the crystallization process is dominated by agglomeration. For high stirrer rates abrasion has a noticeable effect on the crystal product. The results concerning seeding procedures showed the same tendency at both scales. The only significant difference was that the crystal size distributions were broader for the technical scale than at the laboratory scale.

The major result of this thesis is that in contrast to reports by Nyvlt [NYV91] and Kubota [KUB01], who only control the process either using an optimized cooling profile or a seeding technique alone, the control of the crystallization process should be carried out with a combination of both procedures in order to develop an optimized and economical process.



# 11 Symbolverzeichnis

Formelzeichen	Einheit	Beschreibung
A	[m <sup>2</sup> ]	Fläche
c	[kg/ m <sup>3</sup> ]	Konzentration
c	[kg/kg]	Beladung
C <sub>N,V</sub>	[1/ m <sup>3</sup> ]	volumenbezogene Partikelanzahlkonzentration
CV	[-]	Variationskoeffizient
d	[m]	Diagonale, Rührerdurchmesser
D	[m <sup>2</sup> /s]	Diffusionskoeffizient
D <sub>B</sub>	[m]	Behälterdurchmesser
E	[-]	Fehler
F	[N]	Kraft
g	[m/s <sup>2</sup> ]	Erdbeschleunigung
G	[m/s]	Lineare Wachstumsgeschwindigkeit
h	[m]	Behälterhöhe
h <sub>0</sub>	[m]	Abstand
H <sub>V</sub>	[N/m <sup>2</sup> ]	Vickershärte
J	[1/(m <sup>3</sup> /s)]	Kollisionsfrequenz
k <sub>v</sub>	[-]	Volumenformfaktor
K	[m <sup>3</sup> /s]	Kollisionskoeffizient
K	[-]	Konstante
l <sub>0</sub>	[m]	Abstand
L	[μm]	Korngröße
m <sub>K</sub>	[kg]	Filterkuchenmasse
M	[kg]	Masse
n	[min <sup>-1</sup> ]	Drehzahl
N	[-]	Kristallanzahl
p	[-]	Signifikanzniveau
p		Druck
P	[W]	Leistung
P <sub>S</sub>	[W]	Sinkleistung oder Leistung um Partikel in Schwebelage zu halten
Q	[kg/kg]	Summenverteilung
S	[-]	relative Übersättigung
t	[s]	Zeit
T	[°C]	Temperatur
ΔT	[K]	Temperaturdifferenz

V	[m <sup>3</sup> ]	Volumen
w <sub>SS</sub>	[m/s]	Schwarmsinkgeschwindigkeit
w <sub>U</sub>	[m/s]	Rührerumfangsgeschwindigkeit
x	[m]	Durchmesser

### Griechische Symbole

$\alpha_m$	[m/kg]	Filterkuchenmittelwiderstand
$\beta$		
$\delta$	[m]	Diffusionsgrenzschichtdicke
$\varphi_V$	[m <sup>3</sup> /m <sup>3</sup> ]	Volumenkonzentration
$\kappa_m$	[kg/ m <sup>3</sup> ]	spezifische Filterkuchenmasse
$\sigma$	[-]	Standartabweichung
$\tau$	[h]	Batch-Zeit
$\eta$	[Pa s]	dynamische Viskosität
$\mu$	[-]	Vergrößerungsmaßstab
$\rho$	[kg/ m <sup>3</sup> ]	Dichte

### Indizes

E	Ende
H	Hauptausführung
i	i-ter Versuch
N	Netto
m	m-ter Faktor
M	Model
P	Produkt
S	Saat
V	volumenspezifisch
W	Kühlmedium
i, j	Partikel i und j
Verw	Verwachsen
0	Anfang
50	arithmetisches Mittel
*	Gleichgewicht
$\Delta$	Differenz

### Dimensionslose Kennzahlen

Fr	Froud-Zahl
Re	Reynolds-Zahl
Ne	Newton-Zahl

## 12 Literatur

- [BEC98] Beckmann, W., Nickisch, K., Budde, U., Development of a seeding technique for the crystallization of the metastable A modification of abecarnil, *Organic Progress Research and Development*, (1998), 2, 298-304
- [BEC01] W. Beckmann, W., Otto, W., Budde, U., Crystallization of the stable polymorph of Hydroxytriendione: Seeding Process and Effects of purity, *Organic Progress Research and Development*, 5 (2001), 4, 387-392
- [BEC00] Beckmann, W., Special feature section: polymorphism and crystallization - Seeding the Desired Polymorph: Background, Possibilities, Limitations, and Case Studies, *Organic process research & development*, 4 (2000), 5, 372-383
- [BOL92] Bohlin, Martin; Rasmuson, Aake C, Application of controlled cooling and seeding in batch crystallization, *Canadian Journal of Chemical Engineering* (1992), 70, 1, 120-126
- [BRA02] Bravi, M., Mazzarotta, B., Verdone, N., Influence of seeding modalities and vessel geometry on the CSD of citric acid from batch crystallization, *Chemical Engineering Transactions*, 2002, 1, 1215-1220
- [BRO04] Brown, Nicola J.; Dempster, Heather J. Waste minimization techniques and options for the wet and pretreatment sections of coil coating plants, *Environmental Progress*, (2004), 23(3), 185-193
- [BRU05] Brunsteiner, M., Jones, A. G., Pratola, F., Price, S. L., Simons, S. J. R., Toward a Molecular Understanding of Crystal Agglomeration, *Crystal Growth & Design*, (2005), 5, 1, 3-16
- [CHU99] Chung, S., Ma, D. L., Braatz, R., Optimal seeding in batch crystallization, *The Canadian journal of chemical engineering*, 77 (1999), 590-596
- [CHU00] Chung, S. H., Ma, D. L., Braatz, R. D., Optimal model-based experimental design in batch crystallization., *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* (2000), 50(1), 83-90
- [COM03] Comas, J., Rodriguez-Roda, I., Saez-Marre, M., Cortes, U., Freixo, A., Arraez, J., Poch, M., A knowledge based approach to the deflocculation problem: integrating on-line, off-line, and heuristic information, *water research* 37, (2003), 2377-2387

- [COS05] Costa, C. B. B.; Maciel Filho, R., Mathematical modeling and optimal control strategy development for an adipic acid crystallization process, *Chemical Engineering and Processing*, (2005), 44, 727-753
- [COS05] Costa, C. B. B.; Maciel Filho, R., Evaluation of optimization techniques and control variable formulations for a batch cooling crystallization process, *Chemical Engineering Science*, (2005), 60(19), 5312-5322
- [CHA98] Wen-Chi Chang, Ka M. Ng, Synthesis of Processing System Around a Crystallizer, *AIChE Journal*, 1998, 44, 10, 2240- 2251
- [DER96] Derenzo, S., Shimizu P. A., Giulietti M., On the behavior of adipic acid aqueous solution batch cooling crystallization, *Am. Chem. Soc.* , 1996, 145-150
- [DOK98] Doki, N., Sato, K., Sato, A., Yokota, M., Kubota, N., Product Crystal size distribution of Sodium Sulfate Decahydrate from a batch Cooling Crystallizer, proceeding: International Symposium on industrial crystallization, Tokyo, 1998, 563-567
- [DOK99] Doki, N., Separation – Scale up Experiments on Seeded Batch Cooling Crystallization of Potassium Alum, In: *AIChE journal*, Bd. 45 (1999), 12, S.2527-2533
- [DOK99] Doki, N., Sato, A., Yokota, M., Kubota, N., Product crystal size distribution of potassium alum in seeded batch cooling crystallization under different cooling modes, proceedings 14th International Symposium on Industrial Crystallization, Cambridge, 1999, IChemE, Rugby
- [DOK01] Doki, N., Dissertation: Seeding batch cooling crystallization., 2001, Iwate University
- [DOK01] Doki, N., Kubota, N., Sato, A., Yokota, M., Effect of cooling mode on product crystal size in seeded batch crystallization of potassium alum, *Chemical Engineering J.*, 81, 2001, 313-316
- [DOK02] Doki, N., Kubota, N., Yokota, M., Chianese, A., Determination of critical seed loading ratio for the production of crystals of uni-modal size distribution in batch cooling crystallization of potassium alum, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 35 (2002), 7, 670-676
- [DOK04] Doki, N., Seki, H., Takano, K., Asatani, H., Yokota, M., Kubota, N., Process Control of Seeded Batch Cooling Crystallization of the Metastable  $\alpha$ -Form Glycine Using an In-Situ ATR-FTIR Spectrometer and an In-Situ FBRM Particle Counter. *Crystal Growth & Design*, (2004), 4(5), 949-953

- [EIN77] Einenkel, W.-D., Mersmann, A., Erforderliche Drehzahl zum Suspendieren in Rührwerken, vt „verfahrenstechnik“, 11 (2), 1977, 90-94
- [FEV96] Fevotte, G., Klein, J., A new policy for the estimation of the course of supersaturation in batch crystallization, The Canadian Journal of Chemical Engineering, 1996, 74, 372-384
- [FUN99] Funakoshi, K., Takiyama, H., Matsuoka, M., Purity of m-chloronitrobenzene agglomerates from batch seeded suspension crystallization. Journal of Chemical Engineering of Japan, (1999), 32(4), 527-529
- [FUN00] Funakoshi, K., Takiyama, H, Matsuoka, M., Separations - Agglomeration Kinetics and Product Purity of Sodium Chloride Crystals in Batch Crystallization. - In: Journal of chemical engineering of Japan, ISSN 0021-9592, Bd. 33 (2000), 2, S.267-272
- [FUN01] Funakoshi, K., Influences of seed crystals on agglomeration phenomena and product purity of m-chloronitrobenzene crystals in batch crystallization, The chemical engineering journal, 81 (2001), 1, 307-312
- [GAH92] Gahn, C.; Mersmann, A., Brittle fracture in crystallization processes. Part B. Growth of fragments and scale-up of suspension crystallizers, Chemical Engineering Science, (1999), 54(9), 1283-1292
- [GAH97] Gahn, C., Dissertation: Die Festigkeit von Kristallen und ihr Einfluß auf die Kinetik in Suspensionskristallisatoren, München : Utz, Wiss., 1997
- [GAH99] Gahn, C.; Mersmann, A, Brittle fracture in crystallization processes. Part A. Attrition and abrasion of brittle solids, Chemical Engineering Science, (1999), 54(9), 1273-1282
- [GEI93] Geisler R., Buurman, C., Mersmann, A., Scale up of the necessary power input in stirred vessels with suspensions, Chem. Eng. Journal, 51,1993, 29-39
- [GIR86] Girolami, M.W., Rousseau, R.W., Initial Breeding in Seeded Batch Crystallizers, Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev., 1988, 25, 66-70
- [GRI25] Griffiths, H., Mechanical crystallization, Journal of the Society of Chemical Industry, London, (1925), 44, 7-18T
- [KIN01] Kind, M., Judat, B., Haselhuhn, F., Schlomach, J., Hochschulkurs Kristallisation, Institut für Thermische Verfahrenstechnik, Univ. Karlsruhe, 2001.
- [KIN04] Kind, M., ed. Hofmann, G., Kristallisation in der industriellen Praxis (Grundlagen in der technischen Kristallisation), WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2004

- [KLA96] Klapper, H., D. Schmiemann, et al. (1996). "Die Dispersion der Wachstumsgeschwindigkeit als Folge unterschiedlicher Kristallperfektion." *Chemie-Ingenieur-Technik* 68(9): 1124-1125.
- [KNE83] Kneule, F., Scale-up of agitated vessels in the case of suspensions. *Chemie Ingenieur Technik*, (1983), 55(4), 275-81
- [KOF92] Kofler, V. (1992). Zur Kristallagglomeration bei der Suspensionskristallisation (Dissertation), Fakultät für Chemieingenieurwissenschaften der Universität Fridericiana Karlsruhe
- [KUB97] Kubota, N., Yokota, M., Hamada, O., Doki, N., Sato, A., Masumi, F., Scale up experiments on batch cooling crystallization of potassium alum with no temperature control, proceedings ECCE 1, Florence, Italy May 4-7, 1997
- [KUB01] Kubota, N., Seeding policy in batch cooling crystallization, *Powder technology*, 121 (2001), 1, S.31-38
- [KUB02] Kubota, N., Doki, N., Ito, M., Sasaki, S., Yokota, M., Seeded batch multi-stage natural cooling crystallization of potassium alum, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, (2002), 35, 11, 1078-1082
- [KUB02] Kubota, N., Doki, N., Ito, M., Sasaki, S., Yokota, M., Seeded batch multi-stage cooling crystallization to produce crystals of a controlled average size, proceedings 15th International Symposium on Industrial Crystallization, 2002; Sorrento Italy
- [KUB02] Kubota, N., Doki, N., Yokota, M., Jagadesh, D., Seeding effect on product crystal size in batch crystallization, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 35 (2002), 11, 1063-1071
- [KÜH97] Kühberger, M., Mersmann, A., Improved product quality at a cooling crystallization process by measurement and control of supersaturation, *Institution of Chemical Engineers*, 1997, 75, 213-218
- [HAS02] Haasner, T., Dissertation: Beeinflussung der Keimbildung in der Schichtkristallisation durch gezielte Oberflächenmodifikation., Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (2002), Düsseldorf: VDI Verlag 2002
- [HAT97] Hatakka, H., P. Oinas, Reunanen, J., Palosaari, S., The Effect of Supersaturation on Agglomeration, *Acta Polytechnica Scandinavica, Ch-Series*, 244, 1997, 76-78, Lappeenranta, Finland
- [HEF99] Heffels, S., Kind, M., Proceedings: Seeding Technology: An underestimated critical success factor for crystallization, 14th International Symposium on

- Industrial Crystallization, Cambridge, 1999, IChemE, Rugby, ISBN: 0-58295-242-7
- [HOJ05] Hojjati, H., Rohani, S., Cooling and seeding effect on supersaturation and final crystal size distribution (CSD) of ammonium sulphate in a batch crystallizer, *Chemical Engineering and Processing*, (2005), 44(9), 949-957
- [HU05] Hu, Q., Rohani, S., Wang, D. X., Jutan, A., Optimal control of a batch cooling seeded crystallizer, *Powder Technology*, (2005), 156(2-3), 170-176
- [JAG99] Jagadesh, D., Kubota, N., Yokota, M., Doki, N., Sato, A., Seeding effect on batch crystallization of potassium sulfate under natural cooling mode and a simple design method of crystallizer, *J. Chem. Eng. Japan*, 1999, 32, 514-520
- [JAG96] Jagadesh, D., Kubota, N., Yokota, M., Sato, A., Tavaré, V., Large and mono-sized product crystals from natural cooling mode batch crystallizer, *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 29 (1996), 5, 865-873
- [JON74] Jones, A.G., Mullin, J.W., Programmed cooling crystallization of potassium sulfate solutions, *Chem. Eng. Sci.*, 29, 1974, 105-118
- [JON74] Jones, A.G., "Optimal operation of a batch cooling crystallizer", *Chem. Eng. Sci.*, 29 (1974), 1075-87
- [JON87] Jones, A. G.; Budz, J.; Mullin, J. W., Batch crystallization and solid-liquid separation of potassium sulfate, *Chemical Engineering Science*, (1987), 42(4), 619-29
- [LAC94] Lacmann, R., Herden, A., et al., Die Dispersion der Kristallwachstumsgeschwindigkeit infolge unterschiedlicher Kristallperfektion, *Chemie-Ingenieur-Technik* (1994), 66(9): 1212-1213.
- [LAC95] Lacmann, R., Tanneberger, U., Growth rate dispersion of single potassium alum crystals, *Journal of crystal growth*, 147 (1995), 1-2, S. 194-199
- [LEW02] Lewiner, F., Fevotte, G., Klein, J., Puel, F., An online strategy to increase the average crystal size during organic batch cooling crystallization, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2002, 41, 1321-1328
- [MA99] Ma, D. L.; Chung, S. H.; Braatz, R. D., Worst-case performance analysis of optimal batch control trajectories, *AIChE Journal*, (1999), 45(7), 1469-1476.
- [MAT69] Matz, G., *Kristallisation*, Springer – Verlag, Berlin, 1969
- [MER01] Mersmann, A., *Crystallization Technology Handbook Second Edition*, Marcel Dekker, New York, 2001

- [MIC00] Michalewicz, Z., Fogel, D., How to solve it: Modern Heuristics, Berlin: Springer, 2000
- [MIL94] Miller, S. M. and J. B. Rawlings, Model Identification and Control Strategies for Batch Cooling Crystallizers, *AIChE Journal* (1994), 40(8): 1312-1327.
- [MOH02] Mohamed, H. A., Abu- Jdayil, B., Al Khateeb, M., Effect of cooling rate on unseeded batch crystallization of KCL, *Chemical Engineering and Processing*, 2002, 41, 297-302
- [MÜL90] Müller, J., Arbeitsmethoden der Technikwissenschaften: Systematik, Heuristik, Kreativität, Berlin: Springer, 1990
- [MUL71] Mullin, J.W., Nyvlt, J., Programmed cooling of batch crystallizers, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 369-377
- [MUL93] Mullin, J. W., Crystallization, 3rd edition, Butterworths, London, 1993
- [MYE02] Myerson, A.S., Handbook of Industrial Crystallization, Second Edition, Butterworth – Heinemann, Boston 2002
- [NIE82] Niesmak, G., Feststoffverteilung und Leitungsbedarf gerührter Suspensionen, Dissertation, TU Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig, 1982
- [NOM02] Nomura, Toshio; Shimizu, Kenji; Takahashi, Koji. Control of crystal size distributions in a seeded batch crystallizer, *Journal of Chemical Engineering of Japan* (2002), 35(11), 1108-1112
- [NYV85] Nyvlt, J. et al., The Kinetics of Industrial Crystallization, Academia, Prague, 1985
- [NYV88] Nyvlt, J., Programmed cooling of batch crystallizers, *Chemical Engineering and Processing*, 1988, 24, 217-220
- [NYV91] Nyvlt, J., Batch crystallizer design, in: *Advances in Industrial Crystallization*, eds. J. Garside, R. J. Davey, A.G. Jones, Butterworth-Heinmann Ltd., Oxford, 1991, 197-212
- [OHa73] O'Hara, M., Reid, R.C., Modelling Crystal Growth Rates from Solution, Prentice-Hall., Englewood Cliffs, 1973
- [POL88] Polya, G., How to solve it: a new aspect of mathematical method, 2. ed., Princeton, NJ : Princeton Univ. Press, 1988
- [POL87] Pohlisch, R.J., Dissertation: Einfluss von mechanischer Beanspruchung und Abrieb auf die Korngrößenverteilung in Kühlungskristallisatoren, TU München, 1987



- [QU] Qu, H. Pöllänen, K., Louhi-Kultanen, M., Kilpiö, T., Oinas, P., Kallas, J., Batch cooling crystallization study based on in-line measurement of supersaturation and crystal size distribution, *Journal of crystal growth* (2005), 275, 1857-1862
- [RAN88] Randolph, A. D., Larson, M. A., *Theory of Particulate Processes*, Academic Press, London, 1988
- [RAU82] Rautenbach, R. et al., *Anlagenplanung (Prozeß Synthese, Prozeß Analyse)*, Achen, 1982
- [ROH05] Rohani, S., Horne, S., Murthy, K., *Control of Product Quality in Batch Crystallization of Pharmaceuticals and Fine Chemicals. Part 1: Design of the Crystallization Process and the Effect of Solvent*, *Organic Process Research & Development*, (2005), 9(6), 858-872
- [RUM77] Rumpf, H., *Particle Adhesion*, in *Agglomeration 1977*, New York 1977, S. 381-402
- [SAC97] Sachs, L., *Angewandte Statistik Anwendung statistischer Methoden*, Springer Verlag, Berlin, 1997
- [SAN00] Moscosa-Santillán, Bals, O., Fauduet, H., Porte, C., Delacroix, A., *Study of batch crystallization and determination of an alternative temperature-time profile by on-line turbidity analysis — application to glycine crystallization*, *Chemical Engineering Science*, (2000), 55, 18, 3759-3770
- [SAI00] Saito, N.; Yokota, M.; Fujiwara, T.; Kubota, N., *Liquid inclusions in crystals produced in suspension crystallization*, *Chemical Engineering Journal (Lausanne)*, (2000), 79(1), 53-59.
- [SAI01] Saito, N., *A note of the purity of crystals produced in batch suspension crystallization*, *The chemical engineering journal*, 84, (2001), 3, S.573-575
- [SCH90] Schubert, H., et al., *Mechanische Verfahrenstechnik*, Deutscher Verlag der Grundstoffindustrie, Leipzig, 1990
- [SCH00] Schwister, K., *Taschenbuch der Verfahrenstechnik*, Carl Hanser Verlag, München, 2000
- [SOR96] Soravia, S., *Quality Engineering mit statistischer Versuchsmethodik*, *Chemie Ingenieur Technik*, 68 (1996), 71-82
- [SOR02] Soravia, S., Orth, A., *Design of Experiments Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 7. Auflage*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2005.
- [SMO17] Smoluchowski, M.v., *Versuch einer mathematischen Theorie der Koagulationskinetik kolloider Lösungen*, *Zeitschr. Phys. Chem.* 92 (1917), 195

- [STA95] Stahel, W. A., Statistische Datenanalyse, Vieweg Lehrbuch, Braunschweig, 1995
- [STI95] Stieß, M., Mechanische Verfahrenstechnik 1, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1995
- [STI94] Stieß, M., Mechanische Verfahrenstechnik 2, Springer-Verlag Berlin; 1994
- [STE90] Stepanski, M., Zur Wachstumskinetik in der Lösungskristallisation, Diss. Univ. Bremen 1990
- [STR04] Strege, Christine Additiveinflüsse auf die Stabilität von Pseudopolymorphen., Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (2004)
- [THA80] Thai, B.K., Torochesnikov, N.S., Aggregation of crystals with mass crystallization from solutions, Theoret. Foundat. Chem. Engng., 14 (1980), 320-326
- [TAK99] Takiyama, H., Lubin, C., Matsuoka, M., Proceedings: Effects of undersaturation on crystal size distribution in batch operation, 7th International Workshop on Industrial Crystallization, 1999, Halle, Germany, MLU Halle Wittenberg, ISBN: 3-86010-572-8
- [TAK02] Takiyama, H., Shindo, K., Matsuoka, M., Effects of undersaturation on crystal size distribution in cooling type batch crystallization, Journal of Chemical Engineering of Japan, 35, (2002), 11, 1072-1077
- [TAN96] Tannenbergh, U., Lacman, R., Harden, A., Klapper, H., Schmiemann, D., Becker, R.A., Mersmann, A., Zacher, U., The dispersion of growth rate as a result of different crystal perfection, Journal of crystal growth, 166 (1996), 1-4, S.1074-1077
- [ULR81] Ulrich, J., Dissertation: Zur Kristallkeimbildung durch mechanischen Abrieb, RWTH Aachen, 1981
- [ULR89] Ulrich, J., Kruse, M., Ultra-Micro-Hardness Measurements of Non-Metallic Crystals and an attempt for their Calculation. Crystal Res. Techn. 24 (1989) 2, 181 - 185
- [ULR90] Ulrich, J., Kruse, M., GRD and Effects of Surface Quality, a better Explanation than Size-Dependent Growth. proceedings, 11th Symposium on Industrial Crystallization 18., 1990, Garmisch-Partenkirchen/Germany, edited by A. Mersmann, 361 – 366
- [ULR90] Ulrich, J., Habilitation: Kristallwachstumsgeschwindigkeiten bei der Kornkristallisation – Einflußgrößen und Messtechniken- Universität Bremen, 1990
- [ULR79] Ulrich, M. (1979). "Optimierung einer diskontinuierlichen Lösungskristallisation." Chemie-Ingenieur-Technik 51(3): 243

- 
- [VOL39] Volmer, M., Kinetik der Phasenbildung, Steinkopfverlag, Leipzig, 1939
- [WEI93] Weiß, S., Militzer, K.-E., Gramlich, K., Thermische Verfahrenstechnik, Dt. Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, 1993
- [WEI02] Weihs, C., Grize, Y.-L., Jessenberger J., Statistische Methoden zur Qualitätssicherung – und Optimierung, Wiley-VCH, Weinheim. 2002
- [WIL91] Wilson, D., Lee, P., White, E., Newell, R., Advanced control of sugar crystallizer, J. Proc. Cont., 1, 1991, 197-206
- [WOR03] Worlitschek, J., Diss: Monitoring, modeling, and optimization of batch cooling crystallization, (2003), Zürich
- [ZLO85] Zlokarnik, M., Modellübertragung bei partieller Ähnlichkeit, Chemie Ingenieur Technik, 57, 1985, 410-416
- [ZLO00] Zlokarnik, M., Scale-up Modellübertragung in der Verfahrenstechnik, Wiley-VCH Verlag Weinheim, 2000
- [ZLO03] Zlokarnik, M., Scale-up and Miniplants, Chemie Ingenieur Technik, (2003), 75(4), 370-375.
- [ZHA05] Zhang, G. G. Z., Grant, D. J. W., Formation of Liquid Inclusions in Adipic Acid Crystals during Recrystallization from Aqueous Solutions, Crystal Growth & Design, 2005, 5, 1, 319 – 324
- [ZUM89] Zumstein, R. C. and R. W. Rousseau (1989). "Agglomeration of copper sulfate pentahydrate crystals within well-mixed crystallizers." Chemical Engineering Science 44(10): 2149-255

## 13 Anhang

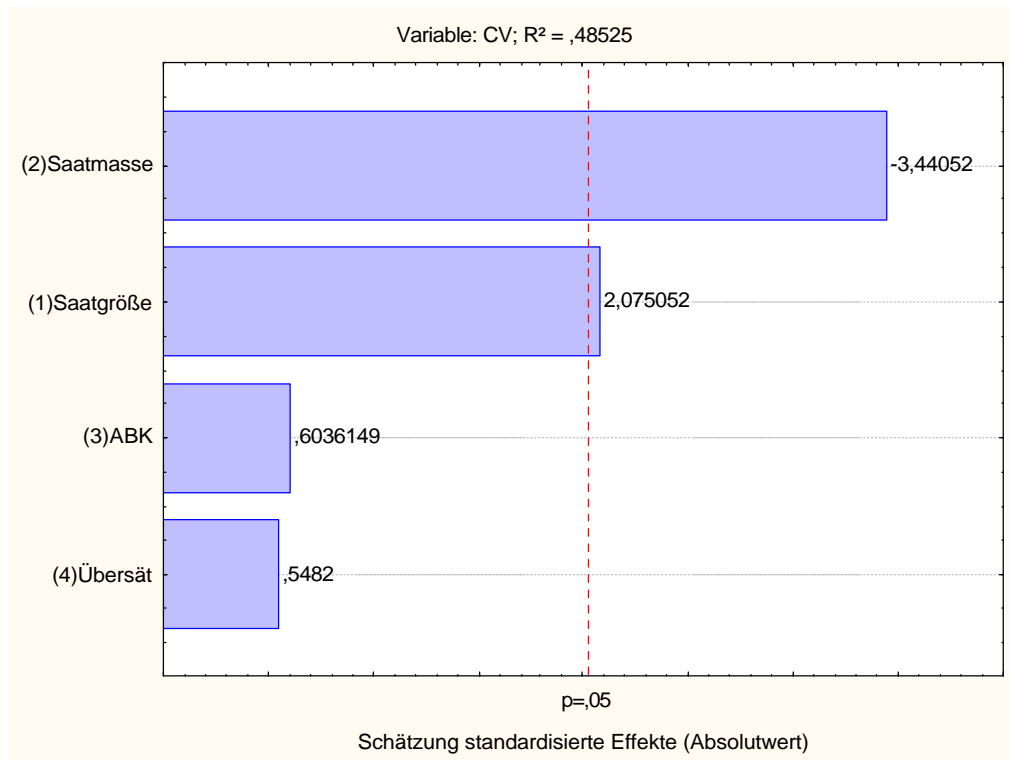
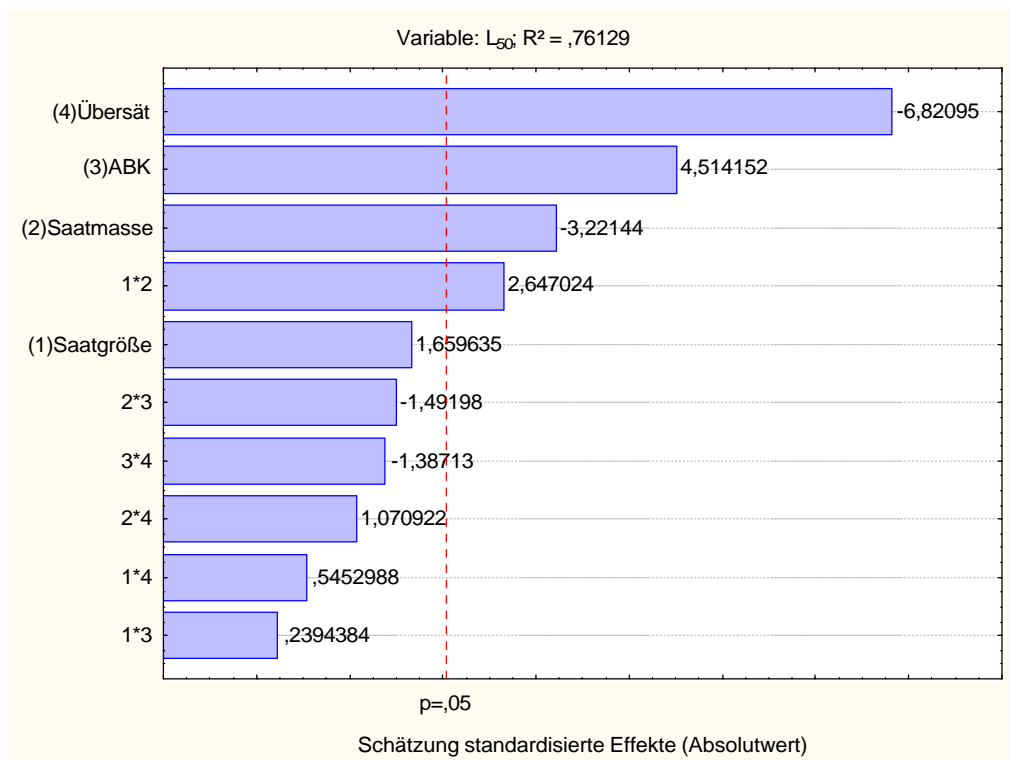
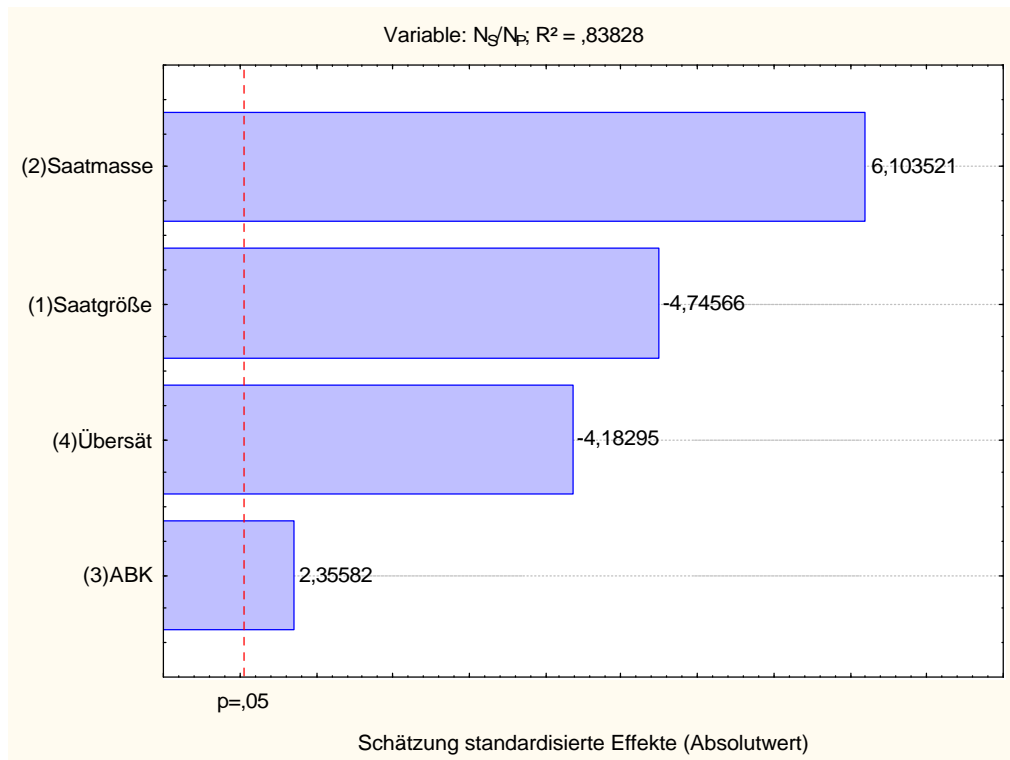
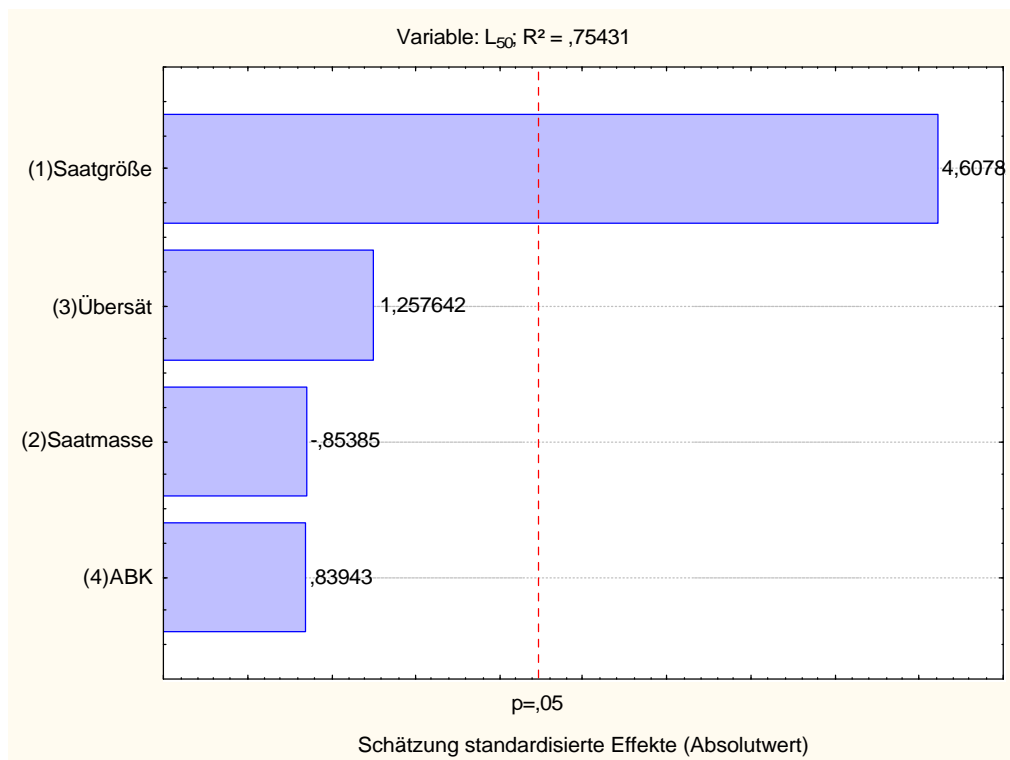
Abbildung 13-1: Signifikanzen für  $L_{50}$  - Adipinsäure

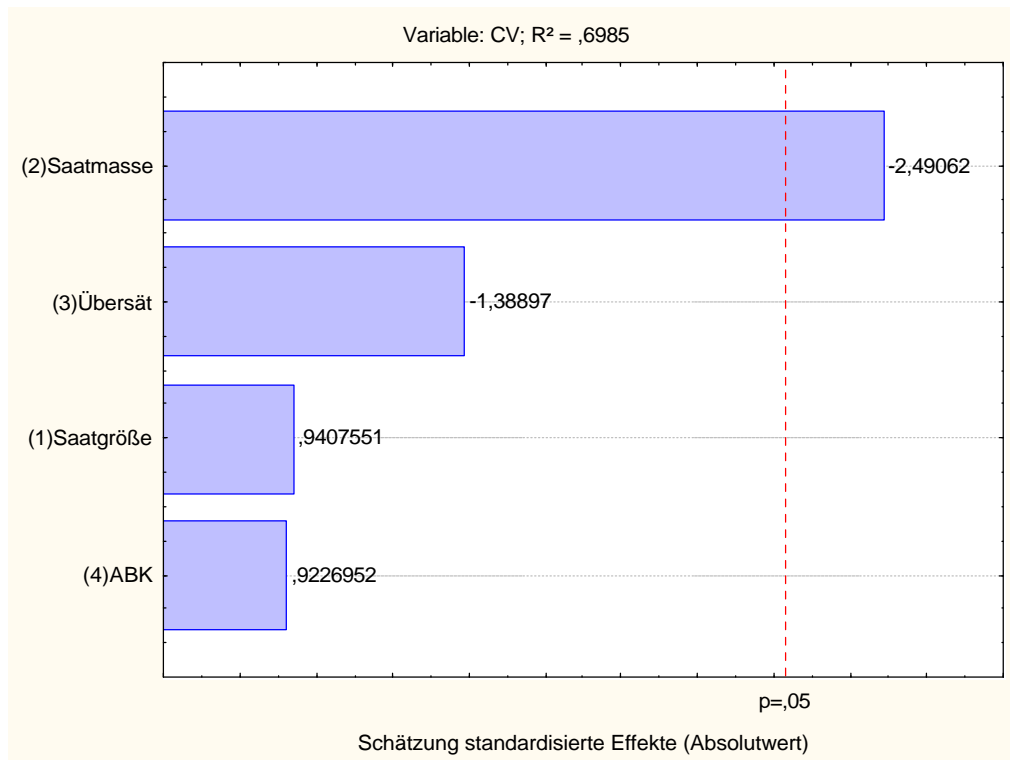
Abbildung 13-2: Signifikanzen für CV - Adipinsäure



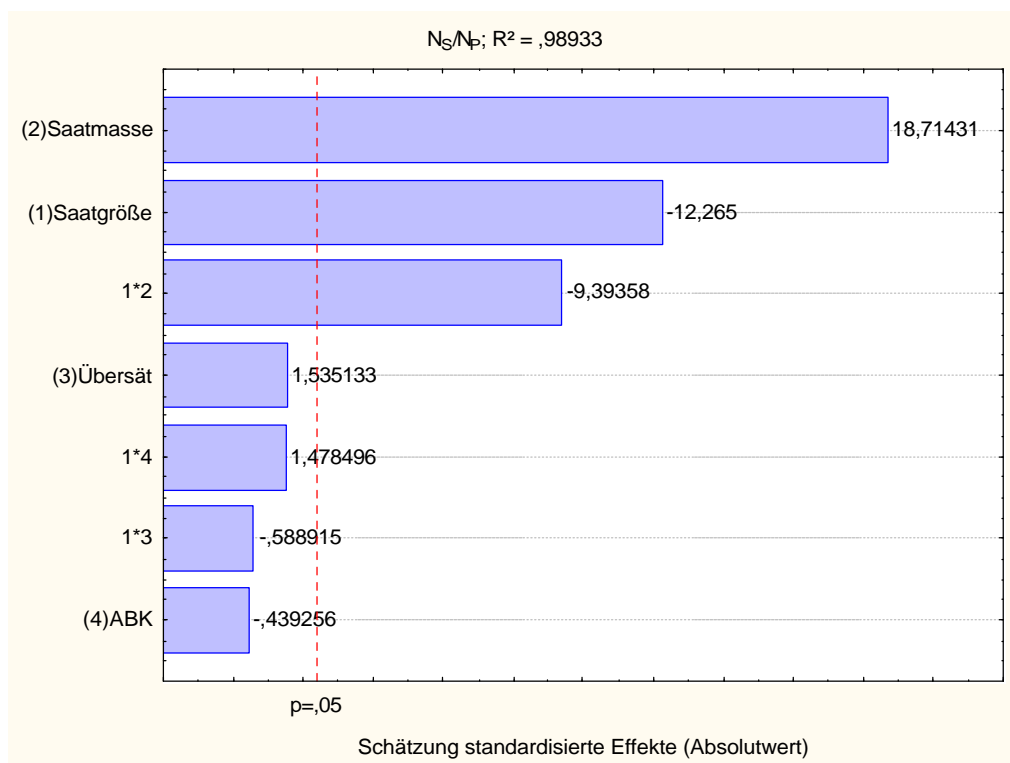
**Abbildung 13-3:** Signifikanzen für  $N_S/N_P$  - Adipinsäure



**Abbildung 13-4:** Signifikanzen für  $L_{50}$  - Natriumnitrat



**Abbildung 13-5:** Signifikanzen für CV - Natriumnitrat



**Abbildung 13-6:** Signifikanzen für  $N_S/N_P$  - Natriumnitrat

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

---

Name: Warstat  
 Vorname: Andrea  
 Anschrift: Lassallestr. 6  
 06217 Merseburg  
 Tel.: +49 - (0)3461 – 502735  
 e-mail: andrea.warstat@web.de  
 Geburtsdatum: 12.09.76  
 Geburtsort: Halle  
 Familienstand: ledig  
 Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulausbildung:

---

**1983 – 1991** Polytechnische Oberschule (Gesamtschule)  
 Abschluß: Versetzung zum Gymnasium

**1991 – 1995** Gymnasium im Bildungszentrum  
 Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

### Studium:

---

**10.1995 – 04.2001** Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Fachbereich  
 Ingenieurwissenschaften, Studiengang Verfahrenstechnik,

**Diplomarbeit:**  
**07.2000 – 02.2001** Astrium GmbH Friedrichshafen, Abt.: Lebenserhaltungssysteme  
 Thema: Entwurf, Auslegung und Realisierung eines Teststandes zur  
 Untersuchung der Eigenschaften von Ionenaustauscherharzen im  
 Hinblick auf die Verwendbarkeit zur regenerativen  
 Schadstoffkontrolle

### Beruflicher Werdegang:

---

**05.2001 – 10.2001** Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Illinois Institute of Technology in  
 Chicago, Department of Chemical Engineering

### Promotion:

---

**12.2001 – heute** Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut Thermische  
 Verfahrenstechnik, Doktorarbeit bei Prof. Dr.-Ing. habil. J. Ulrich  
 Thema: Einsatz der Impftechnik in der Batch-Kühlungskristallisation-  
 Entwicklung eines Regelwerks mit experimenteller Validierung

Halle, 01.03.2007