

Nachberichterstattung Kristallisation zur ACHEMA 2018

von Erik Temmel^{1*} und Matthias Johannes Eicke¹

¹Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems, Sandtorstraße 1, 39106 Magdeburg, Germany

*Corresponding author, temmel@mpi-magdeburg.mpg.de

Abstract

Der zunehmende Grad der Digitalisierung eröffnet spannende Möglichkeiten neuartige Prozesse zu realisieren aber auch so alte Prozesse wie die Kristallisation noch besser zu verstehen und damit effizienter zu betreiben. Eine notwendige Voraussetzung ist, dass Vorhandensein geeigneter Messmethoden, die über das übliche Maß hinausgehen. Dazu zählen zum einen die Überwachung von Prozessströmen sowie die Verfolgung der Triebkräfte, aber auch Möglichkeiten, die Zusammensetzung verschiedener Phasen zu bestimmen. Entscheidend für die Kristallisation ist zudem die Qualität des erzeugten Produktes hinsichtlich seiner Partikelgrößenverteilung. Auf einige, die maßgeblich zum besseren Prozessverständnis beitragen wird in diesem Beitrag eingegangen. Ein weiterer Abschnitt befasst sich mit neuen Entwicklungen aus den Bereichen Miniaturisierung und kontinuierliche Fahrweisen und schließt mit einem innovativen Verfahren zur quasi-kontinuierlichen Filtration und Trocknung kristallinen Materials ab.

The ever increasing extent of digitalization creates exciting possibilities to develop novel processes but, at the same time, allows revisiting established options to gain a better understanding that leads to more efficient operating conditions. A prerequisite is the availability of suitable measurement techniques that go beyond standard equipment. Observation of process streams as well as driving forces are accompanied by solutions allowing the determination of phase compositions. Crucial for crystallization is the final product quality with regards to particle size distribution. Selected measurement techniques that significantly add to understanding crystallization processes are addressed in this contribution. An additional section takes a

look at new developments in the areas of miniaturization and continuous processes and closes with an innovative option for quasi-continuous filtration and drying of crystalline material.

Einleitung

Die diesjährige ACHEMA stand ganz im Fokus der Biotechnologie und der Industrie 4.0, der modularen und flexiblen Produktion, der automatisierten Vernetzung von Messinformationen mit Produktionsprozessen sowie einer Effizienzsteigerung der notwendigen Logistik. Dementsprechend waren auch die Fokusthemen "*Biotech for Chemistry*", "*Chemical and Pharma Logistic*" und "*Flexible Production*". 3800 Aussteller präsentierten auf dem Frankfurter Messegelände 167000 Besucher aus 100 verschiedenen Ländern ihre Produkte und Prozesse. Speziell in der Pharma-, Lebensmittel- und Agrarindustrie steckt die Industrie 4.0 im Bereich der Kristallisation noch in den Kinderschuhen, weshalb die im Folgenden erläuterten *Highlights* aus den tausenden von Exponaten als auch Prozesskonzepten von großem Vorteil in der Produktion sein könnten.

Ein nachgewiesenes tiefes Prozessverständnis erlaubt es Herstellern gerade im GMP-Bereich zum Beispiel, zertifizierte Prozesse ohne umfangreiche erneute Genehmigungen zu optimieren und damit flexibler auf Anforderungen zu reagieren (*Quality by Design*). Hierfür ist Messtechnik erforderlich, die über für die Kristallisation absolut essentielle Sensorik hinaus geht (*Process Analytical Technologies*). Dies eröffnet zudem die Möglichkeit einen so alten Prozess wie die Kristallisation weiter zu optimieren und gleichzeitig innovative Prozesskonzepte zu realisieren. In Verbindung mit der voranschreitenden Digitalisierung und Verknüpfung verschiedenster Daten aus den Prozessketten können darüber hinaus bislang nicht offensichtliche Zusammenhänge aufgedeckt und für eine verbesserte Steuerung verwendet werden. Dies ist essentiell, um robuste Prozesse mit gleichbleibender Produktqualität umzusetzen. Parallel dazu erfordert der steigende Konkurrenzdruck eine starke Verkürzung der Entwicklungsphasen, sowie Konzepte um Prozesse möglichst produktiv fahren zu können. Prozessideen und -apparate die kontinuierlich arbeiten und dabei von vornherein verschiedene Probleme bei der Auslegung, wie

Durchmischungs- oder Wärmetransportlimitierungen beim *Upscaling*, vermeiden, können zu Alleinstellungsmerkmalen und schlussendlich Marktvorteilen führen.

Messtechnik als Schlüssel zum Prozessverständnis

Insbesondere **Endress+Hauser** stellte sich als Vorreiter für Industrie 4.0 im Bereich der Messtechnik vor. In einer Kooperation mit Aucotec entstand eine Cloud-basierte Plattform, in der sämtliche Daten der verbauten Mess- und Steuereinrichtungen erfasst sind. Des Weiteren können hier Produktinformationen oder Kalibrierdaten zum Abgleich eingesehen sowie Parametrierungen hinterlegt werden, um so effizient auf Veränderungen reagieren zu können. Sämtliche Messgeräte sollen außerdem bequem per App und Barcode auf den Geräten erfassbar sein, um so den Support und Service zu verbessern oder Produktalternativen einfacher zu finden. Der nächste logische Schritt wäre anschließend auch sämtliche Messdaten, die in einer Anlage oder sogar einem Produktionsstandort erfasst werden, zu bündeln und sie so gesammelt auswertbar zu machen, um zugrundeliegende Abhängigkeiten zu identifizieren und intelligente Gesamtregelungskonzepte umzusetzen. Jedoch stellen zentrale Datenmengen immer ein potentiell Sicherheitsrisiko dar.

Der starke Konkurrenzkampf und Preisdruck bei den ausstellenden Produktionsunternehmen war spürbar, sodass Unternehmen weder über lang etablierte, noch patentierte Arbeitsprozesse und Anlagen detaillierte Auskunft geben wollten. Der Schaden den ein Verlust der zentral gesammelten Daten einer gesamten Produktionsstätte verursachen würde ist kaum zu beziffern, wodurch die Frage offen bleibt, ob bzw. wann die Ideen von **Endress+Hauser** und auch weiterführender Konzepte von Industrie 4.0 trotz ihrer Vorteile von der produzierenden Industrie genutzt werden.

Prozessstromerfassung

Auch im Bereich der Prozessüberwachung war **Endress+Hauser** einer der größten Aussteller insbesondere für die Druck-, Temperatur- sowie Füllstand- und Durchflusserfassung. Speziell für die

Letzteren, welche für die kontinuierliche Kristallisation essentiell sind, bietet die Firma zum Beispiel komfortable kapazitive Füllstandssonden oder berührungsfreie Radar- sowie Ultraschallsysteme an, die präzise auch in gerührten Kesseln messen können. Die Kombination mit entsprechender Durchflussmesstechnik sichert dann gleichbleibende Kristallisationsvolumina und damit konstante hydrodynamische Bedingungen. **Endress+Hauser** stellte dabei die vielfältigsten Messprinzipien vor, zum Beispiel die magnetisch-induktive-, Ultraschall-, Vortex- oder die am Markt etablierte Coriolis-Durchflussmessung. Auch **Bronkhorst** präsentierte sich mit seiner, Coriolis-Technik der CoriFlow®-Reihe, welche ebenso als Massendurchflussregler eingesetzt werden kann. Insbesondere sind in Zusammenhang mit **Bronkhorst** im Vergleich mit **Endress+Hauser** jedoch etwaige Kombinationssysteme aus Präzisionsdosierpumpen, Druckmesssystemen, Massendurchflussmessern und -reglern zu nennen, welche in fast jedem Maßstab genaue Fluidsteuerung ermöglichen und individuell durch eine firmeneigene „Solutions Group“ angepasst werden können.

Konzentrationsmessung

Neben der Überwachung der Prozessströme spielen die Betriebsparameter Temperatur, Konzentration und Zusammensetzung eine essentielle Rolle bei der Steuerung eines Kristallisationsprozesses. Bei bekannter Thermodynamik, also gegebenem Phasendiagramm oder im einfachsten binären Fall, bekannter Löslichkeitskurve, kann über die Temperatur und die Gesamtkonzentration die Übersättigung und damit die Triebkraft der Kristallisation berechnet werden. Jede physikalische Größe, die eine entsprechende Korrelation zu den genannten Betriebsparametern besitzt kann dabei zur Überwachung genutzt werden. Dies kann zum Beispiel die Leitfähigkeit, der Brechungsindex, die Dichte oder auch die Schallgeschwindigkeit sein. Ein System zur Messung der Ultraschallgeschwindigkeit wurde von der **SensoTech GmbH** vorgestellt. Der einfache und robuste Aufbau ähnelt dem einer Stimmgabel und besteht aus einer Temperaturmessstelle, einem Ultraschallemitter und dem entsprechenden Detektor. Eine Zeitdifferenzmessung zwischen Schallemitterung und -detektion ergibt dann die Schallgeschwindigkeit der gegebenen Frequenz. Durch eine sorgfältige schrittweise Kalibrierung des Signals hinsichtlich

Temperatur und Gesamtkonzentration können beide Größen simultan sowie *inline* während des Prozesses erfasst und zur Regelung genutzt werden. Die Ultraschallmessung ist des Weiteren unabhängig von anderen Eigenschaften wie Leitfähigkeit oder auch der Farbe des fluiden Mediums und kann in einen großen Bereich von Viskosität sowie Dichte eingesetzt werden, wird jedoch beeinflusst von anderen mitgeführten Phasen. Für die Anwendung bedeutet dies, dass problemlos die Gesamtkonzentration von einphasigen Zuströmen auch von sehr dunklen Fermentationsbrühen überwacht werden kann. Ebenso effizient kann aufgrund der schnellen Messzeiten ein gewünschter Betriebspunkt eines Kessels ausgehend von der kristallfreien Mutterlauge angefahren werden. Bei auftretender Keimbildung oder gezielter Impfkristallzugabe wird jedoch das Signal durch die kristalline Phase beeinflusst. Eine sich daraus ergebende Anwendung ist die gezielte Bestimmung der metastabilen Breite direkt im verwendeten Apparat, welche den Vorteil bietet, dass diese kinetische Größe direkt unter realen Prozessbedingungen also der realen Hydrodynamik, Verunreinigungsmatrix und vorhandenen Oberflächeneigenschaften bestimmt werden kann (Bild 1). Daraus kann unter anderem der optimale Impfzeitpunkt bei verschiedenen Kühlgeschwindigkeiten in der absatzweisen Kristallisation bestimmt werden.

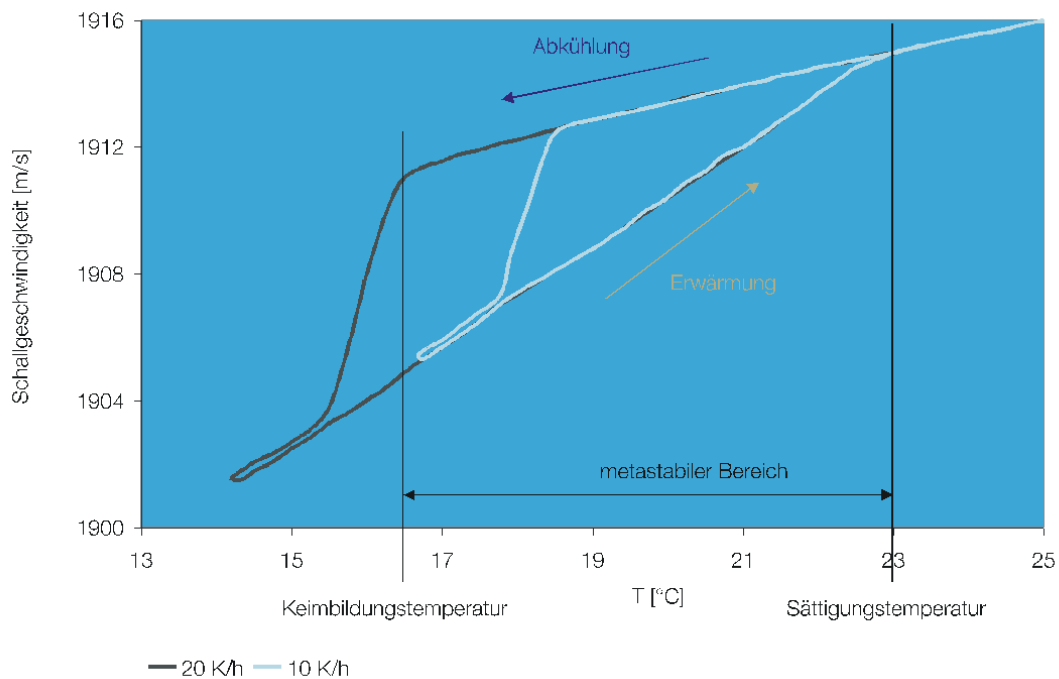


Bild 1: Veränderung des Ultraschallsignals im realen Prozess bei auftretender Keimbildung in Abhängigkeit der verwendeten Abkühlgeschwindigkeit. Mit freundlicher Genehmigung von **SensoTech GmbH**.

SensoTech bietet allerdings auch *Bypass*-Lösungen an mit denen sichergestellt wird, dass nur kristallfreie Lösung vermessen wird, wodurch sich das Einsatzgebiet erweitert. Des Weiteren wurde erfolgreich die Möglichkeit der Abschätzung der Kristallgrößenverteilung durch die Dämpfung des Ultraschallsignals unter Verwendung eines dualen SONDENSYSTEMS untersucht [1], welches sich jedoch noch in der Entwicklung befindet.

Chirale Systeme

Eine weitere, wichtige Aufgabe bei der Zusammensetzungsüberwachung der flüssigen Phase kann die Vermessung der optische Rotation sein, welche vor allem bei der Herstellung von kristallinen Enantiomeren, also spiegelbildlich aufgebauten Molekülen, von Bedeutung ist. Spätestens seit den schwerwiegenden Nebenwirkungen einer der chiralen Spezies des Thalidomids im Arzneimittel Contergan liegt der Fokus auf der enantiomerenreinen Herstellung von Pharmazeutika. Aber auch in der Agrar-, Kosmetik- und Lebensmittelindustrie bekommt die gezielte Herstellung und ausschließliche Anwendung des wirksamen Enantiomers immer mehr Bedeutung, da so Ressourcen eingespart und Mensch und Umwelt durch eine geringere chemische Belastung geschont werden können. Aufgrund des spiegelbildlichen Aufbaus dieser Moleküle gleichen sich fast alle makroskopischen physiko-chemischen Eigenschaften der Substanzen, wie zum Beispiel Schmelzpunkt, Dichte, Löslichkeit und Brechungsindex. Die Vermessung des Anteils einer chiralen Komponente in der flüssigen Phase wird gewöhnlich durch polarisiertes Licht erzielt, wobei eine von der racemischen, also der 50/50-Mischung, abweichende Zusammensetzung eine Rotation der Lichtebene erzeugt. Üblicherweise werden für die kontinuierliche Überwachung *atline*- bzw. *online*- Polarimeter eingesetzt, die von verschiedensten Herstellern angeboten werden. Die **Anton Paar GmbH** präsentierte auf der AICHEMA die neue MCP 5000 Reihe (MCP –

modular circular polarimetry), welche einige Verbesserungen mit sich bringt. Die Lichtquelle besteht in dieser Baureihe nicht mehr aus Halogenlampen, sondern aus LED Elementen, was eine längere Lebensdauer gewährleistet und frei einstellbare Wellenlängen ermöglicht. Des Weiteren erfolgt die Temperaturmessung des zu vermessenden Mediums direkt an der Wandung des lösungsführenden Messkanals. Eine der komfortabelsten Verbesserungen ist jedoch eine Kamera, mit der der Messkanal observiert werden kann, um so sicherzustellen, dass weder Luftblasen noch Fremdpartikel die Messung verfälschen.

Zusammensetzungsbestimmung vorhandener Phasen

Eine Variante der Zusammensetzungsbestimmung stellt die Raman-Spektroskopie dar. Im Gegensatz zur Infrarotspektroskopie wird hier die Phasenverschiebung von monochromatischem, hochenergetischem Licht durch die Wechselwirkung mit der zu untersuchenden Probe vermessen. Vereinfacht gesagt, können dadurch Bindungen und Phasenzustände von Molekülen aufgeklärt werden, wodurch diese Technik ideal geeignet ist, um parallel feste und fluide Medien zu untersuchen. Somit kann die Konzentration einzelner Stoffe selbst in Multikomponentenmischungen, wie sie zum Beispiel nach einer Fermentation oder Extraktion aus Naturstoffen anfallen, bestimmt werden, um diese bei entsprechenden thermodynamischen Gegebenheiten selektiv zu kristallisieren. Bedingt durch das Messprinzip sind auch Untersuchungen in wässrigen Lösungen einfach möglich, welche aufgrund der hohen spektralen Absorption von Wasser im Infrarotbereich für beispielsweise FTIR Techniken komplizierter ausfallen. Die im Bereich Raman-Spektroskopie sehr bekannte Firma **Kaiser Optical Systems** stellte dieses Jahr auf der ACHEMA ihre Technologie auf dem Stand von **Endress+Hauser** aus, von welchen sie 2013 übernommen wurden. Die gezeigten robusten Sonden, welche bis 450°C und 20 bar Betriebstemperatur und -druck, eingesetzt werden können, bieten große Vorteile auch im Bereich der Kristallisation, was durch mehrere Studien bereits bestätigt werden konnte [2-4]. Neben der angesprochenen Zusammensetzungsüberwachungen kann auch zwischen verschiedenen Festphasen diskriminiert werden. Speziell im Bereich der pharmazeutischen Industrie, bei der die Struktur eines kristallinen Wirkstoffes gezielt und reproduzierbar

hergestellt werden muss, können Polymorphumwandlungen oder Solvatations-, bzw. Desolvatationsprozesse beobachtet und somit gesteuert werden (Bild 2). Auch die Formierung von festen Lösungen (auch *mixed crystals* oder *solid solutions* genannt) sollte so verfolgt werden können, was unter anderem für die Aminosäuregewinnung aus einer vorgeschalteten biologischen Synthese von Interesse sein könnte. Das Multi-Channel System von **Kaiser Optical Systems** ermöglicht außerdem den Einsatz von 4 parallel betriebenen Sonden, wodurch mehrere Operationen einer Prozesskette oder eine räumliche Verteilung innerhalb eines Apparates mit einer einzigen Auswerteeinheit untersucht werden können.

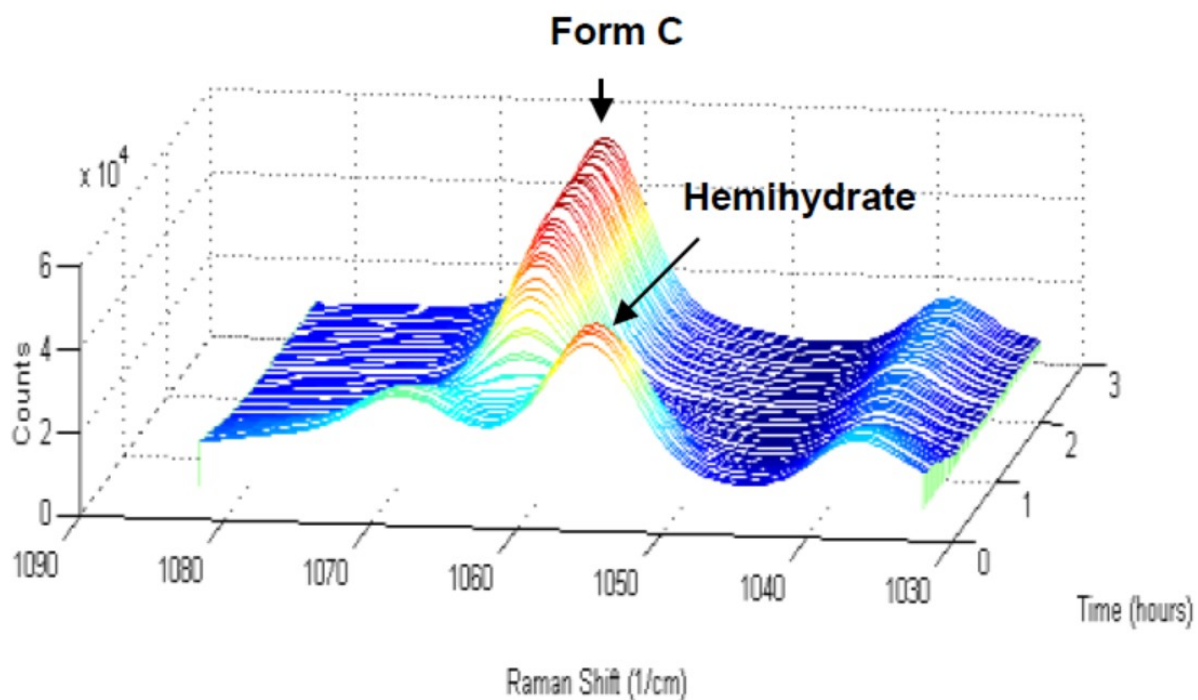


Bild 2: Transiente Formierung des Polymorphs C aus dem anfänglich vorhandenen Hemihydrat. Reprinted with permission from [2]. Copyright 2002 American Chemical Society.

Einen räumlichen Schritt weiter geht die **WITec GmbH**, die ein konfokales Raman-Mikroskop demonstrierte. Durch das angewandte konfokale Mikroskopieprinzip und einem sehr schnellen Auswertalgorithmus (< 1 ms pro Spektrum) können Strukturen dreidimensional visualisiert und analysiert werden (Bild 3). Bei der Auswertung sind dieselben Möglichkeiten der herkömmlichen Raman-Spektroskopie gegeben, das heißt die Zusammensetzung, Kristallinität und Struktur sind räumlich

untersuchbar. Bild 3 zeigt einen Honigtropfen mit verschiedenen Feststoffphasen, welche in einem Volumen von $50 \times 50 \times 50 \mu\text{m}^3$ analysiert wurden. Durch eine Hintergrundsubtraktion sind dann die verschiedenen Spektren eindeutig den einzelnen auftretenden Phasen zuordnenbar.

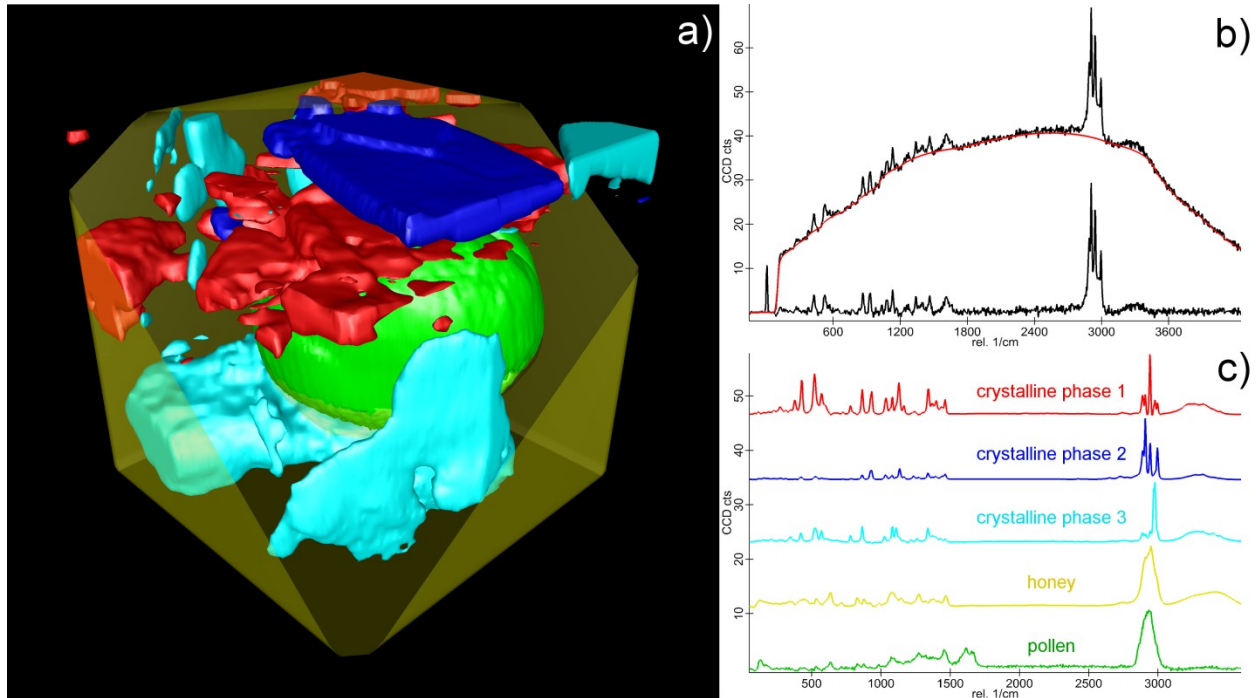


Bild 3: a) 3D Farbstufenbild eines Pollens (grün) in Honig (gelb) mit verschiedenen Zuckerphasen (Dunkel-, hellblau und rot). Bildparameter: Volumen: $50 \times 50 \times 50 \mu\text{m}^3$; $150 \times 150 \times 50$ Pixel = 1.125.000 Spektren; Integrationszeit pro Spektrum: 2 ms. b) Beispielspektrum vor und nach der Hintergrundsubtraktion (rote Kurve: Hintergrund). c) Entsprechende individuelle Raman-Spektren der einzelnen Phasen nach der Hintergrundsubtraktion. Mit freundlicher Genehmigung von **WITec GmbH**.

Die denkbaren Anwendungsfelder sind zahlreich. Kinetische Untersuchungen des Wachstums oder der Nukleation in einzelnen Tropfen oder die Festphasenumwandlung zwischen einzelnen Polymorphen sind möglich. Ebenso wurde schon das Auflösungsverhalten einer tablettierten Wirkstoffkomponente dokumentiert [5]. Auch die Identifikation von Spannungszuständen in einzelnen, optisch geeigneten Kristallkörnern, welche Aufschluss auf die Auswirkung des mechanischen Energieeintrages auf die Festphase gibt, ist hier zu nennen. Auch wenn diese Beispiele akademischer Natur sind und für die

Massenkristallisation in naher Zukunft weniger Bedeutung haben werden, wäre jedoch die Anwendung bei der Herstellung oder dem *Screening* von kristallinen Feinchemikalien vorteilhaft.

Eine weitere Anwendung der beschriebenen Raman-Messtechnik präsentierte **WITec** für die topographische Untersuchung von Oberflächen. Ähnlich der *atomic force microscopy* (AFM) wird die zu untersuchende Phase hochaufgelöst, z.B. hinsichtlich ihrer Höhenunterschiede, vermessen. Abbildung 4 demonstriert exemplarisch die Spannungszustände auf einer Diamantfilmoberfläche.

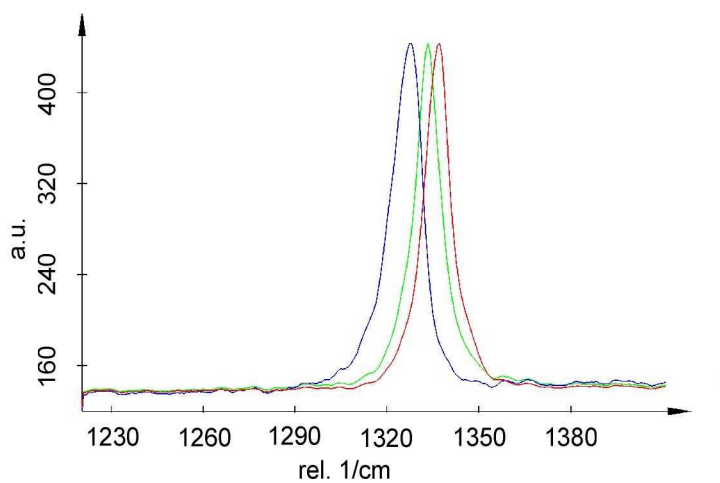
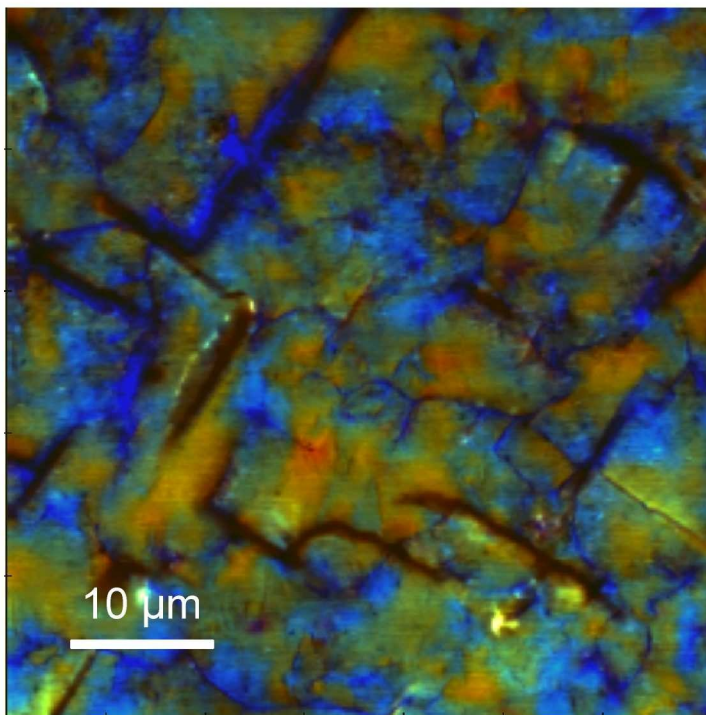


Bild 4: Spannungszustände auf einem Diamantfilm. Die farbliche Abstufung von rot (Druckbelastung, Peakposition $> 1333 \text{ cm}^{-1}$) bis blau (Zugbelastung, Peakposition $< 1333 \text{ cm}^{-1}$) stellt die verschiedenen Spannungszustände dar. Mit freundlicher Genehmigung von **WITec GmbH**.

Die konfokale Raman-Messung ist hinsichtlich der topografischen Auflösung (200-300 nm) etwas ungenauer als moderne AFM Systeme (Auflösung um die 10 nm), der große Vorteil liegt jedoch in einem anderen Aspekt. Durch das konfokale Prinzip kann die Probe auch bei sehr rauen Oberflächen oder großen Höhenunterschieden im Profil fokussiert werden. Das ermöglicht dann zusätzlich, wie in Bild 5 gezeigt, die Analyse der chemischen Zusammensetzung der Probenoberfläche.

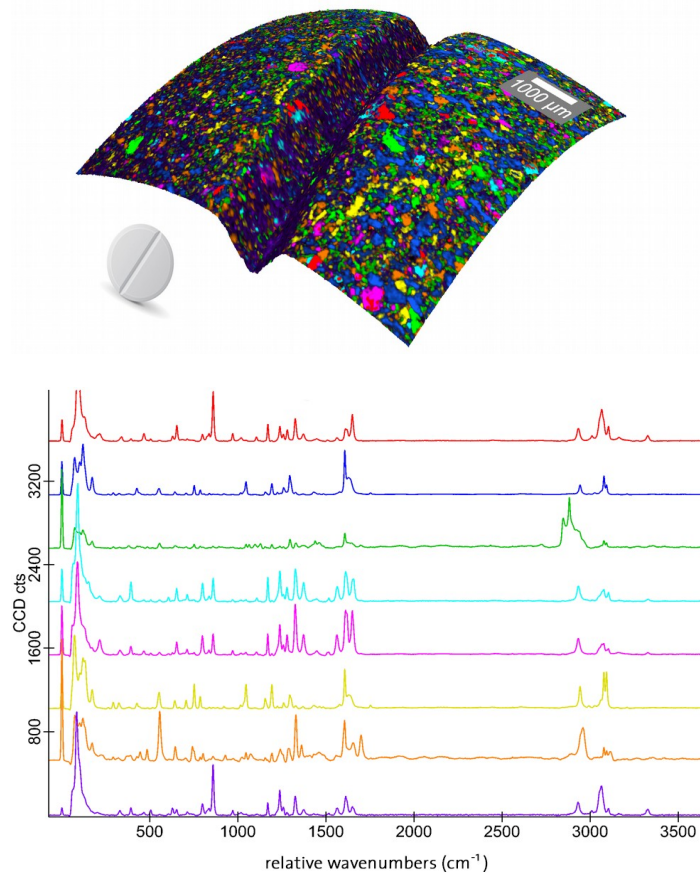


Bild 5: Topografisches Raman-Bild einer pharmazeutischen Tablette zusammen mit den gemessenen Spektren der einzelnen Phasen (erstellt mittels TrueSurface®).

Festphasenidentifikation und -vermessung

Neben der prozessinternen Betriebsgrößenmessung ist die Analyse der erzeugten Produktphase von entscheidender Bedeutung. Die Charakterisierungsaufgaben bestehen hier sowohl in der Struktur- und Zusammensetzungsanalyse, als auch in der Bestimmung der Partikelgrößenverteilung. **Malvern Panalytical** ist dabei einer der Konzerne, der in all den genannten Bereichen bekannt ist, allerdings bis vor kurzem noch aus jeweils eigenständigen Firmen bestand. Malvern und Panalytical fusionierten 2017 und bieten nun ein komplettes Produktspektrum zur Festphasencharakterisierung an, angefangen von verschiedensten Röntgenstruktur- und -elementaranalysen über rheologische Messsysteme, Partikelgrößen- und -formbestimmung bis hin zu Kalorimetrie. Im Bereich der Spurenanalytik war auf der ACHEMA unter anderem **Analytik Jena** vertreten (übernommen 2016 von **Endress+Hauser**), welche sich mit verschiedensten Atomabsorptions- und optischen Emissionsspektrometern präsentierten. Gerade bei Stoffsystemen die in ihren Kristallisationseigenschaften oder -kinetiken auf geringste Veränderungen in der Verunreinigungsmatrix reagieren, können diese Messsysteme die zugrundeliegenden Ursachen aufklären, da sie Spurenanalytik bis in den ppm-Bereich gewährleisten. Besonders beeindruckt hat auch die angebotene Laser-Ablationstechnik, bei der durch einen hochenergetischen Laser extrem dünnschichtige Proben eines Festkörpers abgetragen und mittels Emissionsspektroskopie untersucht werden können. Somit könnten Schichtwachstumsphänomene, wie epitaxiales Wachstum oder auch die Formierung von Kristallen fester Lösungen, näher beleuchtet werden.

Größenbestimmung der dispersen Phase

Neben der Identität und Zusammensetzung der festen Phase ist für viele Prozesse auch deren Anteil, oder spezifischer deren Größen- und Formverteilung, von Interesse. Einfache, aber genaue Streulicht- bzw. Trübungssonden, wie z.B. von **OpTek** vorgeführt, geben Aufschluss über das Auftreten, aber auch den

Anteil von Partikeln im System. Kristallgrößenverteilungen werden aktuell sehr genau mittels optischer, bildgebender *online* Mikroskope ermittelt. Diese Messsysteme basieren auf der Auskreisung von Suspension, welche unklassiert durch eine Durchflusszelle geleitet und durch eine Optik, Lichtquelle sowie einen CCD Chip begutachtet werden kann. Die bekanntesten Hersteller sind hier **Sympatec**, **Retsch** und **Malvern Panalytical**. Alle von diesen Firmen angebotenen Systeme werten die aufgenommenen Bilddaten anschließend automatisch hinsichtlich der Dimension der erfassten Partikel aus. Formfaktoren, wie Sphärizität, Konvexität etc., ermöglichen dann eine zusätzliche Diskriminierung der Objekte bezüglich deren Art (Luftblase, Agglomerat, Einzelkristall usw.), und in gewissen Grenzen auch hinsichtlich des Habitus. Die Auskreisung von Suspension erscheint dabei sehr umständlich. Die Bildaufzeichnung in einer Durchflusszelle mit definierter Geometrie bietet jedoch den Vorteil, dass pro aufgenommenem Bild viele Partikel in der Fokusebene und damit scharf erfasst werden können. *In situ* Stabmikroskope, die direkt im Kristallisator installiert werden können, haben meist den Nachteil, dass nur wenige Partikel pro Bild im Fokus sind und Überlappungen von Partikeln, speziell bei höheren Suspensionsdichten, die Bildauswertung dramatisch erschweren.

Eine innovative Kombination beider Typen der Prozessmikroskopie demonstrierte der **Lehrstuhl für Thermische Verfahrenstechnik der Technischen Universität Kaiserslautern**. Vom Lehrstuhl für Thermische Verfahrenstechnik wurde auf derACHEMA ein DN 450 Versuchsstand zur Charakterisierung von Kolonneneinbauten (Gestricke, Böden) vorgestellt. Dabei ging es insbesondere um die Erfassung und Quantifizierung von Flüssigkeitsmitriss (Entrainment), verursacht durch die Gasphase auf Einbauten und durch Gestricke in Rektifikations- und Adsorptionskolonnen. Zur Charakterisierung wird die Tropfengrößenverteilung und Tropfenanzahl an verschiedenen Stellen über den Einbauten mittels einer eigens entwickelten bildoptischen Sonde erfasst (Bild 6). Durch die Verwendung einer speziellen telezentrischen Optik können die Tropfen in der Gasphase mit hoher Genauigkeit live erfasst und sofort mittels automatisierter Bildverarbeitungsalgorithmen ausgewertet werden.

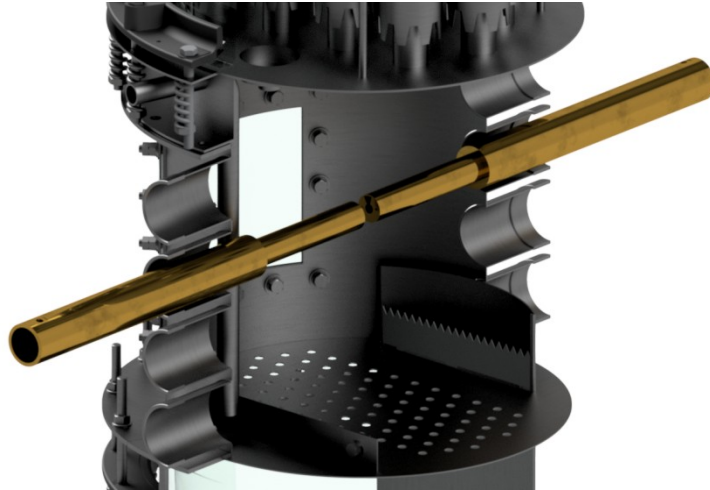


Bild 6: Neuentwicklung eines bildgebenden *inline* Sondensystems zur Vermessung von Objekten (Gasblasen, Partikeln) in Adsorptions- und Rektifikationskolonnen. Durch die Verwendung von zwei gegenüberliegenden Optikstäben wird ein definierter Strömungskanal gebildet, welcher die zu vermessenden Objekte hydrodynamisch durch die Fokusebene der Kamera zwingt. Grafik freundlicherweise von dem **Lehrstuhl für Thermische Verfahrenstechnik der Technischen Universität Kaiserslautern** zur Verfügung gestellt.

Das Besondere an diesem System, welches schon industriell Anwendung findet, ist, dass es die Vorteile der *inline* und *online* Mikroskopie vereint. Zwei gegenüberliegende Optikstäbe werden direkt in der Kolonne oder dem Rohr verbaut. In diesen befinden sich Glasfaserkabel, welche einerseits für die Lichtquelle, andererseits für die Bildaufnahme benötigt werden. Die beiden Rohre formieren dabei einen definierten Strömungskanal durch den die disperse Phase gezwungen wird. In diesem Strömungskanal liegt exakt die Fokusebene der verwendeten Optik, sodass, ähnlich der Durchflusszellen, viele Partikel pro Bild scharf aufgenommen und ausgewertet werden können. Bei der Sonde in Bild 6 handelt es sich um eine Parallelentwicklung neben anderen telezentrischen Durchlichtsonden, die ähnlich der bekannten Stabmikroskope auch in Kessel integriert werden können (Bild 7), aber dasselbe Prinzip verfolgen. Diese werden bereits vorwiegend im Technikumsmaßstab in verschiedensten Mehrphasenströmungen (Flüssig-Flüssig (Extraktion, Rührbehälter und Kolonnen), Gas-Flüssig (Blasensäulen)) und insbesondere in

Dreiphasensystemen (Gas-Fest-Flüssig) unter Prozessbedingungen mit hohen Drücken und Temperaturen eingesetzt. Die Demonstration der Anwendung auf Kristallisationsprozesse steht noch aus aber Ergebnisse aus anderen Prozessen hinterlassen eine sehr positive Erwartungshaltung.

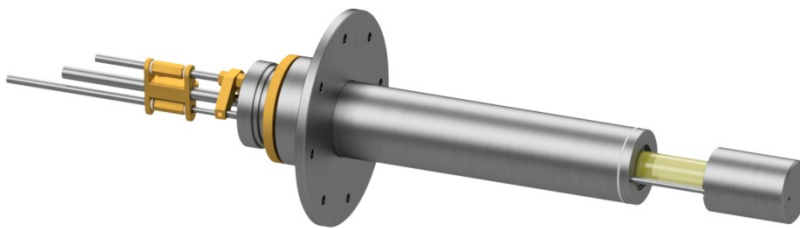
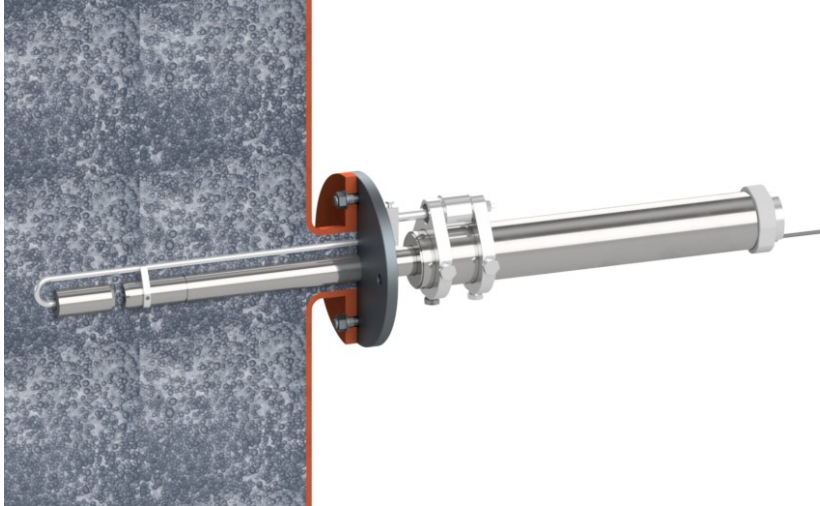


Bild 7: Neuentwicklung zweier bildgebender *inline*-Sonden zur Vermessung einer dispersen Phase. Lichtquelle und Optik sind bei dieser Entwicklung in einem Sondenkopf zusammengefasst. Grafik

freundlicherweise von dem **Lehrstuhl für Thermische Verfahrenstechnik der Technischen Universität Kaiserslautern** zur Verfügung gestellt.

Prozessinnovationen

Die großen Gesellschaften der Kristallisation bestimmten auch dieses Jahr wieder das Bild in vielen Ausstellungshallen, doch bei innovativer Anwendung von Messtechnik, aktuellen Entwicklungen oder Zukunftsstrategien regierte eher Zurückhaltung. **Ebner**, der größte familiengeführte Kristallisationsbetrieb und Anlagenhersteller, ließ zwar das Publikum virtuell durch einen ihrer Produktionsstandorte laufen, die interessanten Details, welche der Firma gerade einen Wettbewerbsvorteil garantieren, sollten jedoch verborgen bleiben. Ähnlich war auch die Informationspolitik der **Evonik Industries AG**, welche branchenintern bekannt dafür ist, Innovationen zu fördern und schnellstmöglich neuerscheinende Messtechnik in den Produktionsablauf zu integrieren.

Die **Sulzer AG**, als Primus der Schmelzkristallisation hingegen, berichtete freundlicherweise ausführlich über ihre Suspensionskristallisorneuentwicklung **Multiblok™**.

Weitere interessante Neuerungen wurden in der Halle für Forschung und Innovation vorgestellt in der vor allem Universitäten und Forschungsinstitute präsent waren aber auch Startup Unternehmen Platz gefunden hatten.

Mikrofluidik

Gezielte Kristallisationssteuerung in Mikrokanälen ist ein Fokusthema in Akademie und Wirtschaft. Über die Strömungsverhältnisse, verwendete Medien und Kanalgeometrien lassen sich Tropfengrößen und Bildungsfrequenz sehr exakt steuern. Mikrofluidische Strukturen und Bauteile eignen sich somit sehr gut für die Prozessierung von Mehrphasenströmungen, beispielsweise für die Emulsionsbildung. Das günstige Verhältnis von Oberfläche zu Volumen sorgt in den entsprechenden Apparaten für einen sehr guten Wärmeübergang und ermöglicht somit eine präzise und schnelle Temperatureinstellung. Die

erzeugten Mikrotropfen können jeweils als einzelne Kristallisatoren betrachtet werden, in denen dann gezielt eine bestimmte Festphase mit definierter Kristallgröße produziert wird. Einzig die bisher geringe Produktivität war limitierend für die Anwendung, ein Thema dem sich unter anderem das **Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie (ICT)** widmet. Schwierig gestaltet sich dabei die Aufskalierung und Durchsatzsteigerung durch die üblicherweise angewandte Parallelisierung von Kanälen bzw. Düsen. Bei den häufig eingesetzten Düsenstrukturen, z.B. T-Kreuzungen zum *Flow Focussing*, müssen Strömungsgeschwindigkeiten und Druckverteilung sehr homogen sein, was aufgrund der Miniaturisierung des Prozesses im Betrieb kaum realisierbar ist.

Bei einem alternativen Tropfenbildungsmechanismus, der am **Fraunhofer ICT** eingesetzt und in sogenannten *Step*-Geometrien realisiert wird, ist die Geometrie der Mikrokanäle ausschlaggebend für die resultierende Tropfengröße (Bild 8, links). Durch die speziell entwickelte Geometrie hat die Strömungsgeschwindigkeit in einem breiten Arbeitsbereich nur vernachlässigbaren Einfluss auf die Tropfengröße, was die Parallelisierung und den robusten Betrieb zur Emulsionsbildung deutlich verbessert (Bild 8, rechts). Die Parallelisierung und der langzeitstabile Betrieb von mehreren hundert Kanälen konnte bereits erreicht werden. Aktuell wird die Emulsionsbildung mit *Step*-Geometrien für die Schmelzkristallisation getestet und im Hinblick auf erreichbaren Durchsatz optimiert.

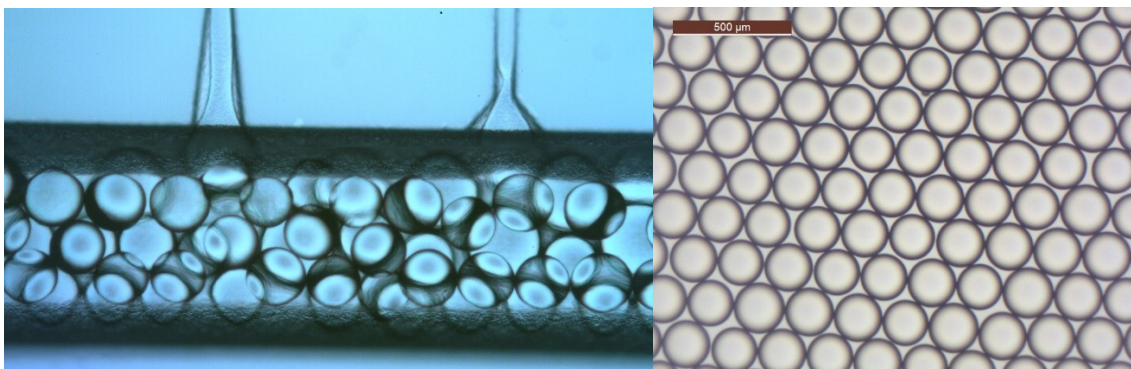


Bild 8: links) parallelisierte Emulsionsbildung mit der vom **Fraunhofer ICT** entwickelter mikrofluidischer *Step*-Geometrie; rechts) stabile monodisperse o/w Emulsionstropfen. Mit freundlicher Genehmigung von **Fraunhofer ICT**.

Gefrierkonzentration als Alternative zur Verdampfung

Besonders in der Lebensmittelindustrie sind Verfahren gefragt, die thermisch fragile Produkte möglichst schonend anreichern bzw. aufkonzentrieren. Der Hintergrund kann zum Beispiel sowohl die Endanwendung an sich, der verringerte Lagerplatzbedarf, verringerte Transportkosten oder eine erhöhte Haltbarkeit sein. Neben dem herkömmlichen Eindampfen, welches einerseits energetisch aufwendig ist, andererseits Aromen und Vitamine zerstört, kann alternativ eine Gefrierkonzentration angewandt werden. Dabei wird Wasser ausgefroren und anschließend mittels einer geeigneten fest/ flüssig-Trennung abgeschieden. Vorteilhaft ist neben den inhaltschonenden Temperaturen die geringere spezifische Energie, die für die Kristallisation aufgewandt werden muss. Nachteilig ist die langsame Kinetik der Eiskristallisation, ebenso bedingt durch die niedrige Temperatur, aber auch durch die hohen auftretenden Viskositäten und somit hohen Diffusionswiderstände. Deswegen wird spezifisch für jedes Produkt eine Kombination aus Impfkristallherstellung und einer Wachstumsstufe mit abgestimmter Verweilzeit benötigt, welche hohe Durchsätze und Ausbeuten erzielt. Einen Lösungsansatz zeigte **Sulzer Chemtech AG** auf der diesjährigen Achema mit dem innovativen Multiblok™ System.

Üblicherweise werden zur ersten Kristallerzeugung Kratzkühler (geschabte Kristallisatoren) angewandt, in denen Eis auf den gekühlten Mantelflächen entsteht und anschließend durch einen Schaber in Suspension gebracht wird. Die feinen „Saatkristalle“ gelangen darauffolgend in eine weitere Kristallisationsstufe, in der sie wachsen und somit die gewünschte Menge an Wasser aus dem Produkt entfernen. **Sulzer** kombiniert in ihrem neuen Ansatz beide Stufen in einem Apparat. Das modular aufgebaute System besteht ebenso aus einem Kratzkühler, welcher aus einer variablen Anzahl an Kristallisations- und Mischelementen besteht.

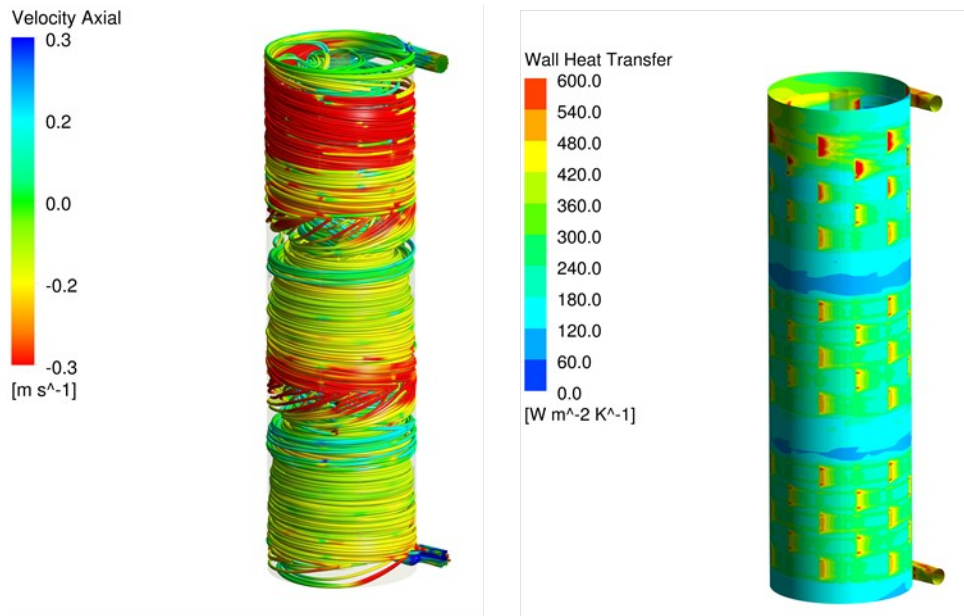


Bild 9: Konstruktiv optimiertes hydrodynamisches Profil und daraus resultierende Wärmeübergangskoeffizienten des Multiblok™ Suspensionskristallisators [6]. Mit freundlicher Genehmigung der **Sulzer Chemtech AG**.

Durch hydrodynamisch optimierte Agitatoren und Strömungsleitbleche kann ein idealer Wärme- und Stofftransport erzielt werden (Bild 9), um optimale und kontrollierte Kristallisationsbedingungen zu gewährleisten. Die Segmente sind identisch aufgebaut, sodass die Verweilzeit variabel an die Anforderungen angepasst werden kann, ohne den Platzbedarf der Anlage zu erhöhen. Auf die Gefrierkonzentrationsstufe folgt abschließend die Kolbenwaschkolonne, in der die hochreinen Eiskristalle von dem Konzentrat getrennt werden (Bild 10). Hier kommt ein weiterer Vorteil der einstellbaren Kristallisationsbedingungen zum Tragen, da die Trenneffektivität der fest/ flüssig-Trennung direkt mit der produzierten Kristallgröße zusammenhängt, welche durch das Multiblok™ Konzept präzise einstellbar ist.

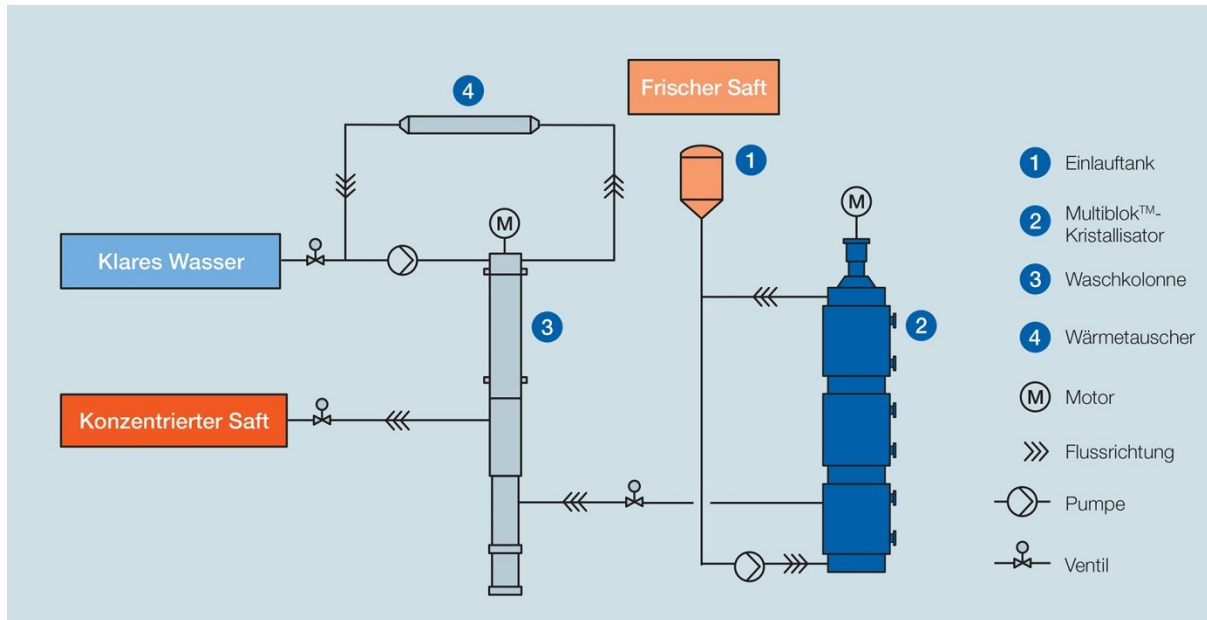


Bild 10: Schematisch dargestellte Gefrierkonzentrationsanlage mit dem integrierten modularen Multiblok™ Suspensionskristallisator [7]. Mit freundlicher Genehmigung der **Sulzer Chemtech AG**.

Sulzer Chemtech AG war jedoch nicht nur bei der Produktpräsentation aktiv, sondern beteiligte sich auch am wissenschaftlichen Rahmenprogramm, welches die Achema flankierte. In einem Vortrag wurde die Möglichkeit der Trennung der chiralen Monomere von Lactid, dem Ausgangsstoff für Polyactid, über einen speziellen Schmelzkristallisationsprozess vorgestellt. Dieser „grüne“ Kunststoff kann biologisch abbaubar sein. Voraussetzung hierfür ist die richtige Kombination der Stereoisomere der initialen Milchsäuremonomere, wodurch sich das vorgestellte Thema durch eine hohe zukünftige Bedeutung auszeichnet.

Neue Ansätze der kontinuierlichen Lösungskristallisation

Die Umsetzung von absatzweise betriebenen Prozessen in eine kontinuierliche Fahrweise bietet viele Vorteile, ist aber in vielen Fällen, wenn überhaupt möglich, mit einem hohen Entwicklungsaufwand verbunden. Problematisch sind einerseits die großen Verweilzeitverteilungen der Kristalle in einem kontinuierliche betriebenen Rührkessel und andererseits die hohen Triebkräfte die benötigt werden, um

einen „wash-out“, also ein Auswaschen der kompletten Festphase, zu vermeiden. Letzteres ist dadurch bedingt, dass die sekundäre Keimbildung hoch genug sein muss, um den Austrag an Partikeln auszugleichen, und diese Nuklei auch das benötigte Wachstum aufweisen müssen, was aufgrund von starker Wachstumsdispersion dieser Partikel sehr hohe Triebkräfte oder Verweilzeiten erfordern kann. Zuviel sekundäre Nukleation, verursacht durch die eingetragene Rührenergie, die aufgebracht werden muss, um die Kristalle in der Schwebelage zu halten, kann zu einer sehr breiten oder multimodalen Kristallgrößenverteilung führen.

Die richtigen Betriebsbedingungen einer kontinuierlichen Kristallisation zu identifizieren, erfordert detaillierte Kenntnisse der beteiligten Produkte, Gleichgewichte und Kinetiken und Untersuchungen im stationären Betrieb, um Parameter wie Fouling oder Verkrustungen zu bewerten. Zur Vereinfachung kann eine Kaskade von Kristallisatoren eingesetzt werden. Die erste Stufe stellt dabei die Nukleationsstufe dar; alle weiteren dienen als Wachstumsstufen. Die Betriebsbedingungen jeder Stufe können dann separat für die jeweilige Kinetik optimiert werden, um vorrangig die gewünschte Kristallgröße bei hohen Ausbeuten zu erzielen. Nachteilig ist der erhöhte apparative und energetische Aufwand einer solchen Kaskade. Ein neues Konzept zur kontinuierlichen Lösungskristallisation wurde von **Wilk-Graphite GmbH** vorgestellt (Bild 11).

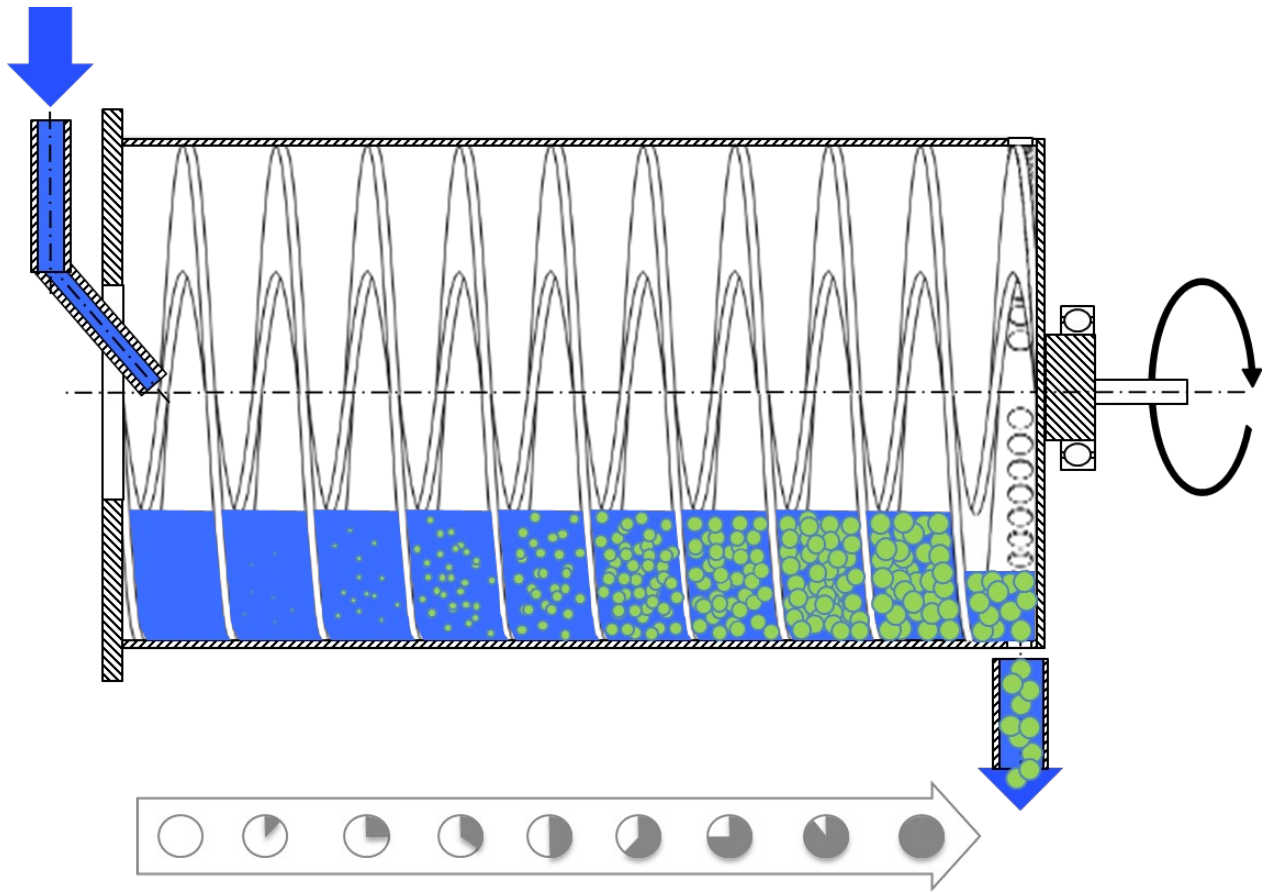


Bild 11: Archimedischer Schrauben Kristallisator / Reaktor der Wilk-Graphite GmbH, welcher eine archimedische Schnecke als Transportorgan verwendet und so eine Kette vieler absatzweiser Kristallisatoren darstellt, aber im Gegensatz zu einem Rohrkristallisator eine sehr gute Durchmischung garantiert. Mit freundlicher Genehmigung der **Wilk-Graphite GmbH**.

Der verwendete Apparat besteht dabei aus einer temperierbaren Kristallisationstrommel, die fest mit einer Spirale verbunden ist. Diese separiert verschiedene Segmente, die eine Kette von einzelnen absatzweisen Reaktoren darstellen (Bild 12).

Wird die Trommel in Bewegung versetzt, wird die Lösung oder Suspension durchmischt und entsprechend der Schraubengeometrie zum Produktauslass transportiert. Durch die Geometrie des Apparats und die Drehgeschwindigkeit wird somit die Verweilzeit eingestellt. Durch die Abtrennung zwischen den Segmenten entspricht die Verweilzeitverteilung des Archimedischen Schrauben

Kristallisators / Reaktors der eines absatzweisen Kristallisators. Die Drehbewegung führt des Weiteren zu hohen Scherkräften an den Wandungen, wodurch Sedimentation vermieden wird, aber der mechanische Energieeintrag bei gleichzeitig guter Suspensierwirkung, gering gehalten wird. Resultierend daraus, wird auch die sekundäre Nukleation extrem gering gehalten.

Damit die Betriebsbedingungen kontrolliert werden können, sind die Wandungen mit temperiermedienführenden Rohrleitungen ausgestattet und auch ein Abdampfen des Lösemittels ist möglich. Durch die zentrale Öffnung in der Spirale (Seele) können Leitungen geführt werden zum Reinigen (CIP), zur Zugabe weitere Edukte oder Mutterlauge oder zum Abzug von Produkt.

Das heißt, dass die Triebkraft über der Länge des Kristallisators präzise gesteuert werden kann, ähnlich einer Kaskade aus Rührkesseln, aber ohne den hohen apparativen Aufwand. Durch entsprechend gewählte Betriebsbedingungen nukleiert die Zielsubstanz kontrolliert nach dem Lösungszulauf im vorderen Teil des Kristallisators. Der so erzeugte Kristallfuß wird dann durch die Drehbewegung weiter durch den Apparat transportiert, um zu der gewünschten Zielkorngröße zu wachsen. Das Resultat ist eine einstellbare, monodisperse Produktkorngrößenverteilung die häufig nur mit einer geimpften, absatzweisen Kristallisationsstufe erzeugt werden kann.

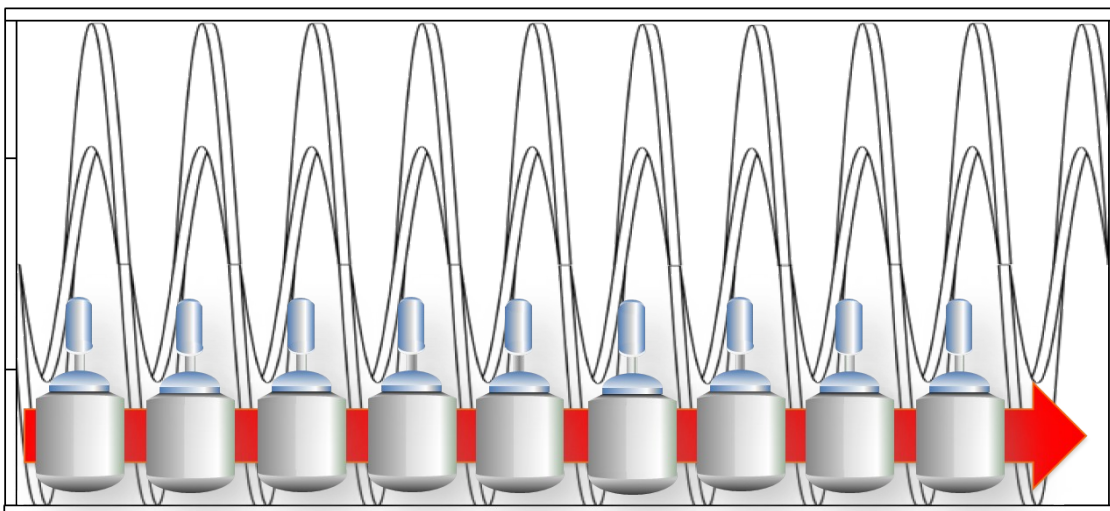


Bild 12: Schematisch dargestellter Archimedischer Schrauben Kristallisator / Reaktor als Kette absatzweiser Reaktoren. Jedes Kompartiment, welches durch die archimedische Schraube gebildet wird,

stellt dabei einen absatzweise betriebenen Reaktor dar. Mit freundlicher Genehmigung der **Wilk-Graphite GmbH**.

Eine prinzipiell ähnliche Herangehensweise verfolgt **NiTech Solutions**, allerdings mit einem anderen Kristallisatorkonzept. **NiTech** nutzt dabei einen herkömmlichen Rohrkristallisor, welcher hinsichtlich der Länge an die benötigten Durchsätze angepasst wird (Bild 13). Die Innovation besteht allerdings darin, über der axialen Koordinate lochscheibenähnliche Prallbleche zu installieren, welche, ähnlich dem vorherigen Konzept, den Kristallisationsraum in einzelne Segmente unterteilen. Neben dem Lösungszulauf wird zusätzlich ein Zylinder installiert, der durch seine Bewegung eine Oszillation der Suspension hervorruft. Die dadurch entstehenden Turbulenzen an den Prallblechen sorgen dann sowohl für eine Verwirbelung und somit Durchmischung von Fest- und Flüssigphase als auch für einen sehr guten Wärmeübergang.

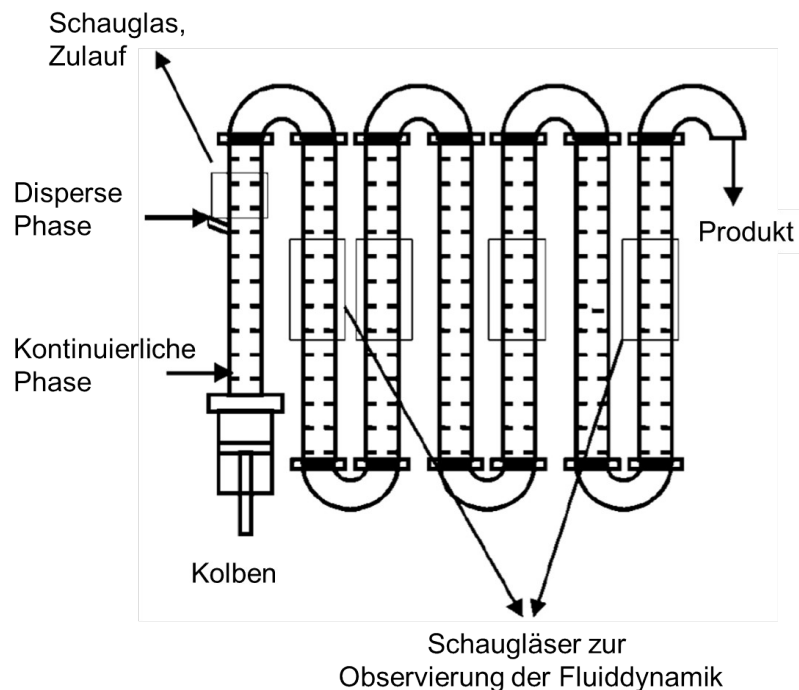


Bild 13: Schematische Zeichnung des oszillierenden Prallblechrohrkristallisators von **NiTech Solutions** [8].

Des Weiteren kann so die Verweilzeit über die Zuflussrate beliebig auf die gewünschte Kristallgröße und das Produkt eingestellt werden, ohne die Gefahr der Sedimentation der kristallinen Phase. Dass dieses Konzept wirklich in größerem Maßstab Anwendung finden kann, erläuterte die Firma **Croda Europe Ltd.** im wissenschaftlichen Rahmenprogramm, welche im Zuge einer Kooperation mit **NiTech Solutions** eine absatzweise Kristallisation durch diesen neuartigen Rohrkristallisator kontinuierlich umsetzen konnte.

Quasi-kontinuierliche Filtration

Alconbury Weston Ltd präsentierten der Öffentlichkeit auf der Achema am gemeinsamen Stand mit **NiTech Solutions** ihr neuartiges quasi-kontinuierliches Filter/Trockner Karussell (*continuous carousel filter dryer system*, CCFD). Das CCFD ist ein eigenständiges System, dass zum Beispiel in einem Abzug platziert werden kann und nach industriell akzeptiertem Nutschenfiltrationsprinzip arbeitet (Bild 14).

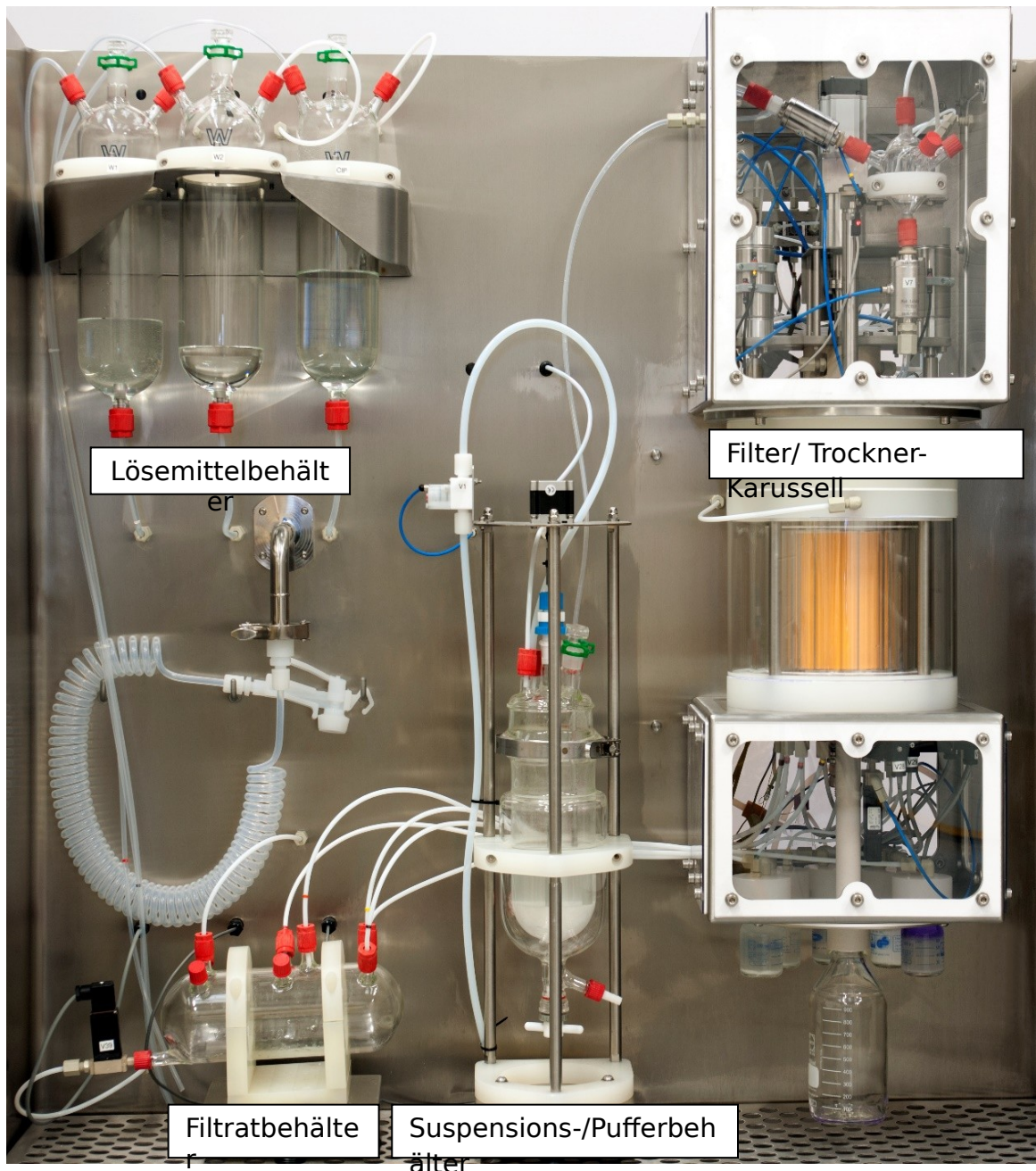


Bild 14: Aufnahme der Hauptelemente des quasi-kontinuierlichen Filter/ Trockner Systems. Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt von **Alconbury Weston Ltd.**

Der Prozessablauf ist exemplarisch in Bild 15 schrittweise gezeigt. Das gewünschte oder auch standardisierte Volumen an Suspension wird durch Überdruck über Port 1 in das Filtrationsgefäß geleitet.

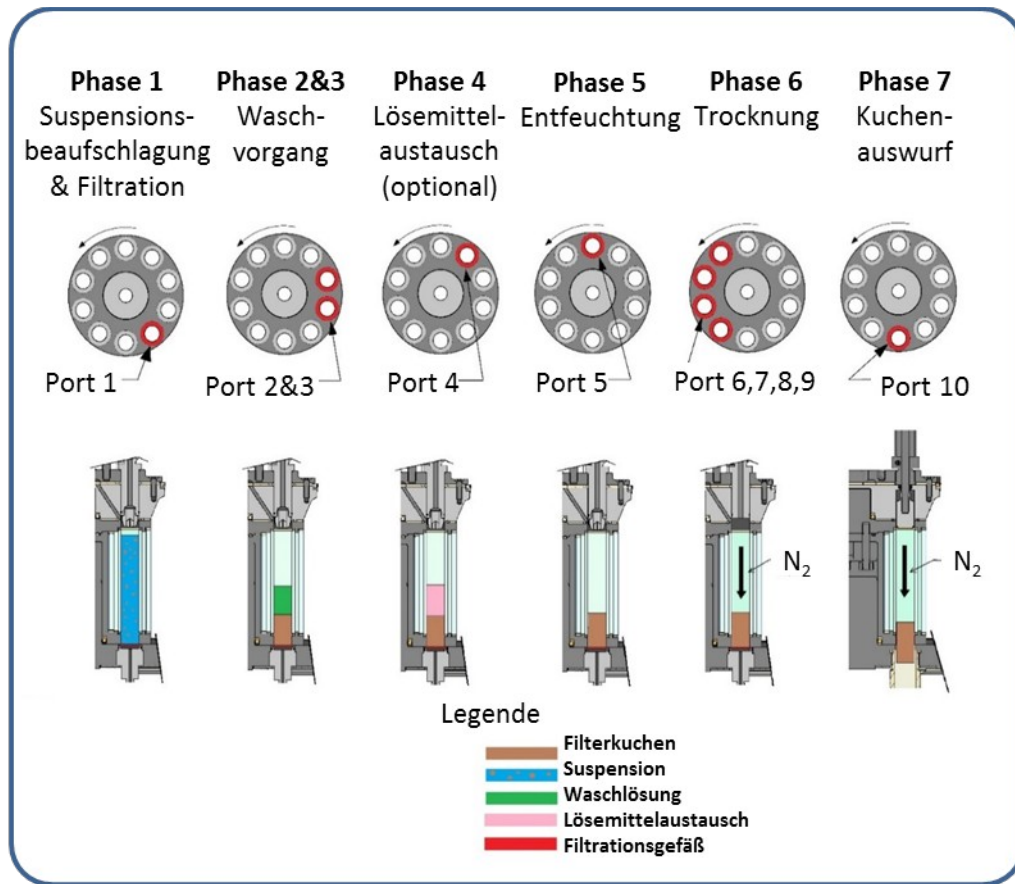


Bild 15: Funktionsprinzip des Filtrations/ Trocknungs-Karussells. Grafik freundlicherweise zur Verfügung gestellt von **Alconbury Weston Ltd.**

Ein modernes Kamerasystem detektiert dabei sowohl Flüssigkeitsstand, als auch anschließend die Filterkuchenhöhe, wodurch die Filtration zum richtigen Zeitpunkt unterbrochen werden kann, um einen Filterkuchenbruch zu vermeiden. Das Karussell stellt dann automatisch die benötigte Menge an Waschlösung für jedes gefüllte Filtrationsgefäß anhand des Filterkuchenvolumens ein. Die anschließende Beaufschlagung erfolgt danach über eine automatisierte Sprühdüse, welche Veränderungen auf der Filterkuchenoberfläche vermeiden soll. Somit kann der ganze Filtrationsvorgang komplett standardisiert werden, um effektiv verschiedene Filtermaterialien oder produktspezifische Filtrationsstrategien miteinander zu vergleichen. Das System benötigt dabei keine mechanische Durchmischung, wodurch eine schonende Behandlung des kristallinen Materials erreicht wird.

Der Prozess kann auch initial einmalig optimiert werden; anschließend übernimmt das Kamerasystem die Steuerung des Filtrationsablaufes. Dadurch kann eine gleichbleibend hohe Reinheit, Ausbeute sowie Konstanz der Produktqualität bei gleichzeitig geringem Waschlösungsbedarf erzielt werden. Ein Vorteil des Systems besteht darin, dass von den ersten Vortests über die Optimierung bis zur eigentlichen Produktion alles in einem Apparat durchgeführt wird. Durch die Nutzung der Kameraüberwachung bzw. der bildbasierten Steuerung kann die Optimierung der Filtration sehr effektiv über, zum Beispiel, intelligente Bildauswertungsalgorithmen erfolgen, ohne direkt am System zu arbeiten. Insbesondere bei pharmazeutischen Substanzen mit hohem Risikopotential stellt dies einen großen Vorteil dar.

Ausblick

Auch wenn auf der diesjährigen Achema unter anderem ein Zuwachs bei den großen pharmazeutischen Ausstellern zu verzeichnen war, wurden die innovativsten Konzepte von den Universitäten, wissenschaftlichen Instituten und den kleineren Unternehmen demonstriert, welche sich offen und kommunikativ zeigten. Einzig **Sulzer** als Großkonzern war hier die Ausnahme von der Regel. Das heißt nicht, dass andere Unternehmen keine internen Innovationen hervorbringen oder Forschung und Entwicklung betreiben. Es zeigt jedoch eine gewisse Verunsicherung der Konzerne, bedingt durch mehr und stärker werdende Konkurrenz.

Dabei besteht Forschungsbedarf im Bereich der Kristallisation. Energieeinsparung, CO₂-Ausstoß, Produktqualität und GMP-Zertifizierung sind Themen, die unter anderem durch dieses thermische Trennverfahren beeinflusst werden. Eine stärkere Kommunikation zwischen Industrie und Wissenschaft würde hier zu einem schnelleren Fortschritt führen.

Auch hat sich gezeigt, dass viele hehre Ziele von „Industrie 4.0“ noch in den Kinderschuhen stecken. Die Vernetzung von Apparaten und Messsystemen ist nur ein Beispiel, obwohl, wie beschrieben, die benötigte Messtechnik vorhanden ist. **Endress+Hauser** ist hier der Vorreiter und baut in dieser Richtung die

Technik aus. Ob und wann diese Möglichkeit in der Industrie Anwendung findet, wird sich bis zur nächsten Achema zeigen.

Interessanterweise, gibt es in einem so intensiv beforschten Verfahren wie der Kristallisation immer noch Prozessinnovationen. Speziell die Konzepte zur kontinuierlichen Fahrweise zeigen gute Ansätze, deren industrielle Anwendung sicherlich spannend ausfällt.

Es bleibt insgesamt ein sehr positiver Blick auf die Achema und die ausstellenden Firmen, welche mit viel Technik, Kompetenz und Unterhaltung vertreten waren. Eine sehr gute Organisation und sehr engagierte Mitarbeiter an den einzelnen Ständen, denen die Unternehmen dankbar sein sollten, machten die Ausstellung zu dem großen Erfolg, der sie geworden ist.

Quellen

- [1] D. Pertig, R. Buchfink, S. Petersen, T. Stelzer, J. Ulrich, Inline Analyzing of Industrial crystallization Processes by an Innovative Ultrasonic Probe Technique, *Chem Eng Technol*, 34 (4), pp. 639-646, 2011.
- [2] C. Starbuck, A. Spartalis, L. Wai, J. Wang, P. Fernandez, C. M. Lindemann, G. X. Zhou, Z. Ge, Process Optimization of a Complex Pharmaceutical Polymorphic System via In Situ Raman Spectroscopy, *Cryst Growth Des*, 2 (6), 515-522, 2002.
- [3] J. A. Falcon, K. A. Berglund, Monitoring of Antisolvent Addition Crystallization with Raman Spectroscopy, *Cryst Growth Des*, 3 (6), 947-952, 2003.
- [4] F. Wang, J. A. Wachter, F. J. Antosz, K. A. Berglund, An Investigation of Solvent-Mediated Polymorphic Transformation of Progesterone Using in Situ Raman Spectroscopy, *Org Process Res Dev*, 4, 391-395, 2000.
- [5] K. Punčochová, B. Vukosavljevic, J. Hanuš, J. Beránek, M. Windbergs, F. Štěpánek, Non-invasive insight into the release mechanisms of a poorly soluble drug from amorphous solid dispersions by confocal Raman microscopy, *Eur J Pharm Biopharm*, 101, 119-125, 2016.
- [6] C. Pudack, Mehr Geschmack durch Gefrierkonzentration, *Sulzer Technical Review*, 02/2017.

- [7] M. Stepanski, S. Dette, C. Pudack, Innovative Melt Crystallization Technology for High-Purity Applications, Sponsored Symposium, *ISIC 20*, Dublin, September 3-6, 2017.
- [8] D. Mignard, L. Amin, X.-W. Ni, Population balance modelling of droplets in an oscillatory baffled reactor - Using direct measurements of breakage rate constants, *J Chem Technol Biotechnol*, 8, pp. 364-369, 2003.