

---

# 1 Einleitung

Als eine der ältesten Operationen der Verfahrenstechnik spielt die Kristallisation auch heute noch eine wichtige Rolle in zahlreichen Prozessen, insbesondere bei Trennungs- und Reinigungsverfahren. Die treibende Kraft ist dabei immer eine Übersättigung, welche dazu führt, dass Substanzen aus einer Lösung oder Schmelze in den kristallinen Zustand übergehen. Die Übersättigung kann dabei auf unterschiedliche Weisen erzeugt werden, bspw. durch das Abkühlen oder Verdampfen einer Lösung, oder die Zugabe von Antisolvent. Ob in der Lebensmittelindustrie zur Produktion von Salz oder Zucker im Maßstab von vielen Tausend Tonnen pro Jahr, in der Baustoffindustrie zur Herstellung von Gipskristallen oder in der pharmazeutischen Industrie während der Synthese von einigen wenigen Gramm eines Wirkstoffs (*Active Pharmaceutical Ingredient*, API) - die Kristallisation ist oft ein zentrales Mittel zur Trennung und Aufreinigung von Substanzen [Beckmann, 2013]. Die Qualität der produzierten Kristalle kann anhand verschiedener Kriterien beurteilt werden. Zu diesen zählen die mittlere Kristallgröße, die Kristallgrößenverteilung (engl. *Crystal Size Distribution*, CSD) sowie die Reinheit, für die in den meisten Produktionsprozessen bestimmte Vorgaben gelten. Zusätzlich können weitere Aspekte wie die gezielte Herstellung bestimmter Polymorphe oder Kristallformen im Vordergrund stehen. Insbesondere in der pharmazeutischen Industrie werden häufig hohe Anforderungen an die Produktqualität gestellt. Denn diese hat dabei nicht nur einen großen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit im späteren Medikament und damit dessen Wirksamkeit, sondern auch auf die Effektivität von Prozessschritten später im Herstellungsverfahren [Nagy et al., 2013].

Eine geeignete Prozessführung kann im Sinne von *Quality-by-Design* bzw. *Quality-by-Control* dazu beitragen, präzise die geforderte Kristallqualität zu erreichen. In der Vergangenheit wurden die meisten Prozessführungsstrategien basierend auf empirischen Versuchen etabliert. Prozessgrößen werden hierbei oft entlang eines vorgegebenen, statischen Profils gesteuert. Beispielsweise kann mit einer fixen Rate die Temperatur abgekühlt oder Antisolvent zugegeben werden. Ein tieferes Verständnis der Vorgänge im Prozess ist und auch deren Modellierung sind dabei nicht vonnöten. Ein großer Nachteil dieser **modellfreien Prozessführungen** ist es, dass derartige Ansätze nicht dynamisch auf Störungen reagieren können. Treten z.B. Schwankungen der Eduktqualität in Batch-Prozessen auf, kann eine gleichbleibende Qualität der Kristalle von Batch zu Batch unter Umständen nicht gewährleistet werden. Auch eine Optimierung des Prozesses ist nur durch weitere empirische Versuche möglich. Ein weiterer Nachteil ist, dass sich die so erstellten Abläufe zur Prozessführung meist nicht auf andere Stoffsysteme oder Prozesse übertragen lassen.

Um dem entgegenzuwirken wurden fortgeschrittene, meist **modellbasierte Prozessführungen** entwickelt. Das namensgebende Modell besteht normalerweise aus wissensbasierten Gleichungssystemen, die den Prozess beschreiben. Dadurch können dessen zukünftiges Verhalten vorhergesagt und Prozessvariablen proaktiv angepasst werden. Mehrere Faktoren haben derartige Ansätze in den letzten Jahrzehnten vorangetrieben bzw. überhaupt ermöglicht: Zum einen gab es große Fortschritte hinsichtlich des benötigten, theoretischen Grundwissens zur Modellierung von Kristallisationsvorgängen. Zum anderen ist erst mit der Entwicklung geeigneter Online-Analytik

seit den 1990er Jahren überhaupt eine aussagekräftige Messung verschiedener Qualitäten der kristallinen Phase möglich, welche die Grundlage jeder Modellierung darstellt. Und schließlich stellt eine fortgeschrittene, modellbasierte Prozessführung einen erheblichen Rechenaufwand dar, der erst durch Fortschritte in der modernen Computerhardware bewältigt werden kann [Nagy und Braatz, 2012]. Ein großer Vorteil der modellbasierten Prozessführung ist die dynamische Reaktion auf Störeinflüsse, durch die eine konstantere Produktqualität gewährleistet werden kann. Ein genaues Modell bietet zudem die Möglichkeit, optimale Prozessparameter herauszufinden und diese immer präzise einzustellen. Allerdings ist das Erstellen eines Modells zur akkuraten Beschreibung einer Kristallisation ein komplexes und zeitaufwändiges Unterfangen. Neben der experimentellen Bestimmung von kinetischen Parametern muss untersucht werden, welche Effekte wie Nukleation, Wachstum, Agglomeration, Zerstörung von Kristallen durch Rührwerke, etc. signifikante Auswirkungen auf die Kristallqualität haben. Zusätzlich muss das resultierende, meist auf einem Differentialgleichungssystem basierende Modell während der Prozessführung schnell gelöst werden, was einen hohen Rechenaufwand darstellt.

Als Alternative wurden deshalb **datengetriebene Modelle**, wie z.B. künstliche neuronale Netze (ANN), vorgeschlagen. Diese werden bereits in anderen Branchen kommerziell mit großem Erfolg eingesetzt, bspw. bei der Spracherkennung, automatischer Bilderkennung oder Wortvorschlägen auf dem Smartphone. Aber auch die Modellierung von Kristallisationen wurde bereits von einigen Autoren beschrieben, unter anderem bei der Herstellung von Zucker [Velásco-Mejía et al., 2016, Zheng und Wu, 2022, Damour et al., 2010]. Datengetriebene Modelle können durch *Machine Learning* Zusammenhänge direkt aus Prozessdaten extrahieren und generalisieren. Dadurch entfällt die aufwändige Beschreibung und Parametrisierung eines wissenschaftlichen Modells. Außerdem können speziell ANN theoretisch jede Funktion mit beliebiger Genauigkeit abbilden - vorausgesetzt es stehen geeignete Daten als Grundlage zur Verfügung [Hornik et al., 1989]. Zusätzlich müssen während der Prozessführung keine Differentialgleichungen mehr gelöst werden, denn ANN und ähnliche Modelle berechnen Ausgabewerte sehr schnell und mit geringem Rechenaufwand.

Eine Limitierung von Methoden des *Machine Learning* ist, dass diese nur innerhalb des Parameterraums in dem sie trainiert wurden gültige Vorhersagen des Prozessverhaltens machen können. Ähnlich der beschriebenen, modellfreien Ansätze ist es also in den meisten Fällen nicht möglich, dass ein für einen bestimmten Prozess ausgelegtes ANN in einer Prozessführung eines anderen Prozesses verwendet werden kann. Bei einer Änderung von Prozessparametern, Produksubstanz oder des Kristallisators (z.B. bei einem Scale-Up) ist es dementsprechend fast immer nötig, ein neues ANN zu trainieren. Ein weiterer Nachteil ist es, dass die Modellgüte von ANN und ähnlichen Modellen stark von der verfügbaren Datenmenge und -qualität sowie von zahlreichen sog. Hyperparametern abhängt, die den Trainingsvorgang beeinflussen. Zuletzt gehören auch die zum Erstellen von ANN nötigen Kenntnisse nicht zu den klassischen Ingenieursdisziplinen, sondern gehören zur IT. Entsprechend kann hier der Mangel an interdisziplinärem Wissen ein Hinderungsgrund für die Anwendung von ANN als Prozessmodell sein.

---

Das Ziel dieser Arbeit war es deshalb, eine Methode zu entwickeln, mit der ein Anwender möglichst einfach und flexibel eine einsatzbereite Prozessführung basierend auf einem datengetriebenen Modell erstellen kann. Dadurch sollten die Vorteile der modellbasierten Ansätze genutzt, gleichzeitig aber auch Nachteile von datengetriebenen Modellen verringert werden. Als Prozessführung kommt dabei eine *Model Predictive Control* (MPC) zum Einsatz, mit der eine robuste und optimale Regelung in zahlreichen Anwendungen demonstriert werden konnte [Mesbah et al., 2010, Sen et al., 2014]. Gleichzeitig wurde das dabei normalerweise verwendete, wissensbasierte Prozessmodell durch ein ANN ersetzt. Dadurch entfallen die aufwändige Modellerstellung und der hohe Rechenaufwand während der Prozessführung. Um die Abhängigkeit des ANN von der verfügbaren Datenmenge und -qualität zu adressieren, wurden in dieser Arbeit zwei Szenarien betrachtet und implementiert, um sowohl bei großen als auch bei zu kleinen Datenmengen Abhilfe zu schaffen. Durch einen hohen Grad an Automatisierung hinsichtlich der Optimierung von Hyperparametern und anderen Einstellungen sollte es dem Anwender möglichst einfach gemacht werden, auch ohne eingehende Kenntnisse hinsichtlich *Machine Learning* erfolgreich ANN trainieren zu können. Gleichzeitig sollte das Problem der mangelnden Übertragbarkeit von ANN auf andere Prozesse umgangen werden, indem die Erstellung neuer, datengetriebener MPC stark vereinfacht wird und somit die Notwendigkeit von Übertragungen entfällt. Diese Arbeit beinhaltet dazu drei grundsätzliche Schritte:

1. Zunächst wurde die Methode zur Erstellung datengetriebener MPC-Controller entwickelt. Dies beinhaltet sowohl die Betrachtung der notwendigen Voraussetzungen, die Entwicklung entsprechender Software-Bestandteile sowie eine Beschreibung der entsprechenden Vorgehensweisen durch den Anwender. Die Methode umfasst dabei die Generierung von experimentellen Trainingsdaten, Verdichtung und Verarbeitung von vorhandenen Prozessdaten, das Design und Training von ANN sowie die Bereitstellung einer einsatzbereiten MPC basierend auf dem trainierten ANN (NN-MPC).
2. Anschließend wurden zahlreiche Parameter sowie für das Training der ANN relevante Hyperparameter untersucht bzw. mithilfe der entwickelten Software variiert, um basierend auf Daten aus Kühlungskristallisationen im Labormaßstab geeignete Einstellungen zu finden. Diese Standardwerte sollten als Ausgangspunkte dienen, von denen ein Anwender automatisiert Parameter variieren und so zu optimalen ANN kommen kann.
3. Zuletzt sollte die Methode validiert werden. Dazu wurden in einer Fallstudie zwei Modellprozesse betrachtet: Die Batch-Kühlungskristallisationen von Adipinsäure (AS) sowie Kaliumdihydrogenphosphat (KDP) aus wässriger Lösung im Labormaßstab. Für beide Fälle wurde die gesamte Methode durchgespielt, um am Ende die Effektivität der kreierten NN-MPC anhand der erreichten Kristallqualität zu beurteilen.



---

## 2 Stand des Wissens

Die Grundlage der entwickelten Methode und damit auch dieser Arbeit bilden drei unterschiedlichen Themenkomplexe, zu denen die Abschnitte dieses Kapitels den aktuellen Stand des Wissens darstellen: Als erstes wird in Abs. 2.1 die Kristallisation betrachtet, welche einen komplexen und bis heute nicht vollständig verstandenen Vorgang darstellt. Trotzdem ist eine akurate Modellierung für fortgeschrittene Methoden der Prozessführung essentiell. Entsprechend werden in Abs. 2.2 sowohl herkömmliche wissensbasierte, als auch datengetriebene Ansätze vorgestellt. Zuletzt werden in Abs. 2.3 die unterschiedlichen Strategien zur Prozessführung von Kristallisationen betrachtet.

### 2.1 Grundlagen der Kristallisation

Ein Kristall ist allgemein definiert als eine regelmäßige, sich wiederholende Anordnung von Atomen, Ionen oder Molekülen, in sog. Elementarzellen. Auf molekularer Ebene unterscheiden sich kristalline Feststoffe dadurch sowohl von Flüssigkeiten und Gasen, als auch von amorphen Feststoffen durch ihre Ordnung. Ein zusätzlicher Unterschied ist, dass Kristalle oft nicht anisotrop sind, sondern ihre mechanischen, elektromagnetischen und optischen Eigenschaften richtungsabhängig sind. Innerhalb des Kristalls sind die einzelnen Elemente in einem Gitter angeordnet. Je nachdem, wie die Achsen dieses Gitters zueinander ausgerichtet sind, kann zwischen sieben grundlegenden Kristallsystemen unterschieden werden: Kubisch, tetragonal, monoklin, triklin, orthorombisch, trigonal und hexagonal (vgl. Abb. 1). Darüber hinaus können die Moleküle auf den Achsen des Gitters unterschiedlich verteilt sein. Damit lassen sich die sieben Kristallsysteme in 14 sog. Bravais-Gitter aufteilen [Mullin, 2001, S. 1ff]. Substanzen, welche mehrere unterschiedliche Kristallsysteme ausbilden können, werden als polymorph bezeichnet. Ein prominentes Beispiel dafür ist der Wirkstoff Ritonavir, welcher 1996 als Medikament gegen HIV auf den Markt kam. Neben dem Verkauften trat bald ein zweiter, bis dahin unbekannter Polymorph mit deutlich schlechterer Löslichkeit und damit Bioverfügbarkeit auf [Chemburkar et al., 2000].

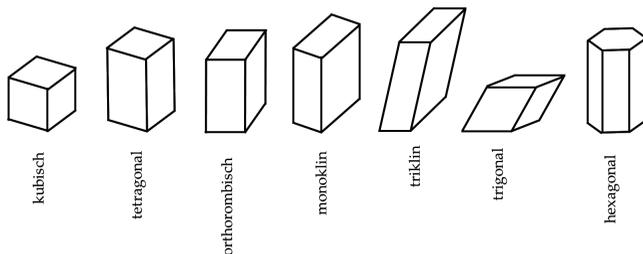


Abbildung 1: **Die sieben Kristallsysteme.** Nach [Mullin, 2001, S. 12]