

<https://doi.org/10.15255/KUI.2023.001>

KUI-39/2023

Izvorni znanstveni rad

Prispjelo 13. siječnja 2023.

Prihvaćeno 13. travnja 2023.

Proračun optimalnog temperaturnog profila hlađenja šaržnog kristalizatora

J. Sacher,* M. Sejdić, M. Gavran, N. Bolfi Ž. Ujević Andrijić

Ovo djelo je dano na korištenje pod
Creative Commons Attribution 4.0
International LicenseSveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Trg Marka Marulića 19,
10 000 Zagreb

Sažetak

Cilj rada bio je izraditi računalni program koji služi za proračun optimalnog temperaturnog profila hlađenja šaržnog kristalizatora. Kao modelni sustav za istraživanje procesa uzet je kalijev nitrat otopljen u vodi. Za izradu matematičkog modela procesa primijenjene su populacijske bilance, odnosno njihova momentna transformacija. Za dobivanje optimalnog temperaturnog profila primijenjena je diskretizacija temperaturnog profila uz globalni algoritam optimizacije. Za provođenje optimizacije primijenjen je genetički algoritam, dok je sustav običnih diferencijalnih jednačbi rješavan metodom Runge-Kutta 4,5. Funkcija cilja bila je minimiziranje omjera trećeg momenta sekundarnom nukleacijom nastalih kristala i trećeg momenta kristala cjepiva na kraju procesa. U radu je najprije ispitan utjecaj uvjeta zaustavljanja genetičkog algoritma na vrijeme proračuna i vrijednost funkcije. Nakon što je određen optimalni uvjet zaustavljanja, ispitan je utjecaj broja točaka diskretizacije temperaturnog profila na iznos funkcije cilja i potrebno vrijeme proračuna. Ustanovljeno je da je optimalni uvjet za zaustavljanje proračuna kad petnaest članova generacije imaju funkcije cilja koje se ne razlikuju više od tolerancije. Ustanovljeno je da se optimalno rješenje dobiva podjelom temperaturnog profila na osam dijelova. Da bi se ispitala ponovljivost proračuna za optimalne uvjete, proračun je ponavljan devet puta. Optimalni temperaturni profil uspoređen je s linearnim hlađenjem istog trajanja. Rezultati simulacijskih eksperimenata ukazuju na znatno poboljšanje procesa primjenom optimalnog temperaturnog profila naspram linearnog.

Ključne riječi

Kristalizacija, model momenata, optimizacija, genetički algoritam

1. Uvod

Kristalizacija iz otopine je proces separacije tvari koji se temelji na različitoj topljivosti tvari u određenom otapalu pri određenoj temperaturi. Osim kao proces separacije, ujedno služi i za pročišćavanje tvari.¹ Primjenjuje se u svim granama kemijske industrije, a naročito u farmaceutskoj industriji i industriji finih kemikalija. Proizvodi koji se dobivaju kristalizacijom u velikim količinama najčešće se proizvode u velikim kontinuiranim kristalizatorima, dok farmaceutska industrija i industrija finih kemikalija uglavnom primjenjuju šaržne procese volumena do nekoliko desetaka kubnih metara.² Kristalizacija iz otopine može se provoditi na više načina, primjerice hlađenjem, dodatkom antiotapala, reakcijom (precipitacijom) ili isparavanjem otapala. Kristalizacija antiotapalom je tehnika kojom se tvar kristalizira iz otapala u kojemu ima visoku topljivost dodatkom otapala u kojemu ima nisku topljivost (uz uvjet da otapala moraju biti međusobno mješljiva).³ U farmaceutskoj i industriji finih kemikalija najčešće se primjenjuje kristalizacija hlađenjem ili antiotapalom zbog jednostavne provedbe, ali i mogućnosti kontrole nad procesom. Kristalizacija isparavanjem otapala nije pogodna za termolabilne tvari, također, otparavanjem otapala dolazi do koncentriranja otopine, a time i nečistoća koje se neizbježno ugrađuju u kristalnu strukturu i smanjuju čistoću proizvoda. Sličan fenomen može se dogoditi i u slučaju dodavanja antiotapala. Raspodjela veličina kristala, njihov oblik i čistoća najvažniji su parametri koji određuju zadovoljava li proizvod definiranu kvalitetu.⁴ Nakon šaržne kristalizacije potrebno je separira-

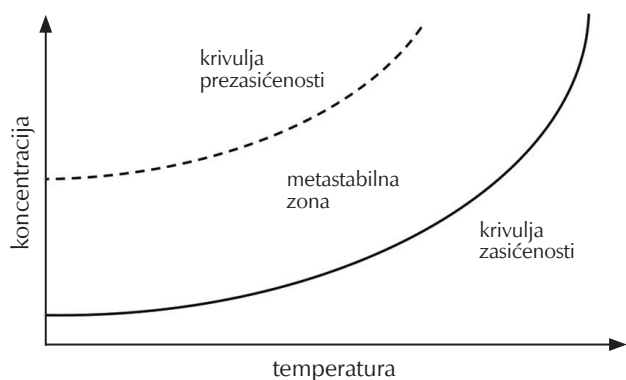
ti kristale od matične otopine, što se najčešće postiže filtracijom. Osim separacije, često je potrebno provesti cijeli niz jediničnih operacija da bi se dobio konačni proizvod. Primjerice, nakon kristalizacije obično slijede procesi sušenja, mljevenja ili mikronizacije, granuliranja, oblaganja i tabletiranja.⁵ Da bi proces mljevenja ili mikronizacije bio uspješan, potrebno je dobiti što uniformnije čestice. Ako kristali nastali u procesu kristalizacije imaju velik udio sitnih kristala (najčešće nastalih intenzivnom sekundarnom nukleacijom), to će negativno utjecati na proces filtracije, a uz to mogu nastati aglomerati i agregati koji nisu poželjni u konačnom proizvodu.⁶ Proces sekundarne nukleacije načelno je nepoželjan, jer doprinosi stohastici procesa te uzrokuje širu raspodjelu veličina čestica.

1.1. Postupak provođenja šaržne kristalizacije iz otopine

Ako promotrimo fazni dijagram topljivosti tvari u otapalu, možemo uočiti nekoliko područja.

Krivulja zasićenosti definira koliko je tvari otopljeno pri određenoj temperaturi (uz pretpostavku stalnog tlaka). Desno od krivulje zasićenosti otopina je nezasićena, odnosno u takvim otopinama moguće je otopiti još tvari. Lijevo od krivulje zasićenosti otopina je prezasićena. Područje prezasićenosti može se još podijeliti na metastabilno i nestabilno područje. U metastabilnom području (metastabilnoj zoni) neće doći do spontanog stvaranja kristala, ali će doći do rasta kristala koji su se već prethodno nalazili u otopini. Prelaskom granice taloženja (krivulje prezasićenosti) ulazi se u nestabilno područje u kojem dolazi do primarne nukleacije odnosno nastanka novih kristala. Uvijek se nastoji

* Autor za dopisivanje: Josip Sacher, mag. ing. cheming.
e-pošta: jsacher@fkit.unizg.hr



Slika 1 – Fazni dijagram i karakteristična područja
Fig. 1 – Phase diagram and characteristic regions

izbjeci prelazak granice taloženja, jer se primarna nukleacija smatra nepoželjnom u procesu kristalizacije. Prelaskom granice taloženja nastaje velik broj sitnih kristala koji imaju tendenciju adsorpcije nečistoća i inkluzije otapala u svoju kristalnu strukturu.⁷ Prezasićenost se može izraziti na nekoliko načina. Najjednostavniji način izražavanja je apsolutna prezasićenost koja se računa kao razlika između trenutne koncentracije i ravnotežne koncentracije pri istoj temperaturi (jedn. (1)).

$$\Delta c = c - c_s(T) \quad (1)$$

Pri tome je c koncentracija otopine, c_s koncentracija zasićenja, a T temperatura otopine.

Drugi način izražavanja prezasićenosti je relativna prezasićenost, S , koja odgovara apsolutnoj prezasićenosti podijeljenom s ravnotežnom koncentracijom pri istoj temperaturi (jedn. (2)).

$$S = \frac{c - c_s(T)}{c_s(T)} \quad (2)$$

Pri kristalizaciji hlađenjem proces se često vodi održavanjem relativno male prezasićenosti otopine uz dodatak cjepiva. Na taj način nastoji se smanjiti sekundarna nukleacija odnosno voditi proces u smjeru rasta kristala cjepiva.

1.2. Važnost dodavanja cjepiva tijekom procesa kristalizacije hlađenjem

Hlađenjem prezasićene otopine i prelaskom granice taloženja dolazi do spontane (primarne) nukleacije. Primarna nukleacija je stohastičan proces koji znatno ovisi o vanjskim faktorima, zbog čega ju je teško istraživati u laboratorijskim uvjetima.⁸ Da bi se izbjegla ta vrsta nukleacije, na početku kristalizacije dodaje se manja količina kristala (cjepiva) koji mogu rasti tijekom procesa. Na taj način dolazi do stabilizacije procesa i konačnih svojstava proizvoda jer postoji jasno definirana površina kristala koja može rasti tijekom procesa.⁹ Valja napomenuti da kristali ne moraju nužno rasti tijekom procesa, već mogu služiti kao centri sekundarne

nukleacije.¹⁰ To je važno kad se nastoje dobiti kristali manjih dimenzija (primjerice za respiratorne lijekove).¹¹

Raspodjela veličina kristala može se opisati pomoću različitih funkcija raspodjele. Najčešće se primjenjuju logaritamski normalna i normalna distribucija. Brojčana raspodjela češće odgovara logaritamski normalnoj distribuciji, međutim, ako se kao cjepivo upotrebljava frakcija kristala dobivenih prosijavanjem, onda se brojčana raspodjela može aproksimirati normalnom distribucijom.¹²

1.3. Metode vođenja kristalizacije

Metode vođenja kristalizacije mogu se podijeliti u dvije kategorije. Prva kategorija obuhvaća metode koje ne zahtijevaju poznavanje modela procesa, dok druga kategorija obuhvaća metode koje su temeljene na modelu procesa. Osnovni problem pri vođenju kristalizacije je visoka cijena kontinuiranog mjerenja svojstava proizvoda tijekom procesa. Primjerice, ako se procesom želi postići željena raspodjela veličina kristala, onda tijekom odvijanja procesa treba imati informaciju o raspodjeli da bi se proces vodio u željenom smjeru. Analiza raspodjele veličina čestica radi se *off-line* nakon što je završen postupak kristalizacije. Zbog toga vrijednosti parametara nisu dostupne tijekom trajanja postupka i ne mogu se primjenjivati pri vođenju procesa.

Razvoj procesnih analitičkih tehnologija omogućio je aproksimaciju teško mjerljivih veličina u procesu i time omogućio primjenu metoda vođenja povratnom spregom.¹³ Procesne analitičke tehnologije omogućile su niz metoda za vođenje kristalizacije za koje nije potreban model procesa. Mjerenje koncentracije, odnosno prezasićenosti otopine u realnom vremenu omogućilo je vođenje procesa povratnom vezom, a najčešća metoda koja se primjenjuje je vođenje pri konstantnoj prezasićenosti otopine.¹⁴ Na taj način proces se održava u području metastabilne zone da bi se minimizirala nukleacija, odnosno postigao rast kristala. Razvojem uređaja za praćenje veličine čestica (FBRM, *in-situ* mikroskopija), razvijene su metode vođenja koje se temelje na održavanju stalnog broja kristala u sustavu. Metoda koja je najčešće u primjeni je izravna kontrola nukleacije¹⁵⁻¹⁷ koja pokreće ciklus grijanja kad dođe do prekomjernog povećanja broja kristala, odnosno ciklus hlađenja kad dođe do pada broja kristala ispod granične vrijednosti. Ako je broj kristala u sustavu isti, prezasićenost otopine se u tom slučaju troši isključivo na rast kristala. Osim metoda vođenja po konstantnoj prezasićenosti otopine i direktnog vođenja nukleacije razvijene su i metode koje su njihova kombinacija.¹⁸ Iako su te metode vođenja univerzalne i relativno jednostavne za primjenu, nije prikladno uspoređivati ih s metodama temeljenim na modelu procesa.¹⁹

Razvoj modela kristalizacije zahtijeva dosta vremena, ali kao rezultat daje model kojim je moguće simulirati eksperimente umjesto njihova provođenja u laboratoriju. Takvim modelom moguće je definirati uvjete vođenja koji će dati poželjna svojstva proizvoda. Glavni problem pri modeliranju kristalizacije je u tome što model procesa koji vrijedi na laboratorijskom kristalizatoru nije nužno adekvatan za industrijski kristalizator. Zbog toga se eksperimenti često provode u pilot-postrojenjima da bi se ostvarili uvjeti približno onima u industrijskim kristalizatorima.

1.3.1. Vođenje po optimalnom temperaturnom profilu

Ako je model procesa kristalizacije poznat, moguće je simulirati eksperimente da bi se ispitao utjecaj procesnih parametara na svojstva proizvoda (kristala).²⁰ Model kristalizacije najčešće se definira primjenom populacijskih bilanci, a kao rezultat proračuna dobiva se raspodjela veličina kristala tijekom procesa za određeni temperaturni profil hlađenja.²¹ Alternativno, provodi se momentna transformacija populacijske bilance i dobivaju se momenti raspodjele u vremenu. Pri tome se ispituje više različitih profila hlađenja, a primjenom optimizacije moguće je pronaći optimalni temperaturni profil za postizanje određenog svojstva proizvoda.²² Kad je takav temperaturni profil određen, primjenjuje se izravno za vođenje procesa.²³

1.4. Raspodjela veličina kristala i momenti raspodjele

U slučajevima simuliranja kristalizacijskih procesa najčešće se primjenjuje brojčana gustoća raspodjele veličina kristala, $n(L)$. Ta raspodjela daje informaciju koliko se kristala nalazi u određenom veličinskom razredu karakteristične dimenzije po jedinici volumena. Iz nje se mogu izračunati ukupni broj kristala (N_T), ukupna površina kristala (A_T) i ukupna masa kristala (M_T) pomoću sljedećih jednadžbi:

$$N_T = \int_0^{\infty} n(L) dL \quad (3)$$

$$A_T = \int_0^{\infty} k_s(L) L n(L) dL \quad (4)$$

$$M_T = \rho_c \int_0^{\infty} k_v(L) L^3 n(L) dL \quad (5)$$

gdje su ρ_c gustoća kristala, L karakteristična dimenzija kristala, k_s površinski faktor oblika kristala, k_v volumni faktor oblika kristala, a n brojčana gustoća raspodjele veličina kristala.

Najčešće se pretpostavlja da faktori oblika kristala ne ovise o veličini kristala jer tada poprimaju oblik konstante. Izrazi za određivanje su sljedeći:

$$A = k_s L^2 \quad (6)$$

$$V = k_v L^3 \quad (7)$$

gdje je A površina jednog kristala, a V volumen jednog kristala.

Općenito, momenti funkcije gustoće raspodjele mogu se izraziti jedn. (8):

$$\mu_i = \int_0^{\infty} n(L, t) L^i(t) dL, \quad i = 0, 1, 2, 3 \quad (8)$$

gdje je μ_i i -ti moment raspodjele.

Ako je $i = 0$, to nazivamo nultim momentom gustoće raspodjele i njegov fizikalni smisao je ukupan broj kristala po jedinici volumena. Prvi moment odgovara ukupnoj duljini

kristala, drugi i treći moment proporcionalni su ukupnoj površini i ukupnom volumenu kristala. Drugi i treći moment povezani su s površinom i volumenom pomoću faktora oblika kristala, kako je navedeno u jednadžbama.

2. Simulacijsko istraživanje kristalizacije kalijeva nitrata otopljenog u vodi

U simulaciji se primjenjuju jedinice SI sustava, a određene veličine nisu vezane uz volumen kristalizatora, već su izražene po prostornoj jedinici. Takav pristup simulaciji može se uzeti u obzir kad se zanemaruje akumulacija topline, odnosno kad je proces spor i kad sustav za hlađenje može postići zadani temperaturni profil u vremenu. Može se smatrati da to vrijedi za laboratorijske kristalizatore. Tad model procesa čini samo bilanca tvari za otopinu, odnosno populacijska bilanca za kristale. U slučajevima kad je potrebno uzeti u obzir bilancu topline (određeni volumen kristalizatora i sustav hlađenja), optimalna temperaturna trajektorija računa se za plašt, a ne za sadržaj kristalizatora.²⁴ Takav pristup osigurava lakši prijenos proračuna na industrijski sustav vođenja, jer se šaržni procesi često vode zadavanjem željene temperature plašta.

2.1. Model procesa

U tablici je dan pregled konstanti i parametara uzetih u provedbi simulacija. Kao modelni sustav odabran je kalijev nitrat otopljen u vodi zbog toga što je njegova kinetika poznata.^{25,26}

Tablica 1 – Fizikalni i kinetički podaci za kristalizaciju kalijeva nitrata u vodi²⁷

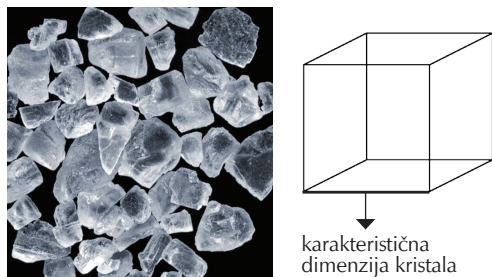
Table 1 – Physical and kinetic data for potassium nitrate crystallisation in water²⁷

Parametar	Opis	Iznos	Mjerna jedinica
b	Eksponent brzine nukleacije	1,78	–
k_b	Konstanta brzine nukleacije	$4,64 \cdot 10^{11}$	čestica $m^{-3} s^{-1}$
g	Eksponent brzine rasta kristala	1,32	–
k_g	Konstanta brzine rasta kristala	$1,1612 \cdot 10^{-4}$	$m s^{-1}$
ρ_c	Gustoća kristala	2110	$kg m^{-3}$
k_v	Volumni faktor oblika	1	–

Ravnotežna koncentracija dana je jedn. (9), a mjerna jedinica izražena u g $KNO_3/g H_2O$.

$$c_s = 0,1286 + 0,00588T + 0,0001721T^2 \quad (9)$$

Pretpostavlja se da su kristali kalijeva nitrata kubične morfologije zbog čega im volumni faktor oblika iznosi jedan. To se može pretpostaviti jer pri atmosferskim uvjetima iz vodenih otopina kristalizira beta polimorf kalijeva nitrata koji je ortorompske kristalne strukture i može imati kubičnu morfologiju.²⁵ Karakteristična dimenzija kristala koja se prati je duljina stranice kocke (slika 2).



Slika 2 – Mikroskopska slika i shema kubične morfologije kristala s karakterističnom dimenzijom kristala

Fig. 2 – Microscopic image and schematic of cubic crystal morphology with characteristic crystal dimension

Kinetika kristalizacije dana je jednostavnim empirijskim izrazima za brzinu rasta kristala G (jedn. (10)), odnosno brzinu sekundarne nukleacije B (jedn. (11)), a pri čemu je prezasićenost otopine izražena kao relativna prezasićenost (jedn. (2)).

$$G = k_g S^g \quad (10)$$

$$B = k_b S^b \mu_3 \quad (11)$$

Ako se uzme u obzir pretpostavka da brzina rasta kristala ne ovisi o njihovoj veličini i da u procesu ne dolazi do aglomeracije i loma kristala, populacijska bilanca svodi se na jedn. (12) uz početne i rubne uvjete dane jedn. (13) i (14).²⁷

$$\frac{\partial n(L,t)}{\partial t} + G(t) \frac{\partial n(L,t)}{\partial L} = 0 \quad (12)$$

$$n(L,0) = n_0 \quad (13)$$

$$n(0,t) = \frac{B(t)}{G(t)} \quad (14)$$

Po svojoj prirodi populacijska bilanca je hiperbolična parcijalna diferencijalna jednačica čije rješavanje zahtijeva posebne metode specifično razvijene za sustave s česticama.^{28,29} Takve metode složene su za primjenu i zahtijevaju dugo vrijeme proračuna zbog čega se za jednostavne simulacije češće primjenjuje momentna transformacija populacijske bilance.³⁰ Na taj način dobiva se sustav običnih diferencijalnih jednačica čije rješavanje nije komplicirano i ne zahtijeva dulje vrijeme proračuna. Svaka obična diferencijalna jednačica predstavlja jedan moment raspodjele veličina kristala, a jednačice se rješavaju simultano. Najčešće se računaju nulti i prva tri momenta za kristale cjepiva i nukleacijom nastale kristale.

Momentna transformacija populacijske bilance opisana je u literaturi,³⁰ a rezultat transformacije dan je jednačicama. Ukratko će se opisati fizikalni smisao pojedinih jednačica.

Ako se uzme u obzir pretpostavka da u procesu ne dolazi do aglomeracije i loma kristala, tad je ukupan broj kristala cjepiva tijekom kristalizacije stalan, što znači da će dolaziti do rasta kristala, ali ne i do promjene njihove brojnosti. Zbog toga je nulti moment raspodjele veličina kristala cjepiva (broj kristala) konstantan, a time njegova promjena s vremenom iznosi nula (jedn. (15)).

$$\frac{d\mu_{0,s}}{dt} = 0 \quad (15)$$

Promjena iznosa momenata kristala cjepiva s vremenom dana je jedn. (16) – (18).

$$\frac{d\mu_{1,s}}{dt} = G \mu_{0,s} \quad (16)$$

$$\frac{d\mu_{2,s}}{dt} = 2G \mu_{1,s} \quad (17)$$

$$\frac{d\mu_{3,s}}{dt} = 3G \mu_{2,s} \quad (18)$$

Promjena nultog momenta raspodjele nukleacijom nastalih kristala ovisit će o brzini sekundarne nukleacije. Jednačice za momente kristala nastalih sekundarnom nukleacijom (jedn. (19) – (22)) svojim formatom su identične jednačicama za kristale cjepiva.

$$\frac{d\mu_{0,n}}{dt} = B \quad (19)$$

$$\frac{d\mu_{1,n}}{dt} = G \mu_{0,n} \quad (20)$$

$$\frac{d\mu_{2,n}}{dt} = 2G \mu_{1,n} \quad (21)$$

$$\frac{d\mu_{3,n}}{dt} = 3G \mu_{2,n} \quad (22)$$

Bilanca tvari u otopini dana je jedn. (23).

$$\frac{dc}{dt} = -3\rho_c k_v G \mu_{2,uk} \quad (23)$$

Relativna prezasićenost na početku procesa iznosi 0,01 za sve analizirane slučajeve, a iz toga se izračunaju početni uvjet za koncentraciju otopine. Navedena relativna prezasićenost otopine odabrana je proizvoljno, a smjernica pri odabiru bila je prezasićenost koja je dovoljno niska da se ne prijede granica taloženja.

Početni uvjeti za nukleacijom nastale kristale iznose nula za sve momente, jer na početku procesa ti kristali još ne postoje. Početni uvjeti za momente kristala cjepiva dobivaju se rješavanjem jedn. (8).

2.2. Proračun početnih vrijednosti momenata kristala cjepiva

Za potrebe ove simulacije uzeta je normalna distribucija brojčane gustoće raspodjele veličina kristala. Normalnu distribuciju karakteriziraju dva parametra: srednja vrijednost i standardna devijacija. Srednja vrijednost veličine kristala cjepiva je 200 μm , a standardna devijacija je 50 μm . Raspodjela je dana jedn. (24), a kako su upotrijebljene jedinice SI sustava, u jednadžbi su mikrometri preračunati u metre.

$$n_0(L) = 10^5 \frac{1}{50 \cdot 10^{-6} \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(L-200 \cdot 10^{-6})^2}{2(50 \cdot 10^{-6})^2}} \quad (24)$$

Jednadžbu množi konstanta koja iznosi 10^5 , koja je odabrana tako da ukupna masa cjepiva iznosi oko 0,5 % mase konačnog produkta. Momenti su izračunati integriranjem jedn. (24) primjenjujući trapeznu metodu, a rezultati dani u tablici 2.

Tablica 2 – Početni uvjeti za momente kristala cjepiva

Table 2 – Initial conditions for moments of the seed crystals

Moment	Iznos	Mjerna jedinica
	10^5	čestica m^{-3}
	20	m m^{-3}
	$4,2 \cdot 10^{-3}$	$\text{m}^2 \text{m}^{-3}$
	$9,5 \cdot 10^{-7}$	$\text{m}^3 \text{m}^{-3}$

2.3. Definiranje optimizacijskog zadatka

Općenito, optimizacijski algoritam traži minimum funkcije cilja (jedn. (25)) podložno ograničenjima (jedn. (26) – (28)):

$$\min f(x) \quad (25)$$

$$c_i(x) \leq 0 \quad (26)$$

$$ceq_i(x) = 0 \quad (27)$$

$$lb < x < ub \quad (28)$$

gdje je f funkcija cilja, x varijable optimizacije, c_i nelinearni uvjeti, ceq_i linearni uvjeti, a lb i ub donja i gornja granica vrijednosti varijabli optimizacije.

Cilj optimizacije je naći temperaturni profil koji će rezultirati smanjenjem udjela sitnih kristala, odnosno povećanjem udjela kristala cjepiva u ukupnom volumenu na kraju procesa. U ovom slučaju to se postiže funkcijom cilja koja je definirana jedn. (29).

$$f = \frac{\mu_{3,n}(t_{\text{konačno}})}{\mu_{3,s}(t_{\text{konačno}})} \quad (29)$$

Treći moment gustoće raspodjele veličina kristala proporcionalan je volumenu, a u slučaju kad je faktor oblika kristala jednak jedinici, onda je jednak volumenu. Na taj način traži se temperaturni profil koji će rezultirati što manjim volumenom kristala nastalih nukleacijom, odnosno što većim volumenom kristala cjepiva na kraju procesa. Tako formulirana funkcija cilja trebala bi osigurati da konačni proizvod nema velik udio sitnih kristala koji otežava obradu nakon kristalizacije.

Optimizacijski algoritam traži skup varijabli koji daje minimalnu vrijednost funkcije cilja, pritom zadovoljavajući ograničenja optimizacije. Kako je temperaturni profil kontinuirana veličina, potrebno ga je diskretizirati da bi se dobio konačni broj varijabli koji ulazi u optimizaciju. Vrijeme potrebno za optimizaciju ovisit će o broju varijabli koje se optimiraju, odnosno o broju točaka diskretizacije temperaturnog profila. Početna pretpostavka temperaturnog profila je linearno hlađenje od početne do konačne temperature u zadanom vremenu, a na prvu i zadnju točku profila u optimizaciji postavljeno je ograničenje da se ne mogu mijenjati da bi se osiguralo da proces uvijek počinje/završava sa zadanom temperaturom. S obzirom na to da optimizacijski algoritam daje diskretna rješenja temperature u vremenski razmaknutim intervalima, temperature za ostala rješenja dobivaju se linearnom interpolacijom. Kad proces dođe do konačne temperature, ona se zadržava konstantnom još 10 % vremena trajanja hlađenja da bi došlo do stabilizacije produkta i smanjenja preostale prezasićenosti.

Kinetika otapanja kristala nije poznata, pa se simulacija može provesti samo na temperaturnim profilima koji nemaju cikluse grijanja, zbog toga se uvodi prvi nelinearni uvjet ograničenja (jed. (30)) koji osigurava da je svaka iduća temperatura manja ili jednaka prethodnoj.

$$c_1 = -(T(t_i) - T(t_{i-1})) \quad (30)$$

Drugo nelinearno ograničenje (jedn. (31)) vezano je uz prezasićenost otopine na kraju procesa. Naime, filtracija se ne provodi odmah po završetku hlađenja, već smjesa određeno vrijeme stoji pri stalnoj temperaturi da bi se smanjila preostala prezasićenost otopine. Zbog toga je drugim nelinearnim ograničenjem definirana maksimalna prezasićenost otopine na kraju vremena stabilizacije.

$$c_2 = S(t_{\text{kraj}}) - 0,001 \quad (31)$$

2.4. Pregled simulacijskih eksperimenata

Optimizacija je provedena primjenom genetičkog algoritma. Genetički algoritam je heuristička metoda optimizacije koja se temelji na načelu prirodne selekcije. Sastoji se od stvaranja populacije mogućih rješenja, provjere rezultata za članove optimizacije i primjene mutacije i križanja za stvaranje nove populacije prikladnijih rješenja. Metoda se ponavlja iterativno dok se ne postigne određeni kriterij zaustavljanja optimizacije. Rezultati se provjeravaju simulacijom procesa za temperature određene optimizacijom. Konfiguracija računala bila je sljedeća: procesor 11th Gen Intel(R) Core(TM) i5-1135G7 @ 2.40GHz 2.42 GHz, 8,00

GB RAM, 64-bitni operativni sustav Windows 10. Za izradu programa upotrijebljen je programski jezik MatLab R2016a.

Sve simulacijske eksperimente činilo je dva sata procesa hlađenja i dvanaest minuta stabilizacije. Temperatura kristalizatora na početku simulacija iznosila je 40 °C, a konačna temperatura na kraju iznosila je 20 °C.

2.4.1. Uvjet zaustavljanja optimizacije

Optimizacija se može opisati kao iterativno traženje varijabli koje daju minimalnu vrijednost funkcije cilja, a proračun se zaustavlja kad je zadovoljen određeni kriterij, odnosno uvjet.^{31,32} Kao uvjet zaustavljanja proračuna uzet je broj članova generacije koji moraju imati vrijednosti funkcije cilja koje se ne razlikuju više od tolerancije. Uzeta je tolerancija od 0,0001 i sedam točaka diskretizacije temperaturnog profila. U tablici 3 naveden je popis eksperimenata s obzirom na broj članova generacije koji moraju zadovoljiti toleranciju u iznosu funkcije cilja.

Tablica 3 – Eksperimenti za određivanje uvjeta zaustavljanja

Table 3 – Experiments for determination of stopping conditions

Eksperiment	Broj članova generacije
A1	10
A2	12
A3	15
A4	20
A5	30

Genetički algoritam nudi i druge opcije zaustavljanja proračuna, primjerice, može se odrediti maksimalno vrijeme koliko optimizacija može trajati. Zbog stohastičke prirode genetičkog algoritma bolje je koristiti se uvjetima završavanja proračuna koji su vezani uz vrijednost funkcije cilja.

2.4.2. Broj točaka diskretizacije i ponovljivost proračuna

Ispitan je utjecaj broja točaka diskretizacije temperaturnog profila na vrijeme trajanja optimizacije i iznos funkcije cilja. Kao uvjet zaustavljanja uzet je optimalni broj članova generacije određen u simulacijskim eksperimentima A1 – A5. U tablici 4 dan je popis simulacijskih eksperimenata.

Nakon što je određen optimalni broj točaka diskretizacije, isti proračun ponavljan je devet puta da bi se ustanovila ponovljivost rezultata proračuna. Genetički algoritam je stohastička metoda optimizacije koja ne konvergira uvijek u iste minimume stoga je potrebno provjeriti stabilnost metode, odnosno ponovljivost dobivanja rezultata. Nakon što su provedeni eksperimenti, najbolji rezultat optimizacije uspoređen je s linearnim hlađenjem da bi se ustanovila korist optimizacije.

Tablica 4 – Simulacijski eksperimenti za određivanje optimalnog broja točaka diskretizacije temperaturnog profila

Table 4 – Simulation experiments for determination of the optimal number of discretisation points of the temperature profile

Eksperiment	Broj točaka diskretizacije
B1	2
B2	3
B3	4
B4	5
B5	6
B6	7
B7	8
B8	9
B9	10
B10	11
B11	12
B12	13
B13	14
B14	15
B15	16

3. Rezultati i rasprava

3.1. Uvjet zaustavljanja optimizacije

Provedeni su simulacijski eksperimenti za određivanje broja članova generacije, broja točaka diskretizacije i ponovljivost proračuna. Uspoređeni su linearni i optimalni profil hlađenja.

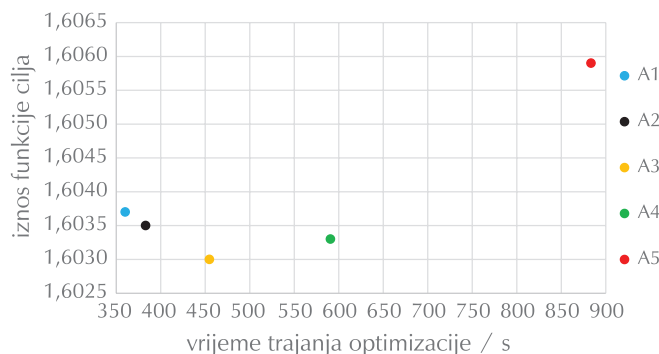
U tablici 5 dani su rezultati simulacija za određivanje broja članova generacije.

Tablica 5 – Vrijeme proračuna i iznos funkcije cilja za određeni broj članova generacije

Table 5 – Calculation times and values of the objective function for different numbers of generation members

Eksperiment	Broj članova generacije	Iznos funkcije cilja	Vrijeme potrebno za proračun/s
A1	10	1,6037	360
A2	12	1,6035	383
A3	15	1,6030	455
A4	20	1,6033	591
A5	30	1,6059	884

Dobiveni rezultati grafički su prikazani na slici 3.



Slika 3 – Iznos funkcije cilja u ovisnosti o vremenu trajanja optimizacije za različit broj članova generacije

Fig. 3 – Objective function value depending on optimization duration for different numbers of members of the generation

Vrijeme trajanja optimizacije istog je reda veličine za sve simulacije, međutim, vrijednost funkcije cilja ima minimalnu vrijednost za eksperiment A3. U toj simulaciji broj članova generacije iznosio je 15, stoga je taj broj uzet kao optimalni uvjet zaustavljanja za ostale simulacije.

3.2. Broj točaka diskretizacije i ponovljivost proračuna

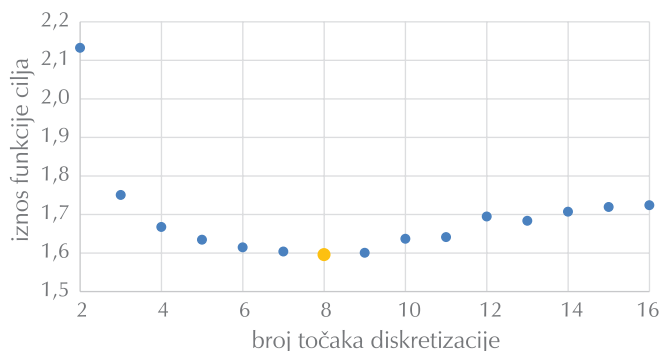
Tijekom simulacije mijenjan je broj točaka diskretizacije temperaturnog profila, a rezultati su dani u tablici 6.

Tablica 6 – Rezultati simulacija za ispitivanje utjecaja broja točaka diskretizacije na trajanje optimizacije i vrijednost funkcije cilja

Table 6 – Results of simulations for determining the influence of the number of discretization points on the duration of optimization and the value of the objective function

Eksperiment	Br. točaka diskretizacije	Vrijeme potrebno za proračun/s	Iznos funkcije cilja
B1	2	–	2,1322
B2	3	191	1,7504
B3	4	155	1,6674
B4	5	159	1,6342
B5	6	525	1,6145
B6	7	465	1,6035
B7	8	447	1,5956
B8	9	495	1,6004
B9	10	591	1,6367
B10	11	738	1,6411
B11	12	810	1,6945
B12	13	864	1,6835
B13	14	844	1,7071
B14	15	919	1,7193
B15	16	847	1,7238

Na slici 4 prikazana je ovisnost funkcije cilja o broju točaka diskretizacije.



Slika 4 – Ovisnost iznosa funkcije cilja o broju točaka diskretizacije

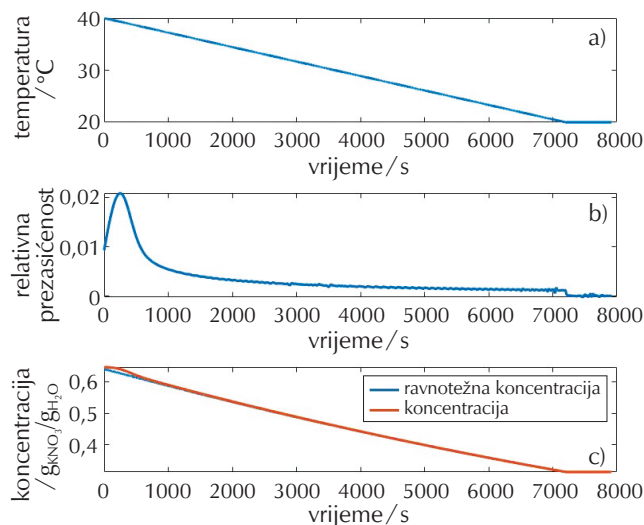
Fig. 4 – Dependence of the objective function value on the number of discretization points

Iz rezultata je vidljivo da podjelom temperaturnog profila na dvije diskretne temperature, tj. linearnim hlađenjem, dobivamo najveći iznos funkcije cilja, a budući da su te dvije temperature zapravo početna i završna temperatura hlađenja, ne radi se o optimizaciji i rezultat se dobiva gotovo trenutno. Daljnjim povećanjem broja točaka diskretizacije dolazi do poboljšanja u iznosu funkcije cilja i povećanja vremena proračuna. Iz slike je vidljivo da taj trend prestaje kad se temperaturni profil pokušava diskretizirati s više od 8 točaka. Tad iznos funkcije cilja ponovno počinje rasti. Ti simulacijski eksperimenti ukazuju na postojanje optimalnog broja točaka na koje je potrebno diskretizirati temperaturni profil hlađenja. Do takvog ponašanja vjerojatno dolazi zbog veće numeričke pogreške proračuna metode Runge-Kutta 4,5 s više točaka diskretizacije. U slučaju kristalizacije kalijeva nitrata hlađenjem i navedenog matematičkog modela, temperaturni profil mora se diskretizirati pomoću 8 točaka da bi se proračunao optimalni profil. Ponavljanjem eksperimenta B7 devet puta dobivena srednja vrijednost funkcije cilja iznosi 1,5956, a standardna devijacija 0,0002, što ukazuje na stabilnost proračuna.

3.3. Usporedba linearnog profila hlađenja i optimalnog profila hlađenja

Simulacijama utvrđeni optimalni profil hlađenja je uspoređen s linearnim profilom hlađenja da bi se utvrdila korist optimizacije. Na slikama 4 i 5 prikazani su trendovi temperature, relativne prezasićenosti i koncentracije otopine tijekom trajanja simuliranog procesa kristalizacije linearnim, odnosno optimalnim hlađenjem. Na prikazima ovisnosti relativne prezasićenosti otopine o vremenu uočavaju se oscilacije pri kraju procesa. Oscilacije se javljaju zbog nestabilnosti metode rješavanja (Runge-Kutta 4,5) pri vrlo niskim relativnim prezasićenostima otopine i mogu se zanemariti. Također, simulacija ne uzima u obzir bilancu topline, pa temperaturni profil između optimalnih diskretnih točaka ima nagle prijelaze vrijednosti, što uzrokuje skokove u prezasićenosti otopine. U realnim sustavima ne po-

stoje takvi nagli prijelazi, stoga prezasićenost otopine nema tako nagle promjene vrijednosti.

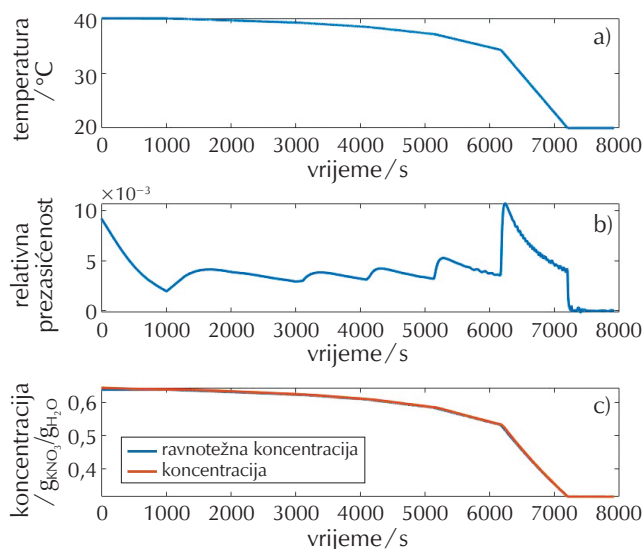


Slika 5 – Rezultati za linearno hlađenje: a) ovisnost temperature o vremenu, b) ovisnost relativne prezasićenosti otopine o vremenu, c) ovisnost koncentracije o vremenu

Fig. 5 – Results for linear cooling: a) dependence of temperature on time, b) dependence of relative supersaturation of the solution on time, c) dependence of concentration on time

Vođenje linearnim hlađenjem se u industriji najčešće primjenjuje zbog lake primjene. Za linearno hlađenje karakteristično je da se na početku procesa javlja najveće prezasićenje, a zatim se postupno smanjuje. Do toga dolazi zbog toga što je specifična površina kristala cjepiva najmanja na početku procesa, stoga je i brzina desupersaturacije otopine manja. Problem je što visoka prezasićenost na početku procesa može dovesti do pretjerane sekundarne nukleacije, a time i do većeg broja sitnih kristala. Također, kristali cjepiva na početku procesa podložni su pojavi mrtvog vremena, odnosno u doticaju s prezasićenom otopinom ne dolazi odmah do rasta kristala, već kristali moraju provesti neko vrijeme u otopini prije nego što krenu rasti. Ako rast kristala nije dovoljno brz a temperatura linearno pada, može doći do prekomjerne sekundarne nukleacije, što ima kao posljedicu nastanak velikog broja sitnih kristala.³³

Optimalni temperaturni profil na početku ima blagi pad temperature uz veću brzinu hlađenja pred kraj procesa. Posljedica toga je nisko prezasićenje na početku procesa, što sprječava nukleaciju i pospješuje rast kristala cjepiva. Također, ako u sustavu ima mrtvog vremena, to neće uzrokovati prekomjernu nukleaciju. Veće prezasićenje javlja se tek pred kraj procesa, što uzrokuje nastanak sitnih kristala, međutim, sitni kristali nemaju dovoljno vremena da narastu i poprime veći volumni udio u produktu. Dobiveni optimalni profil ima oblik kontroliranog hlađenja koji se često primjenjuje za laboratorijske kristalizatore.³⁴



Slika 6 – Rezultati za optimalno hlađenje: a) ovisnost temperature o vremenu, b) ovisnost relativne prezasićenosti otopine o vremenu, c) ovisnost koncentracije o vremenu

Fig. 6 – Results for optimal cooling: a) dependence of temperature on time, b) dependence of relative supersaturation of the solution on time, c) dependence of concentration on time

Usporedbom simulacija linearnog i optimalnog hlađenja i dobivenih iznosa funkcije cilja (2,1322 i 1,5956) moguće je zaključiti da se pri optimalnom temperaturnom profilu dobiva znatno niži omjer ukupnog volumena kristala dobivenih sekundarnom nukleacijom i kristala cjepiva te se očekuje jednostavna separacija kristala od matične otopine filtriranjem, odnosno bolja granulometrijska svojstva proizvoda.

4. Zaključak

U ovom radu izveden je računalni program za proračun optimalnog temperaturnog profila hlađenja šaržnog kristalizatora. Kao modelni sustav ispitivan je kalijev nitrat u vodi, a za rješavanje populacijskih bilanci primijenjena je momentna transformacija populacijskih bilanci. Uz pretpostavku da u procesu ne dolazi do aglomeracije i loma kristala te da su dominantni mehanizmi rast kristala cjepiva i sekundarna nukleacija. Primjenom genetičkog algoritma i diskretizacije temperaturnog profila tražen je optimalni temperaturni profil hlađenja. Kao funkcija cilja uzet je omjer volumena kristala nastalih sekundarnom nukleacijom i kristala cjepiva na kraju procesa, a optimizacijski algoritam je minimizirao funkciju cilja. Ispitan je utjecaj uvjeta završavanja proračuna na iznos funkcije cilja i vrijeme proračuna za sedam točaka diskretizacije temperaturnog profila. Ustanovljeno je da je optimalni kriterij zaustavljanja kad 15 članova generacije imaju funkcije cilja koje se međusobno ne razlikuju više od tolerancije. Ispitan je i broj točaka diskretizacije temperaturnog profila na vrijeme trajanja optimizacije i iznos funkcije cilja. Povećanjem broja točaka diskretizacije temperaturnog profila raste vrijeme potrebno za provođenje proračuna. Također,

s porastom broja točaka pada vrijednost funkcije cilja sve do osam točaka diskretizacije. Daljnjim porastom broja točaka diskretizacije ne dolazi do smanjenja funkcije cilja, već do njezina rasta, stoga se može smatrati da je profil optimalno podijeliti na osam točaka. Ispitana je ponovljivost proračuna za optimalne uvjete i ustanovljeno je da nema znatne razlike između rješenja, odnosno da je metoda proračuna ponovljiva. Linearno hlađenje je uspoređeno s optimalnim temperaturnim profilom i ustanovljeno je da se optimizacijom dobiva znatno niža vrijednost funkcije cilja. Niža vrijednost funkcije cilja potvrđuje pretpostavku da se optimiranjem temperaturnog profila na kraju procesa dobiva manji volumni udio kristala nastalih sekundarnom nukleacijom.

Uz poznatu kinetiku kristalizacije programom se može odrediti optimalni temperaturni profil hlađenja šaržnog kristalizatora. Dobiveni profil moguće je primijeniti u sustavu za vođenje laboratorijskog šaržnog reaktora, a može poslužiti i kao smjernica pri uvećanju procesa. Za proračun optimalnog profila većih reaktora potrebno je uvesti model koji uzima u obzir akumulaciju topline. No i bez toga simulacijom se dobivaju korisne informacije za daljnji razvoj.

ZAHVALA

Istraživanje je sufinancirano Europskim strukturnim i investicijskim fondovima, broj dodjele KK.01.1.1.07.0017 (*CrystAPC – Crystallization Advanced Process Control*).

Popis kratica i simbola

List of abbreviations and symbols

A	– površina jednog kristala, m^2 – surface of single crystal, m^2
A_T	– ukupna površina kristala, m^2 – total crystal surface, m^2
B	– brzina sekundarne nukleacije, čestica s^{-1} – secondary nucleation rate, s^{-1}
b	– eksponent brzine nukleacije – secondary nucleation exponent
c	– koncentracija otopine, g_{KNO_3}/g_{H_2O} – solution concentration, g_{KNO_3}/g_{H_2O}
ceq_i	– linearni uvjeti – linear conditions
c_i	– nelinearni uvjeti – nonlinear conditions
c_s	– koncentracija zasićenja, g_{KNO_3}/g_{H_2O} – saturation concentration, g_{KNO_3}/g_{H_2O}
f	– funkcija cilja – objective function
FBRM	– mjerenje refleksije fokusiranog snopa – Focused Beam Reflectance Measurement
G	– brzina rasta kristala, $m s^{-1}$ – crystal growth rate, $m s^{-1}$
g	– eksponent brzine rasta kristala – crystal growth exponent

k_b	– konstanta brzine nukleacije, čestica $m^{-3} s^{-1}$ – secondary nucleation rate constant, $m^{-3} s^{-1}$
k_s	– površinski faktor oblika kristala – surface shape factor
k_v	– volumni faktor oblika kristala – volume shape factor
L	– karakteristična dimenzija kristala, m – characteristic dimension of crystal, m
lb i ub	– donja i gornja granica vrijednosti varijabli optimizacije – lower and upper bound of variables for optimisation
M_T	– ukupna masa kristala, kg – total mass of crystals, kg
n	– brojčana gustoća raspodjele veličina kristala, m^{-1} – crystal number density function, m^{-1}
N_T	– ukupni broj kristala, – – total number of crystals, –
T	– temperatura otopine, $^{\circ}C$ – solution temperature, $^{\circ}C$
V	– volumen jednog kristala, m^3 – single crystal volume, m^3
x	– varijable optimizacije – optimisation variables
μ_i	– i -ti moment raspodjele – i th moments of the distribution
ρ_c	– gustoća kristala, $kg m^{-3}$ – crystal density, $kg m^{-3}$

Literatura References

1. A. Mersman, *Crystallization Technology Handbook*. Marcel Dekker, Inc., 2001.
2. J. W. Mullin, *Crystallization*. Butterworth-Heinemann, 2001., doi: <https://doi.org/10.1016/B978-075064833-2/50009-7>.
3. S. Mostafa Nowee, A. Abbas, J. A. Romagnoli, Antisolvent crystallization: Model identification, experimental validation and dynamic simulation, *Chem. Eng. Sci.* **63** (22) (2008) 5457–5467, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ces.2008.08.003>.
4. A. Maher, B. K. Hodnett, N. Coughlan, M. O'Brien, D. M. Croker, Application of New Technology to a Mature Piroxicam Crystallization Process to Gain Process Understanding and Control, via Industrial-Academic Collaboration, *Org. Process Res. Dev.* **22** (3) (2018) 306–311, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00347>.
5. A. S. Myerson, D. Erdemir, A. Y. Lee, *Handbook of industrial crystallization*, 2019., doi: <https://doi.org/10.1017/9781139026949>.
6. G. Perini, F. Salvatori, D. R. Ochsenein, M. Mazzotti, T. Vetter, Filterability prediction of needle-like crystals based on particle size and shape distribution data, *Sep. Purif. Technol.* **211** (2019) 768–781, doi: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2018.10.042>.
7. S. J. Urwin, G. Levilain, I. Marziano, J. M. Merritt, I. Houson, J. H. Ter Horst, A Structured Approach to Cope with Impurities during Industrial Crystallization Development, *Org. Process Res. Dev.* **24** (8) (2020) 1443–1456, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00166>.
8. H. Li, Y. Kawajiri, M. A. Grover, R. W. Rousseau, Modeling of Nucleation and Growth Kinetics for Unseeded Batch Cooling Crystallization, *Ind. Eng. Chem. Res.* **56** (14) (2017) 4060–4073, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.6b04914>.

9. N. Kubota, N. Doki, M. Yokota, A. Sato, Seeding policy in batch cooling crystallization, *Powder. Technol.* **121** (1) (2001) 31–38, doi: [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(01\)00371-0](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(01)00371-0).
10. M. Yousuf, P. J. Frawley, Quantitative Link between Secondary Nucleation and Mixing Hydrodynamics in Batch Cooling Crystallization: A New Approach in Process Development, *Org. Process. Res. Dev.* **23** (9) (2019) 2009–2019, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00258>.
11. T. Kamahara, M. Takasuga, H. Tung, K. Hanaki, T. Fukunaka, B. Izzo, J. Nakada, Y. Yabuki, Y. Kato, Generation of fine pharmaceutical particles via controlled secondary nucleation under high shear environment during crystallization – Process development and scale-up, *Org. Process. Res. Dev.* **11** (4) (2007) 699–703, doi: <https://doi.org/10.1021/op700045j>.
12. S. H. Chung, D. L. Ma, R. D. Braatz, Optimal seeding in batch crystallization, *Can. J. Chem. Eng.* **77** (3) (1999) 590–596, doi: <https://doi.org/10.1002/cjce.5450770322>.
13. Z. K. Nagy, C. Fevotte, H. Kramer, L. L. Simon, Recent advances in the monitoring, modelling and control of crystallization systems, *Chem. Eng. Res. Des.* **91** (10) (2013) 1903–1922, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2013.07.018>.
14. Z. K. Nagy, R. D. Braatz, Advances and new directions in crystallization control, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **3** (2012) 55–75, doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-chem-bioeng-062011-081043>.
15. M. R. A. Bakar, Z. K. Nagy, A. N. Saleemi, C. D. Rielly, The impact of direct nucleation control on crystal size distribution in pharmaceutical crystallization processes, *Cryst. Growth Des.* **9** (3) (2009) 1378–1384, doi: <https://doi.org/10.1021/cg800595v>.
16. N. Sanzida, Z. K. Nagy, Strategic evaluation of different direct nucleation control approaches for controlling batch cooling crystallisation via simulation and experimental case studies, *Comput. Chem. Eng.* **130** (2019) 106559, doi: <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2019.106559>.
17. A. Saleemi, C. Rielly, Z. K. Nagy, Automated direct nucleation control for in situ dynamic fines removal in batch cooling crystallization, *Cryst. Eng. Comm.* **14** (6) (2012) 2196–2203, doi: <https://doi.org/10.1039/c2ce06288g>.
18. D. J. Griffin, Y. Kawajiri, M. A. Grover, R. W. Rousseau, Feedback control of multicomponent salt crystallization, *Cryst. Growth Des.* **15** (1) (2015) 305–317, doi: <https://doi.org/10.1021/cg501368y>.
19. M. W. Hermanto, M.-S. Chiu, Nonlinear Model Predictive Control for the Polymorphic Transformation of L-Glutamic Acid Crystals, *AIChE J.* **55** (10) (2009) 2631–2645, doi: <https://doi.org/10.1002/aic.11879>.
20. A. G. Jones, Optimal operation of a batch cooling crystallizer, *Chem. Eng. Sci.* **29** (5) (1974) 1075–1087, doi: [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(74\)80106-5](https://doi.org/10.1016/0009-2509(74)80106-5).
21. C.-T. Chang, M. A. Farrell Epstein, Identification of Batch Crystallization Control Strategies Using Characteristic Curves, *AIChE Symposium Series* **215** (1982) 68–75.
22. J. D. Ward, D. A. Mellichamp, M. F. Doherty, Choosing an Operating Policy for Seeded Batch Crystallization, *AIChE J.* **52** (6) (2006) 2046–2054, doi: <https://doi.org/10.1002/aic.10808>.
23. A. G. Jones, J. W. Mullin, Programmed cooling crystallization of potassium sulphate solutions, *Chem. Eng. Sci.* **29** (1) (1974) 105–118, doi: [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(74\)85036-0](https://doi.org/10.1016/0009-2509(74)85036-0).
24. S. K. Jha, S. Karthika, T. K. Radhakrishnan, Modelling and control of crystallization process, *Resource-Efficient Technologies* **3** (1) (2017) 94–100, doi: <https://doi.org/10.1016/j.reffit.2017.01.002>.
25. J. Rolfs, R. Lacmann, S. Kipp, Crystallization of potassium nitrate (KNO₃) in aqueous solution: I. Growth kinetics of the pure system, *J. Cryst. Growth.* **171** (1–2) (1997) 174–182, doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-0248\(96\)00430-7](https://doi.org/10.1016/S0022-0248(96)00430-7).
26. S. Kipp, R. Lacmann, J. Rolfs, Crystallization of potassium nitrate (KNO₃) in aqueous solution: Part II. Kinetic studies under the influence of additives, *J. Cryst. Growth.* **171** (1–2) (1997) 183–189, doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-0248\(96\)00431-9](https://doi.org/10.1016/S0022-0248(96)00431-9).
27. J. D. Ward, C. C. Yu, Population balance modeling in Simulink: PCSS, *Comput. Chem. Eng.* **32** (10) (2008) 2233–2242, doi: <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2007.11.001>.
28. N. A. F. A. Samad, R. Singh, G. Sin, K. V. Gernaey, R. Gani, A generic multi-dimensional model-based system for batch cooling crystallization processes, *Comput. Chem. Eng.* **35** (5) (2011) 828–843, doi: <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2011.01.029>.
29. R. J. LeVeque, *Finite-Volume Methods for Hyperbolic Problems*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
30. H. M. Hulburt, S. Katz, Some problems in particle technology, *Chem. Eng. Sci.* **19** (8) (1964) 555–574, doi: [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(64\)85047-8](https://doi.org/10.1016/0009-2509(64)85047-8).
31. V. Bhaskar, S. K. Gupta, A. K. Ray, Applications of multi-objective optimization in chemical engineering, *Rev. Chem. Eng.* **16** (1) (2000) 1–54, doi: <https://doi.org/10.1515/REV-CE.2000.16.1.1>.
32. S. Balendra, I. D. L. Bogle, Modular global optimisation in chemical engineering, *J. Glob. Optim.* **45** (1) (2009) 169–185, doi: <https://doi.org/10.1007/s10898-009-9401-7>.
33. D. Zhang, L. Liu, S. Xu, S. Du, W. Dong, J. Gong, Optimization of cooling strategy and seeding by FBRM analysis of batch crystallization, *J. Cryst. Growth.* **486** (2018) 1–9, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2017.12.046>.
34. A. G. Jones, J. W. Mullin, Programmed cooling crystallization of potassium sulphate solutions, *Chem. Eng. Sci.* **29** (1) (1974) 105–118, doi: [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(74\)85036-0](https://doi.org/10.1016/0009-2509(74)85036-0).

SUMMARY

Calculation of the Optimal Cooling Temperature Profile of the Batch Crystalliser

Josip Sacher,* Marko Sejdić, Matea Gavran, Nenad Bolf, and Željka Ujević Andrijić

The aim of this work was to create a computer program that can be used to calculate the optimal cooling temperature profile of the batch crystalliser. Potassium nitrate dissolved in water was used as a model system for process research. To create a mathematical model of the process, population balances were used, *i.e.*, their moment transformation. To obtain the optimal temperature profile, a discretisation of the temperature profile was performed using a global optimisation algorithm. A genetic algorithm was used for the optimisation, while a system of ordinary differential equations was solved using the Runge-Kutta 4,5 method. The objective function was to minimise the ratio between the third moment of crystals produced by secondary nucleation, and the third moment of seed crystals at the end of the process. Firstly, the influence of the stopping conditions of the genetic algorithm on the computation time and the value of the objective function was tested. After the optimal stopping condition was determined, the influence of the number of discretisation points of the temperature profile on the value of the objective function and the required computation time was investigated. It was found that the optimal stopping condition was when fifteen members of a generation had objective function values that did not differ by more than the tolerance. It is shown that the optimal solution was achieved by dividing the temperature profile into eight parts. To check the repeatability of the calculation for optimal conditions, the calculation was repeated nine times. The optimal temperature profile was compared to a linear cooling of the same duration to determine the benefits of optimisation. The results of the simulation experiments indicate a significant improvement in the process when using the optimal temperature profile compared to the linear profile.

Keywords

Crystallisation, moment model, optimisation, genetic algorithm

University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology, Trg Marka Marulića 19, 10 000 Zagreb, Croatia

Original scientific paper
Received January 13, 2023
Accepted April 13, 2023