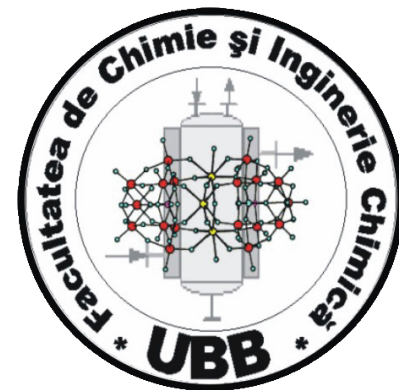




UNIVERSITATEA “BABEŞ–BOLYAI”

CLUJ-NAPOCA

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică



**Botond Szilágyi**

***ANALIZA ȘI CONDUCEREA  
CRISTALIZOARELOR PRIN RACIRE PE BAZA  
MODELELOR MATEMATICE***

***Abstract***

***Îndrumători științifici:***

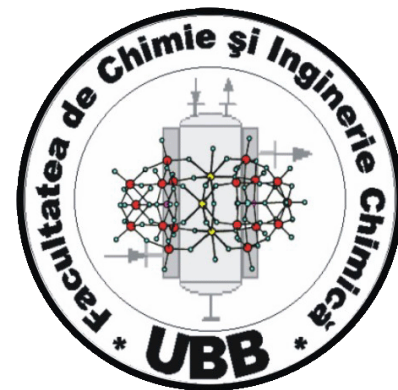
**Paul Șerban Agachi**



UNIVERSITATEA "BABEŞ-BOLYAI"

CLUJ-NAPOCA

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică



**Botond Szilágyi**

***ANALIZA ȘI CONDUCEREA  
CRISTALIZOARELOR PRIN RACIRE PE BAZA  
MODELELOR MATEMATICE***

***Abstract***

***Îndrumători științifici:***

**Paul Șerban Agachi**

***Referenți:***

**Raluca Isopescu, Universitatea Politehnică București**

**Grigore Bozga, Universitatea Politehnică București**

**Mircea Vasile Cristea, Universitatea Babeş-Bolyai**

**Data susținerii publice: 29 Septembrie, 2016**

## Conținut

Lista figurilor	xi
Lista tabelelor	xvii
Glosar	xix
1 Introducere	1
1.1 Bazele cercetării	1
1.2 Metodologie de cercetare	3
1.2.1 Analiza cristalizoarelor pe baza de model	3
1.2.2 Conducerea cristalizoarelor pe baza de model	4
1.3 Scopuri și obiective	5
1.4 Structura tezei	6
2 Analiza literaturii de specialitate	11
2.1 Introducere	11
2.2 Procesul de cristalizare	11
2.2.1 Bazele cristalizării	11
2.2.2 Nucleația	17
2.2.3 Creșterea cristalelor	19
2.2.4 Aglomerația	22
2.2.5 Ruperea	23
2.3 Modelarea proceselor de cristalizare	25
2.3.1 Introducerea, noțiuni matematice	26
2.3.2 Ecuații de bilanț a populației	28
2.4 Metode numerice de rezolvare a ecuațiilor de bilanț a populației	29
2.4.1 Metoda momentelor	30
2.4.2 Metoda caracteristicilor combinat cu QMOM	32
2.4.3 Metoda elementelor/volumurilor finite	34
2.4.4 Simulari Monte Carlo	35
2.5 Tehnici de măsurare a variabilelor de stare	36
2.5.1 Măsurarea temperaturii	38
2.5.2 Măsurarea concentrației	38
2.5.3 Măsurarea CLD	39
2.5.4 Măsurători cu microscop in-line	40
2.6 Controlul proceselor de cristalizare	41
2.6.1 Strategii de control după reacție	41
2.6.1.1 Controlul nucleației	42
2.6.1.2 Controlul supersaturației	43
2.6.1.3 Controlul combinat de nucleație și supersaturație	44
2.6.2 Strategii de control după model	44
2.6.2.1 Bazele controlului predictiv după model	45
2.6.2.2 Controlul predictiv după model neliniar în buclă deschisă	47

2.6.2.3	Controlul predictiv după model neliniar în buclă închisă	48
2.6.3	Estimarea variabilelor de stare	50
2.6.3.1	Filtrul Kalman	50
2.6.3.2	Observatorul Luenberger	52
2.6.3.3	Estimator de stare pe bază de optimizare	54
2.7	Concluzii	55
3	Modelarea cristalizoarelor prin răcire	59
3.1	Ecuția de bilanț a populației bidimensionale pentru cristalizorul discontinuu	59
3.1.1	Modelul matematic	59
3.1.2	Sistemul momentelor și aproximarea sa numerică	61
3.1.3	Metoda volumului finit bidimensional	64
3.1.4	Accelerare cu placa video pentru metoda volumului finit	68
3.2	Modelarea cristalizării a cristalelor aciculare	71
3.2.1	Introducere	71
3.2.2	Modelul matematic pentru sistem continuu	71
3.2.3	Soluția ecuațiilor de model prin metoda momentelor	74
3.3	Modelarea cristalizării cu efecte termice	76
3.3.1	Introducere	76
3.3.2	Modelul matematic	77
3.3.2.1	Creșterea cristalelor și efecte termice	77
3.3.2.2	Modelul bidimensional pentru spațiu termic heterogen	79
3.3.2.3	Modelul monodimensional pentru spațiu termic homogen	81
3.3.3	Sistemul momentelor	82
3.4	Soft-sensoare de FBRM și PVM pentru cristale aciculare	85
3.5	Sistem de control după model folosind CLD pe baza simulărilor acurate	89
3.5.1	Introducere	89
3.5.2	Modelul matematic	91
3.5.3	Formularea estimatorului de stare	93
3.5.4	Controlul optim și dezvoltarea MPC	94
3.6	Concluzii	96
4	Analiza numerică a cristalizoarelor prin răcire	99
4.1	Cristalizarea discontinuă a cristalelor sub formă de placă	100
4.1.1	Introducere. Procesul simulat	100
4.1.2	Rezultate și discuții	101
4.1.3	Concluzii	105
4.2	Cristalizarea continuă a cristalelor aciculare	107
4.2.1	Introducere	107
4.2.2	Rezultate și discuții	108
4.2.3	Concluzii	112
4.3	Cristalizare și efecte termice	114

4.3.1	Introducere	114
4.3.2	Rezultate și discuții	115
4.3.3	Concluzii	118
4.4	Accelerare placă video pentru metoda volumului finit	120
4.4.1	Introducere	120
4.4.2	Rezultate și discuții	121
4.4.3	Concluzii	127
4.5	Instrumentul CrySiV	129
4.6	Simulări soft-senzor de FBRM și PVM	131
4.6.1	Simulări pentru cristale monodimensionale	131
4.6.2	Simulări pentru cristale monodimensionale	132
4.6.3	Concluzii	135
5	Conducerea optimă a cristalizoarelor prin răcire	137
5.1	Algoritmul de control, rezultate de simulare	137
5.1.1	Introducere	137
5.1.2	Rezultate și discuții	138
5.1.3	Concluzii	150
5.2	Cristalizarea acidului ascorbic din soluții apoase: studii de cinetică și control	151
5.2.1	Introducere	151
5.2.2	Controlul de nucleație	152
5.2.3	Model development and validation	155
5.2.4	Sistemul N-MPC	161
5.2.5	Concluzii	166
5.3	Estimarea parametrilor pentru cristalizarea acidului succinic	169
5.3.1	Introducere	169
5.3.2	Estimabilitatea parametrilor pe baza măsurătorilor obișnuite	169
5.3.3	Estimarea parametrilor	174
5.3.4	Concluzii	177
6	Concluzii finale	179
6.1	Realizări principale	179
6.2	Contribuții personale	184
7	Appendix	187
7.1	Appendix 1. Modelul matematic folosit în comparații QMOM-MOCH și QMOM-Gamma function & Laguerre polynomial	187
	Bibliografia	189

**Cuvinte cheie:** cristalizare, modele de bilanț a populației, metode numerice, optimizări, simulări, programare paralelă, control predictiv după model, estimarea parametrilor

## Capitolul 1. Scopuri și obiective

Cristalizarea este un proces important de separare, purificare și formare de particule atât în chimie cât și în industria chimică fină și farmaceutică [1]. Are aplicații în industria alimentară, industria chimică și petrochimică. Pe baza estimărilor, circa 80 % din produsele chimice implică materiale cristaline [2]. În cercetarea chimică, scopul cristalizării poate să fie analiza XRD, care depinde de mărimea și forma cristalelor. Cristalizarea proteinelor prezintă interes în dezvoltarea medicinei. Sistemele moderne de stocare a căldurii folosesc căldura latentă de cristalizare [3]. Materialele în mărimea nano pot fi produse prin cristalizare, iar cristalizarea are rol important și în știința polimerilor. Cristalizarea este prezentă și în industria microelectronică prin producerea siliciului. Datorită faptului că cristalizarea are capacitatea de a produce cristale de mare puritate cu dimensiune controlabilă și necesar energetic redus, cristalizarea este cea mai importantă metodă de separare în industria zahărului [4]. Cristalizarea, totodată, poate să apară ca și un fenomen secundar al proceselor de transfer de masă sau termic. Ca de exemplu poate fi amintit depozitarea nedorită a sărurilor în sisteme de încălzire sau formarea hidraților de metan în conducte de gaz [5].

Operațiile de cristalizare decurg în regim discontinuu sau continuu (sistem tank sau de tip tubular) [6]. Alegerea tipului de cristalizor depinde, în primul rând, de scala producției: beneficiile operării continue sunt indiscutabile, iar acest mod poate fi aplicat numai la cantități mai mari. În industria farmaceutică, unde se lucrează cu cantități mai mici, producția este, în general, discontinuă. Totodată, în ultimii ani, Food and Drug Administration (FDA) a recomandat adoptarea tehnologiilor continue și în industria farmaceutică și alimentară pentru creșterea eficienței [7].

Indiferent de modul de operare, conceptul de bază în fiecare industrie este creșterea continuă a calității și maximizarea profitului respectând normativele economice și ecologice [8]. O provocare majoră în științele ingineresti este controlul robust și reproductiv al distribuției granulometrice a cristalelor, pentru că aceasta influențează atât operațiile următoare (filtrarea, granulara, *etc.*), cât și proprietățile macroscopice a produsului (porozitatea, suprafața specifică *etc.*). Au fost efectuate multe studii teoretice și experimentale referitoare la analiza și controlul proceselor de cristalizare [9]. În ciuda faptului că cristalizarea este una dintre cele mai vechi operații unitare, există multe aspecte de control care sunt și astăzi neclare. Acestea sunt legate de dinamica competitivă-consecutivă complexă a subproceselor de nucleație și creșterea și influența puternică a hidrodinamicii. În plus, nici mecanismele de bază (nucleația și creșterea cristalelor) nu sunt evidente [10].

Problema de analiză și control al distribuției granulometrice este investigată mai mult pentru cristale monodimensionale, dar comportamentul cristalelor, având forme mai complexe în timpul cristalizării, este, de asemenea, mai puțin investigat [11]. Explicația constă în faptul că urmărirea distribuției multidimensionale a devenit posibilă în ultimele decenii, cu instrumentele microscopice avansate cuplate cu prelucrarea imaginii cu algoritmi automatizați [12]. Modelele de bilanț a populației multidimensionale au fost propuse și discutate, văzând dacă și care sunt capabile să descrie evoluția în timp a formei de cristal; aceste instrumente au fost aplicate

predominant pentru a valida rezultatele experimentale [13]. Unele publicații au apărut pe tema de analizei sistemelor pe bază de model, unde doar câteva dintre ele se referă la cazul multi-dimensional [14]. Controlul formei de *state-of-the-art*, în general, se reduce la controlul dimensiunii medii și controlul raportului de aspect sau urmărește un profil predefinit (pe baza de model) de concentrație sau de temperatură [15].

Scopul general al acestei lucrări a fost de a dezvolta metode noi de analiză și de control/ automatizare bazate pe modele de bilanț al populației pentru procese de cristalizare prin răcire. Accentul principal este pe posibilitățile de manipulare al distribuției granulometrice. Au fost definite următoarele obiective concrete:

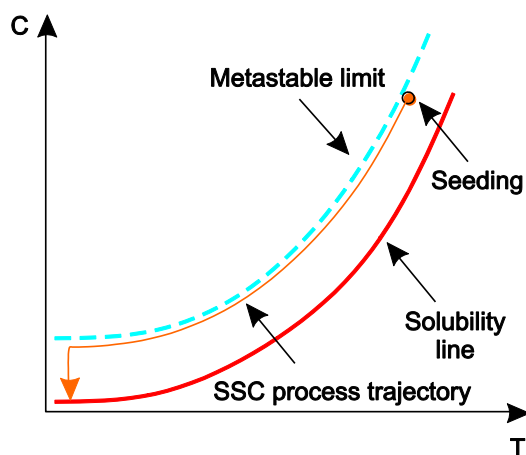
- Identificarea curențelor în cunoștințele noastre actuale despre cristalizare prin răcire și a dezvoltare de modele matematice care permit analiza procesului respectiv,
- Dezvoltarea metodelor de rezolvare pentru rezolvarea rapidă și precisă a ecuațiilor de bilanț al populației,
- Efectuarea de analize parametrice prin simulări, pentru a investiga variația distribuției granulometrice în timpul cristalizării,
- Aplicarea calculelor de înaltă performanță în soluția (metoda volumului finit) ecuațiilor de bilanț al populației folosind placa grafică al calculatorului
- Crearea funcției bazate pe MatLab care permite soluția simplă a ecuațiilor de bilanț al populației,
- Dezvoltarea interfeței grafice pe baza programelor MatLab care permit simularea interactivă, simplă și rapidă a proceselor de cristalizare pentru non-profesioniști în domeniul modelării-simulării și conducerii proceselor,
- Dezvoltarea unei strategii NMPC pentru cristalizarea discontinuă, care folosește instrumente analitice moderne (PVM și FBRM) și analiza performanței de control automat prin simulări,
- Validarea modelului matematic monodimensional pe baza datelor experimentale,
- Implementarea sistemului NMPC folosind modelul matematic validat (pentru cristalizarea acidului ascorbic),
- Validarea unui model matematic bidimensional pe baza datelor experimentale.



## Capitolul 2 - Analiza literaturii de specialitate

Formarea cristalelor – deci cristalizarea – are loc atunci când moleculele sau atomii se localizează în mod sistematic în rețeaua cristalină. Un cristal în stare solidă poate fi format prin solidificarea topiturii, prin depunerea de vapori (fie chimică sau fizică), prin cristalizarea din soluție, *etc.* Procesele de cristalizare în stare solidă sunt de asemenea cunoscute, atunci, când atomii unui material solid amorf se ordonează în structura cristalină. În acest context, cristalizarea implică cel puțin două faze distincte. Aceste faze în cazul cristalizării din soluție se regăsesc în două stări a materiei (solid și lichid). Tema tezei este cristalizarea din soluție. Cristalizarea în sine este un proces natural de stabilizare a sistemelor termodinamic instabile. Această instabilitate este rezultatul stării de suprasaturare: soluția este suprasaturată atunci când concentrația reală a substanței depășește concentrația de saturație în condițiile termodinamice date (temperatură, forța ionică, compoziția soluției, *etc.*). Există mai multe modalități de a genera suprasaturația, dar cea mai simplă este cea prin răcire, care folosește principiul că solubilitatea scade odată cu temperatura.

Pe lângă curba de solubilitate, o curbă mai poate fi definită în diagrama de temperatură - concentrației: limita metastabilă, așa cum ilustrează figura 1. Pe baza figurii, limita de concentrație metastabilă este mai mare decât solubilitatea. Peste limita de metastabilitate începe nucleația spontană. În zona metastabilă, în contrast, are loc numai creșterea cristalelor existente, iar nucleația este prohibită. În contrast cu linia de solubilitate, care este constantă, limita metastabilă depinde de condițiile de operare, cum ar fi viteza de răcire. Cum nucleația se produce peste limita metastabilă, aceasta este definită și ca curbă de nucleație.

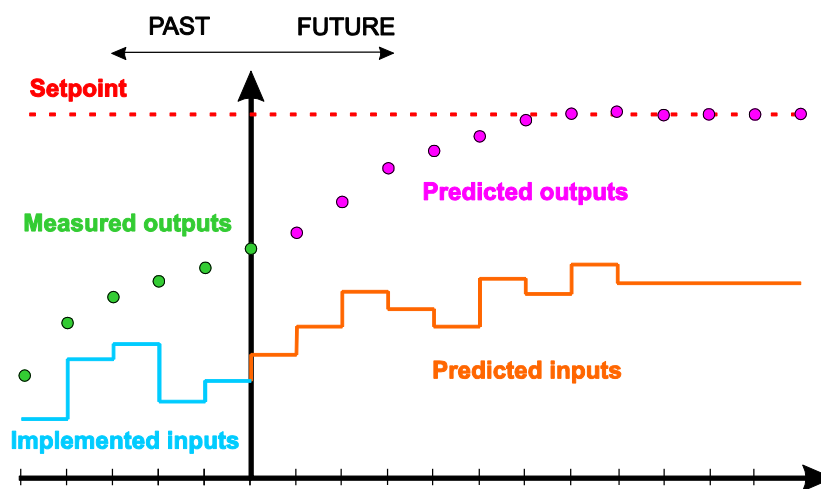


**Figura 1.** Cristalizarea discontinuă în diagrama de fază c - T

Cristalizarea, în general, este condusă în zona metastabilă, așa cum prezintă figura 1: cele două strategii de control, ca reacții industriale, în cele din urmă, aplică acest principiu. (i) controlul de suprasaturației lucrează pe baza măsurătorilor de concentrație și are ca scop menținerea suprasaturației constantă [9]. (ii) controlul de nucleație măsoară numărul relativ de cristale și prin

cicluri de încălzire (doluția germenilor de cristal) și de răcire (creșterea cristalelor) menține numărul cristalelor constant [16]. Până la urmă, face același lucru: menține sistemul în zona metastabilă.

Tehnici mai avansate de conducere, bazate pe model, utilizează modele de proces pentru a prezice comportamentul dinamic a sistemului [17], cu scopul de a găsi profilul optim de temperatură în urma căruia rezultă produsul dorit [18], așa cum ilustrează figura 2. S-a arătat că aplicarea modelelor de proces în calcularea profilului de temperatură îmbunătățește calitatea automatizării: fie din punct de vedere economic (de exemplu, timp de operare redus) sau tehnologice (de exemplu, distribuția granulometrică îmbunătățită, care nu necesită măcinare sau coagulare) [19].



**Figura 2.** Reprezentarea schematică a controlului predictiv după model

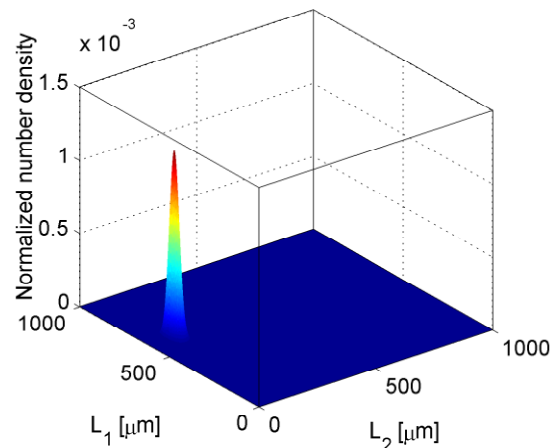
Reglarea predictivă după model (MPC), în general, implică modelele de bilanț al populației care descrie evoluția în timp a distribuției granulometrice [20]. Este o situație generală că soluția rezolvarea acestor ecuații de model, datorită naturii lor hiperbolice, de obicei, este mai complicată decât deducerea lor [21]. Metoda momentelor [22] și metoda volumului finit [23] sunt tehnici promițătoare pentru simulare cristalizării. Una dintre acestea este utilizată în sistemele MPC în majoritate covârșitoare. Pentru funcționare astabilă cu MPC sunt necesare estimatoare de stare [24]. Estimatorul de stare, așa cum sugerează deja numele, are ca scop estimarea stărilor (ne-măsurabile) ale sistemului pentru MPC. De exemplu, simularea pe bază de model de bilanț a populației este utilizată pentru a calcula profilul optim de temperatură. Dimensiunea cristalului (de distribuție) este necesară ca o condiție inițială pentru simulare de proces, dar acest lucru nu poate fi măsurat direct cu instrumente în timp real. Astfel, este necesar un aparat numeric, care, folosind măsurătorile disponibile (de exemplu, concentrație) estimează distribuția granulometrică. Diverse estimatoare de stare se aplică în controlul cristalizării din faimoasele filtre Kalman [25], observatorilor Luenberger [26] iar există și estimatoare pe baza de optimizare [27]. În ciuda eforturilor semnificative de inginerie a proceselor din ultimele două decenii, bazată pe modelul de analiză a cristalizorului și de automatizare are în continuare

numeroase provocări deschise și probleme. Metodele de model sunt mai multe și mai multe instrumente acceptate în industria farmaceutică, există de asemenea.

### Capitolul 3. Modelarea cristalizării prin răcire

Cristalizarea discontinuă este aplicată pe scară largă în industria chimică și farmaceutică fină, în cazul în care forma cristalină are un rol semnificativ. Ecuația de bilanț a populației morfologice este, de regulă, multidimensională, ea fiind capabilă să reconstituie forma cristalelor în orice moment de simulare. Cea mai simplă formă cristalină este bidimensională [28]. Cu această ipoteză simplificatoare, pot fi approximate cristalele aciculare și cristalele în formă de plăci; astfel, ecuațiile de bilanț a populației morfologice cele mai simple sunt gata pentru a descrie cristalizarea acestor cristale [29]. Pe lângă ecuația de bilanț a populației este necesar și bilanțul masic pentru a închide modelul de cristalizor. Bilanțul energetic este necesar numai în cazul în care este presupusă răcirea naturală; în caz contrar (pentru răcirea liniară sau dacă temperatura este o cantitate reglată), temperatura este o variabilă cunoscută, prin urmare, nu este modelată.

Particula bidimensională se caracterizează prin două proprietăți, așa numite, interne care sunt, în acest caz, cele două mărimi caracteristice ( $L_1$  și  $L_2$ ). Acestea pot fi lungimea și lățimea cristalului. Apoi, populația cristalină este caracterizată printr-o funcție de densitate  $n$ , bidimensională  $n(L_1, L_2, t)$ , care dă numărul de cristale în interiorul domeniului de dimensiune  $(L_1, L_1 + dL_1) \times (L_2, L_2 + dL_2)$  la momentul de timp  $t$ . Un exemplu tipic pentru distribuție granulometrică (CSD) 2D este prezentată în figura 3.



**Figure 3.** Distribuție granulometrică bidimensională

Ecuația de bilanț a populației 2D descrie evoluția în timp a distribuției granulometrice bidimensionale sub influența diferitelor mecanisme de cristalizare (nucleația, creșterea,

dizolvarea, ruperea *etc.*). Ecuația de bilanț a populației 2D este o ecuație diferențială parțială hiperbolică bidimensională (timp + 2 dimensiuni spațiale), care ar putea implica termeni integrali în cazul în care mecanismele de cristalizare secundare (cum ar fi aglomerarea sau ruperea) sunt, de asemenea, modelate. Rezolvarea acestor ecuații ar putea duce la dificultăți, deoarece doar un număr redus de algoritmi numerici sunt adecvați, iar cei care, în general sunt, necesită calcul cu grad de dificultate ridicat.

Metoda momentelor 2D este o tehnică de reducere a modelului, care calculează momentele distribuției, prin aplicarea regulii de transformare [30]:

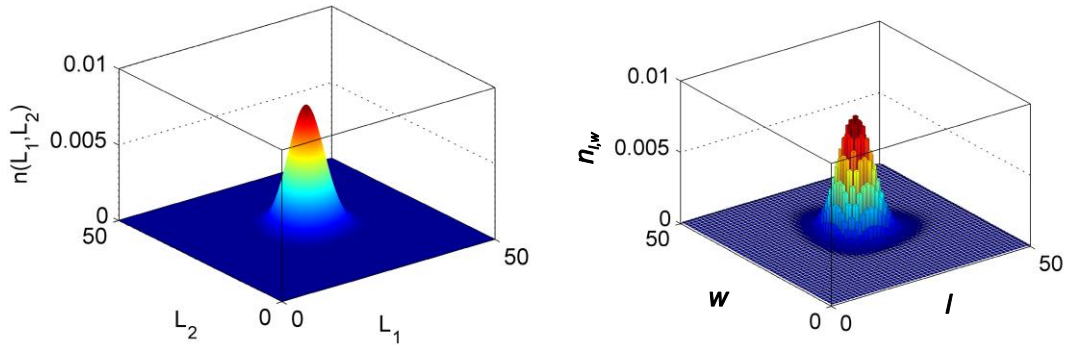
$$\mu_{l,m}(t) = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} L_1^l L_2^m n(L_1, L_2, t) dL_1 dL_2, \quad l, m = 0, 1, 2, \dots \quad (1)$$

Rezolvarea sistemului de ecuații a momentului generat este, în general, realizată prin aproximări pentru a evita problema de închidere a sistemului [31]. Cu ajutorul momentelor calculate se pot determina cu ușurință, dimensiunea medie și raportul de aspect a cristalelor:

$$\langle L_1 \rangle = \frac{\mu_{1,0}}{\mu_{0,0}}; \langle L_2 \rangle = \frac{\mu_{0,1}}{\mu_{0,0}}; A.R. = \frac{\langle L_1 \rangle}{\langle L_2 \rangle} = \frac{\mu_{1,0}}{\mu_{0,1}} \quad (2)$$

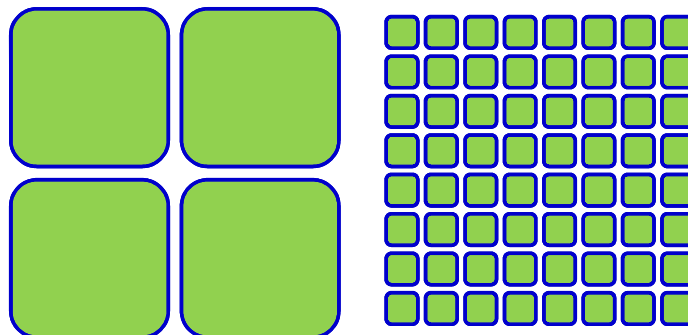
În unele cazuri practice, proprietățile medii de particule sunt suficiente pentru cunoaștere și, în aceste situații, se aplică în metoda momentului cuadratură, care are două proprietăți foarte utile: se aplică relativ ușor chiar și pe sisteme complexe, și solicită un necesar de calcul redus.

În automatizarea proceselor de cristalizare este uneori necesară manipularea distribuției granulometrice, nu numai a dimensiunii medii a cristalului. În aceste situații este necesar a utiliza o tehnică de rezolvare prin care se calculează distribuția granulometrică completă. O astfel de metodă este metoda volumelor finite de mare rezoluție (HR-FMV), care este precisă din punctul de vedere al distribuției granulometrice și are cost redus de calcul, comparativ cu metoda volumelor finite (în cazul în care aceleași cerințe de precizie sunt impuse iar mult mai mari decât în cazul metodei momentelor. HR-FMV este o tehnică bazată pe discretizare: ea discretizează funcția continuă de distribuție granulometrică (figura 4) și pentru fiecare dimensiune discretă generează o ecuație individuală [32].



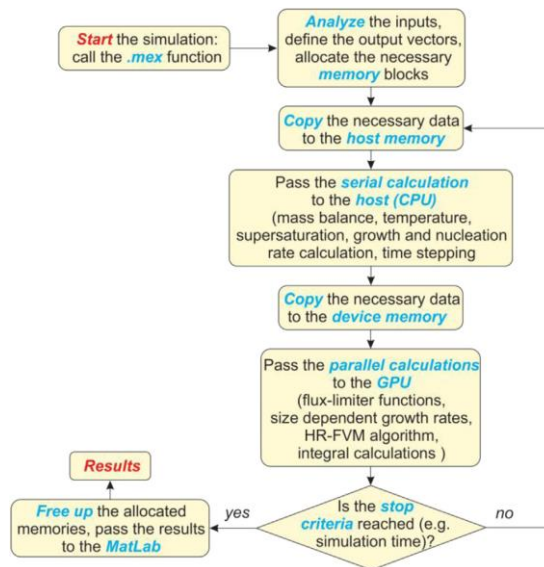
**Figura 4.** Ilustrarea discretizării a distribuției granulometrice bidimensionale

Conform figurii 4, aproximația numerică devine mai precisă în cazul în care mesh-ul este mai fin. Cu toate acestea, în această situație, mai multe ecuații sunt generate și care trebuie rezolvate. În lucrarea de față este dezvoltată o metodă nouă pentru soluția ecuațiilor HR-FMV, care utilizează unitatea de procesare grafică (GPU) pentru a rezolva ecuațiile (paralele) HR-FMV. GPU-ul are o arhitectură hardware masiv paralelă, și este echipat cu sute sau mii de unități de calcul individuale. Un exemplu tipic de CPU-GPU comparație de bază este prezentată în figura 5.



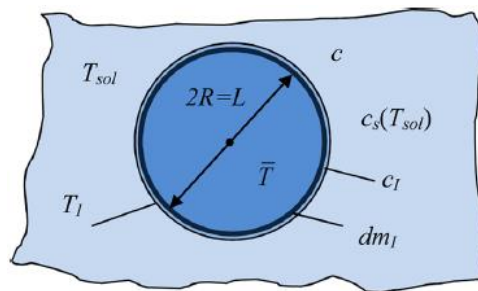
**Figura 5.** Comparația între un procesor central (cu patru nuclee rapide) și GPU (cu sute de nuclee mai lente)

În dezvoltarea propusă, GPU-ul hibrid este utilizat pentru a rezolva operațiile paralele (cum ar fi calcule integrale, ecuații HR-FMV și calculul vitezei de creștere) și CPU pentru piesele seriale ale algoritmului (timpul de integrare, bilanțul de masă, *etc.*). Codul este compilat la fișier *.mex*, care este apelabil din MatLab. Schema logică a acestui fișier *.mex* este prezentată în figura 6. Principala dificultate în implementare constă în faptul că datele existente în memoria GPU-ului nu sunt vizibile pentru CPU și *vice-versa*, astfel datele trebuie copiate pe unitatea de calcul respectivă înainte de efectuarea calculelor. Pe lângă programarea serială, și întrebările programării paralele, cum ar fi sincronizare a firelor de calcul, de asemenea, trebuie să fie tratate cu atenție pentru a obține performanțe bune de funcționare.



**Figura 6.** Schema logică a acestui fișier *.mex*

Cu toate acestea, nu toate modelele 2D sunt modele morfologice. În această teză, un model 2D este dezvoltat pentru efectele termice: în acest caz, prima proprietate internă a cristalelor este dimensiunea liniară, iar a doua este temperatura cristalului. Astfel, distribuția temperaturii cristalelor este luată în considerare, în contrast cu aproximația generală de spațiu omogen de temperatură. Acest model permite investigarea influenței distribuției temperaturii asupra distribuției mărimii. Condițiile de temperatură și concentrație în jurul unei particule fiind în soluție suprasaturată (în cristal fiind în creștere) sunt reprezentate în figura 7.



**Figura 7.** Condițiile de temperatură și concentrație în jurul unei particule aflată în creștere

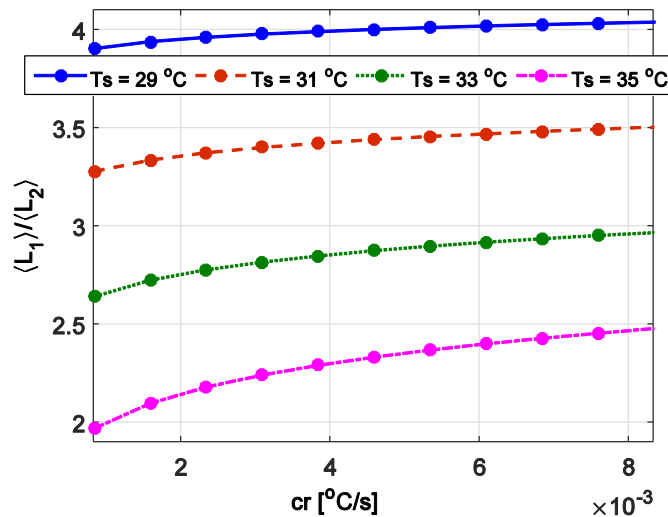
În dezvoltarea regulatorului predictiv după model (MPC), s-au aplicat modele mai simple și monodimensionale, deoarece scopul principal al acestei părți a fost dezvoltarea unui sistem MPC, care folosește Distribuția *Chord Length* (CLD), o serie de date de distribuție măsurate în mod obișnuit, dar utilizate foarte rar în scopuri cantitative, strict în aplicațiile off-line. Un soft sensor a fost dezvoltat, care, de fapt, este simularea a FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement, măsurarea CLD), care permite simularea CSD→CLD și care permite astfel comparația directă a CLD măsurată cu rezultatele simulării. Metoda are timp de calcul neglijabil în timp real.

## Capitolul 4. Analiza numerică a funcționării cristalizoarelor prin răcire

În această secțiune sunt prezentate rezultatele simulării, care analizează comportamentul cristalizoarelor prin răcire, bazate pe modelele discutate în capitolul precedent.

### 4.1. Cristalizarea discontinuă a cristalelor cu formă de placă

Forma de cristal sub formă de placă apare des în industria farmaceutică, dar numai câteva articole se ocupă cu simularea cristalizării lor. În simulări, s-au luat în considerare cristalizări însoțite cu nucleație secundară și mecanisme de creștere. În aceste simulări, s-a arătat că temperatura de însoțire (temperatura la care se adaugă semințele, este proporțională cu gradul de subrăcire) are cel mai puternic efect asupra formei produsului. Conform rezultatelor simulării prezentate în figura 8, viteza de răcire are o influență considerabil mai slabă asupra formei produsului decât temperatura de însoțire. Manipularea temperaturii de însoțire a variat raportul de aspect între 2 și 4. Într-adevăr, în sistemele reale, temperatura de însoțire nu poate depăși curba de nucleație.

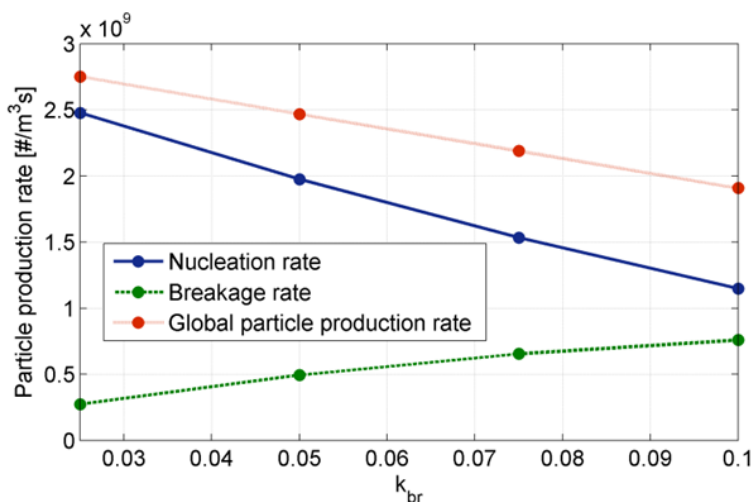


**Figure 8.** Influența vitezei de răcire lineară și temperatura de însoțire asupra formei de cristal de produs (raport de aspect) [33]

### 4.2. Cristalizare cristalelor aciculare

Numeroase articole au arătat că multe substanțe organice și anorganice formează cristale aciculare. Aceste cristale sunt sensibile la rupere de-a lungul lungimii lor. În teza de față,

cristalizarea cristalelor sub formă aciculară este analizată în cristalizor continuu, presupunând nucleație primară, creștere dependentă de mărime și de fragmentarea cristalelor. Elementul de noutate în acest model este faptul că utilizează metoda momentelor cuadratură (o implementare proprie), care permite aplicarea directă a modelelor de creștere și de rupere neliniare. Rezultatele simulării au arătat un efect invers interesant și total neașteptat: rata de rupere crescătoare ar putea duce la scăderea numărului de cristale (figura 9), în cazul în care viteza de producție a cristalelor este guvernată de nucleație, dar viteza de rupere este de asemenea semnificativă. Acest efect invers ilustrează foarte bine faptul că sub-procese (nucleația, creșterea și ruperea cristalelor) sunt legate puternic între ele de suprasaturația și distribuția granulometrică.



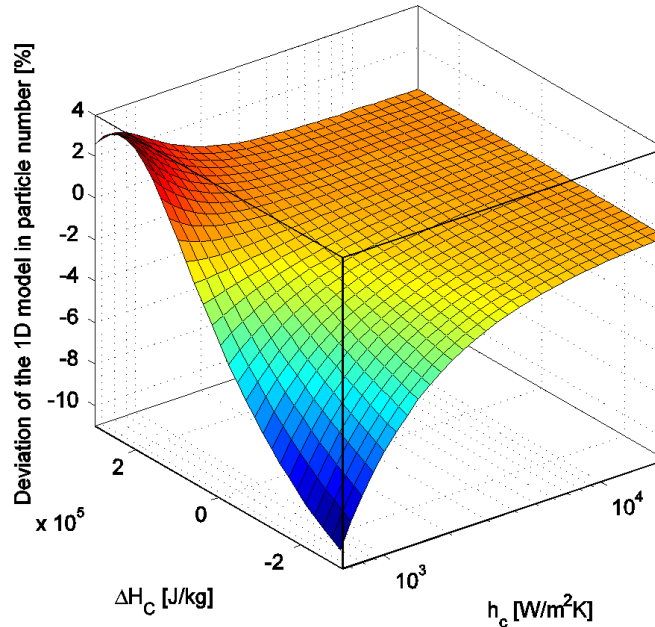
**Figura 9.** Viteza de producere a particulelor în regim staționar în funcție de constanta vitezei de rupere [28]

#### 4.3. Modelarea cristalizării cu efecte termice

Efectul căldurii de cristalizare este un aspect relativ neglijat în cristalizare atât din punct de vedere experimental cât și de modelare. Căldura de cristalizare este eliberată pe suprafața cristalelor fapt care conduce la o diferență de temperatură între cristal și soluție. Modelele aplicate în general utilizează aproximația spațiului termic omogen, în care căldura de cristalizare este absorbită de întreaga suspensie. Pentru a verifica validitatea acestei aproximări am dezvoltat un model de bilanț a populației 2D care diferențiază temperatura particulelor și a soluției și tratează temperatura particulei ca o proprietate de scală mezo a populației cristalelor. Modelul de cristalizare discontinuă include nucleația primară și secundară, creșterea cristalului și transferul termic între cristal și soluție. Se presupune că nucleația primară are loc la temperatura soluției în timp ce nucleația secundară și creșterea cristalelor, fiind procedee specifice asociate cu suprafața cristalului, au loc la temperatura (și suprasaturație corespunzătoare) cristalului. Rezultatele simulării au arătat că modelul 1D simplificat (folosind spațiu termic omogen) prezintă până la 10% abatere de la rezultatele modelului 2D mai detaliat (din punct de vedere termic). Conform



rezultatelor, simularea 2D tinde la rezultate 1D ca soluție, în cazul în care coeficientul de transfer de căldură tinde spre infinit. Acest lucru era de așteptat căci în acest caz, distribuția temperaturii degenerează, și, potrivit deducerii matematice, simplifică modelul 2D la modelul 1D corespunzător.



**Figura 10.** Abaterile în numărul cristalelor prezis de modelul 1D din rezultatele modelului 2D în funcție de căldura de cristalizare și coeficientul de transfer termic între cristal și soluție [34]

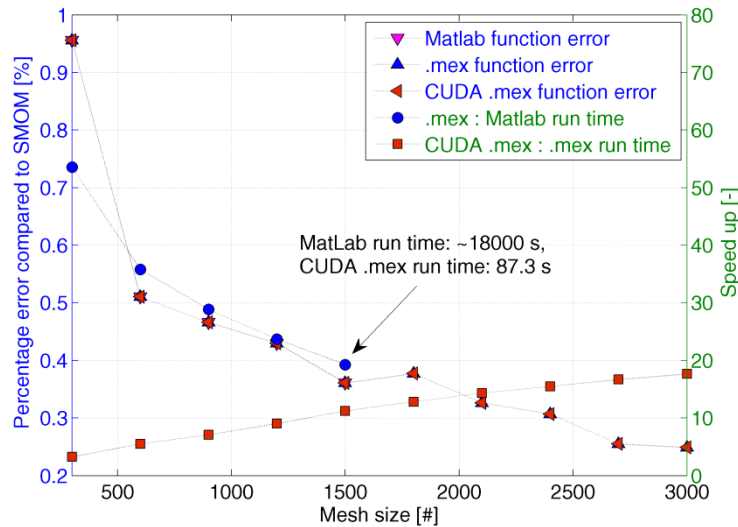
#### 4.4. Accelerarea cu placă video pentru metoda volumului finit

Aplicația de automatizare în timp real cere ca soluția modelului să fie găsită cu ordine de magnitudine mai rapid decât procesul real. În ciuda avantajelor HR-FMV, aceasta are timp de calcul ridicat, care, în plus, este o funcție de putere-lege a numărului variabilelor. Din acest motiv, s-au efectuat mai multe încercări de a îmbunătăți eficiența de calcul. Majoritatea acestor metode folosesc supercalculatoare care implică mai multe procesoare. Din punct de vedere industrial, din cauza costului crescut al acestor calculatoare, acest lucru nu este de dorit.

Plăcile grafice sunt dispozitive ieftine, fiind adecvate pentru executarea calculelor grele paralele. Acestea au fost folosite pentru accelerarea calculelor științifice masive în aproape toată zona a științei și a tehnologiei. În domeniul de cristalizare mai multe lucrări au fost publicate iar ele au discutat în principal accelerarea simulărilor Monte Carlo. În mod surprinzător, plăcile grafice nu au fost încă utilizate pentru accelerarea soluția HR-FMV.

Figura 11 prezintă efectele dimensiunii rețelei asupra timpului de rezolvare și a preciziei. Se pare că pentru rețeaua inițială ( $N = 300$ ,  $2 \mu\text{m}$  discretizare) eroarea este de aproape 1% și scade rapid cu dimensiunea rețelei. Aplicând o rețea cu pas mic, cu  $N = 1500$  ( $0,375 \mu\text{m}$  discretizare) există un minim local în curba de eroare, prin urmare, este un compromis bun între acuratețe și sarcina de calcul. Raportul timpilor de simulare CUDA *.mex*: *.mex* crește cu

dimensiunea rețelei până la 5-18 și raportul *.mex*: MatLab este în scădere. Simulările nu au fost realizate pentru funcția Matlab din cauza timpului de calcul extrem de mare. Dacă timpul de rulare, pentru o rețea cu  $N = 1500$  necesită 18000 secunde ( $\sim 5$  ore), pentru funcția Matlab. CUDA *.mex*, în contrast, același calcul a fost făcut în 87.3 secunde.



**Figura 11.** Dependența raportului de accelerație și de precizie în dimensiunea rețelei [35]

#### 4.5. Instrumentul CrySiV

CrySiV, acronimul pentru Crystallization Simulation and Visualization Tool este un instrument numeric pentru simularea proceselor de cristalizare. CrySiV se bazează pe funcțiile prezentate în secțiunea anterioară, prin urmare folosește metoda HR-FVM pentru a rezolva ecuația de bilanț a populației mono- și bidimensionale. Motivația pentru începerea dezvoltării unei platforme generice a fost performanța neașteptată a implementării combinate CPU-GPU. Principalele avantaje a CrySiV-ului peste simulatoare de cristalizare disponibile în prezent sunt capacitatea de a simula cristalizarea particulelor 2D, accelerarea GPU și modelul de dizolvare încorporat.

CrySiV are două părți, pentru doi grupuri țintă bine separate:

- O funcție MatLab. Aceasta are sintaxă de apelare similară cu funcțiile interne Matlab. Funcția MatLab este desemnată pentru ingineria de proces: pentru estimarea parametrilor, optimizare și automatizare. Faptul, că CrySiV nu are incluse funcțiile de optimizare și control în mod direct, nu reprezintă un dezavantaj, acestea fiind suplinite prin utilizarea funcției CrySiV în combinație cu toolboxul de optimizări și control ale MatLab.
- Interfața grafică interactivă. Interfața grafică a fost creată cu scopuri de vizualizare și are ca scop să efectueze simularea cristalizării mai interactive.

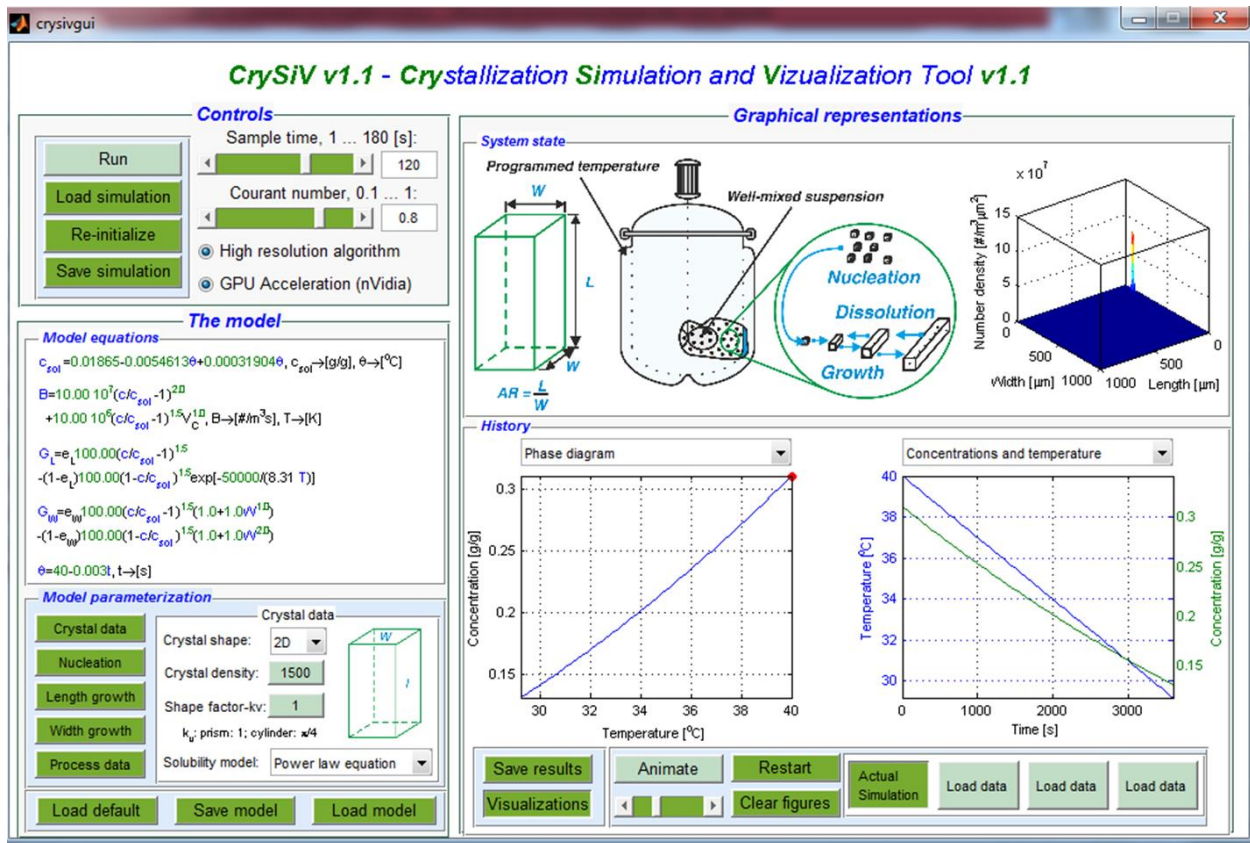


Figura 12. Interfața grafică a programului CrySiV

#### 4.6. Soft-senzori pentru FBRM și PVM

Pentru a ilustra funcționarea transformării CSD→CLD pe bază de proiecție, în această secțiune sunt efectuate simulări pentru cristale în formă de prisme 2D. De reținut că transformarea poate fi de asemenea utilizată pentru cristale 1D având formă cubică prin restricția  $L_1 = L_2$ . Transformarea CSD→CLD este un subiect puternic investigat, dar încă deschis în știința de cristalizare, deoarece existența transformării este cerința de bază a utilizării CLD în scopuri calitative. Distribuția raportului de aspect (ARD) este extrasă din imagini, capturate cu instrumente in-line de imagistică (de exemplu, cu PVM-Process Vision and Microscopy) și prelucrate prin mijloacele de analiză a imaginii.

Să considerăm o distribuție bivariată necorelată log-normală cu dimensiuni medii  $L_1 = 600 \mu\text{m}$ ,  $L_2 = 100 \mu\text{m}$  și  $\sigma_{L_1} = 500 \mu\text{m}$ ,  $\sigma_{L_2} = 200 \mu\text{m}$  dispersii. CLD și ARD simulate pentru populația de cristal bivariată prezentată în figura 3 sunt prezentate în figura 13. În graficul CLD se poate observa distribuția bimodală caracteristică a cristalelor aciculare. Valorile sunt între 100 și 700  $\mu\text{m}$ , iar maximele sunt situate la aproximativ 400 și 550  $\mu\text{m}$ . În graficul ARD există un maxim puternic la 1.5, dar rapoarte de aspect se regăsesc până la 10.5; ceea ce este ciudat este

faptul că raportul de aspect mediu real este 6. Acest lucru poate fi explicat prin efectele combinate ale dispersiei distribuției și efectele proiecțiilor 2D.

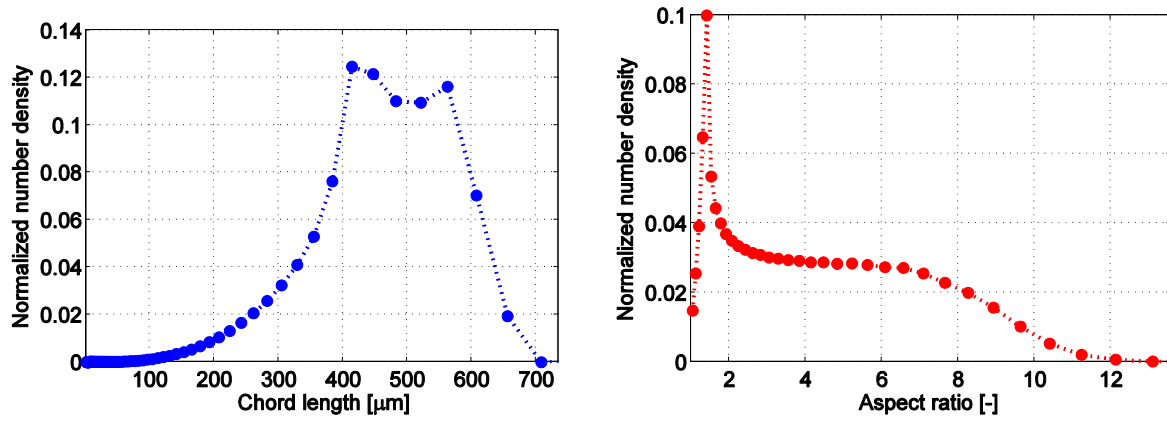


Figura 13. CLD și ARD simulat

## Capitolul 5. Conducerea optimă a cristalizoarelor prin răcire

În acest capitol se prezintă estimarea cinetică pe bază de model, dezvoltarea sistemului de control și experimentele pe bază de control predictiv după model.

### *5.1 Algoritmul de control, rezultate de simulare (CLD based N-MPC + RHE algorithm. Simulation results)*

Obiectivul acestei părți este de a dezvolta un regulator predictiv după model neliniar (NMPC) pentru distribuția granulometrică a produsului în cristalizor cu răcire discontinuă cu timp de operare fixat. Strategia de control implică un RHE a cărei orizont de estimare este în creștere pe timpul procesului real folosind ca date măsurate concentrația și CLD. Pentru a rezolva PMM parametric, RHE are rolul, pe lângă estimarea stării sistemului nemăsurabil, de a îmbunătăți în continuu calitatea modelului prin reajustarea parametrilor cinetici.

În calculele NMPC, este aplicată o optimizare dinamică accelerată care reduce timpul de calcul la timpuri de etanșonare industriale. Divizia fină este aplicată în soluția ecuației de bilanț a populației pentru a evita PMM-urile structurale (abaterile de la "Plant" cauzate de erori numerice). Calculele sunt terminate în ordinul de mărime a timpului de etanșonare industrial (2-3 minute).

Figura 14 prezintă profilul de temperatură în bucla deschisă și performanța NMPC/RHE. Optimul Plant este profilul optim de temperatură calculat prin optimizare pe bază de CSD cu parametrii Plant. Această strategie acționează pe CSD (distribuția granulometrică) și sunt implicați parametrii cineticii corecte, fiind profilul optim din punct de vedere al calității produsului. Cu toate acestea, CSD nu poate fi măsurat în timp real cu instrumente on-line. Printre posibilele CLD (gradul de ponderare), CLD neponderat (NW) este cel mai potrivit pentru aplicația de control. Curba optimă bazată pe NW CLD a fost calculată prin folosirea parametrilor cinetici corecți calculați în baza-CLD-urile simulate.

După cum se pare, această curbă este deasupra profilului optimal de temperatură bazat pe CSD. Parametrii cinetici folosiți în simulări pot diferi de cinetica actuală de plant (cazul parametrilor parametric plant-model mismatch). Această situație este prezentată prin efectuarea unei optimizări bazată pe CLD implicând parametrii de model. Acest profil este total diferit de ambele simulări ale parametrilor Plant: la început este aplicată o răcire puternică care este urmată de a răcire lentă și lungă.

Parametrii cinetici inițiali a sistemului NMPC pot diferi de parametrii actuali. RHE+NMPC bazată pe NW CLD este o simulare de control, începând cu parametrii de model dar sunt reglate în continuu prin RHE. În conformitate cu figura, există un acord foarte bun între simulare NMPC și profilul de temperatură optimă bazată pe CLD. CSD-urile realizate prin aceste două profiluri de răcire practic se suprapun. Optimizarea bazată pe CLD care a fost efectuată prin parametrii de

Model conduce la cel mai rău CSD bimodal. Aceste rezultate indică robustețea combinației RHE/NMPC împotriva PMM parametric asigurată de estimare de stare eficientă.

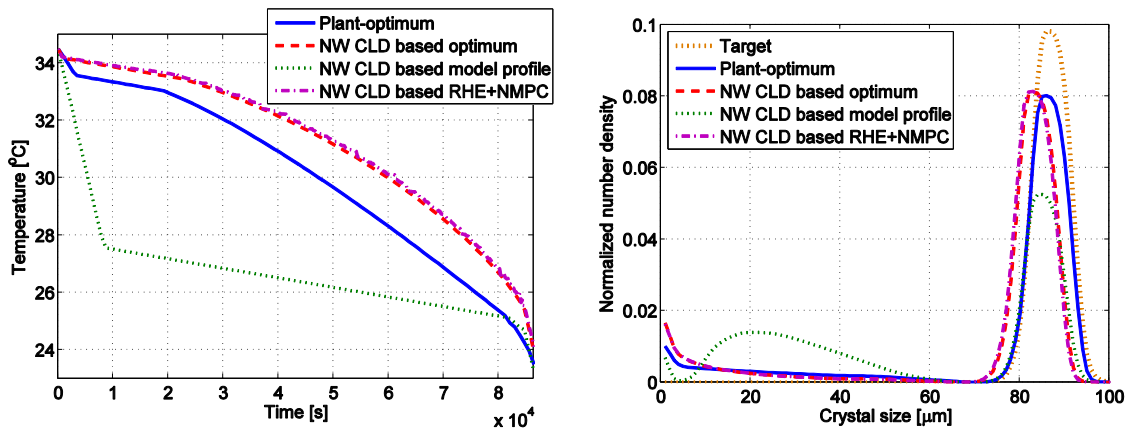


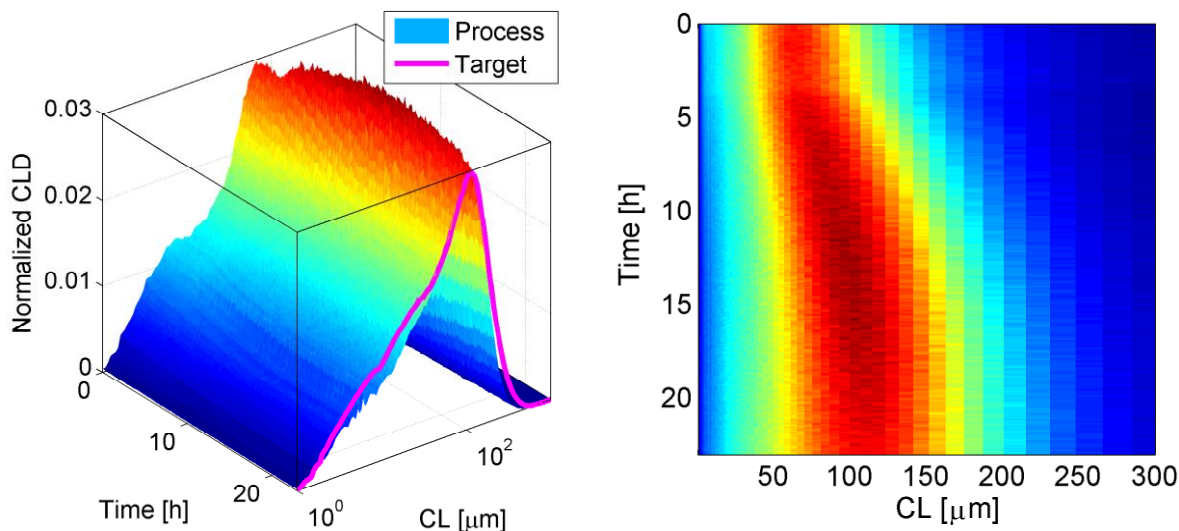
Figura 14. Performanța de control în bucla deschisă

## 5.2 Cristalizarea acidului ascorbic din soluții apoase: studii de cinetică și control

Chiar dacă modelarea și controlul cristalizării sunt investigate intensiv în domeniul științei și tehnologiei particulelor, iar acidul L-ascorbic (vitamina C) se produce în cantități mari, doar câteva studii se ocupă de cristalizarea vitaminei C. În literatura de specialitate, variațiile de formă și mărime au fost monitorizate cu ajutorul instrumentelor moderne, presupunând forme bidimensionale în timpul cristalizării discontinue însămânțate din apă. Solubilitatea, nucleația și cinetica creșterii au fost investigate pe sisteme de apă și alcool, dar ecuațiile cinetice ale acestor investigații cu greu pot fi încorporate în PB tradițional bazat pe modele de cristalizare. Într-o investigație teoretică s-a arătat că forma vitaminei C nu este constantă dar prezintă obiceiuri complexe în timpul cristalizării.

Cu toate acestea, un studiu orientat asupra controlului în cazul cristalizării vitaminei C nu a fost publicat încă. În această secțiune sistemul NMPC bazată pe CLD a fost aplicat pe cristalizarea acidului ascorbic. Înainte de a rula NMPC, parametrii cinetici ai cristalizării au fost determinați prin fitarea modelului 1D pe datele de concentrația și CLD a patru experimente.

Suprafața din figura 15 ilustrează variația temporală a CLD-ului precum și CLD de referință. La sfârșitul cristalizării, referința este foarte bine aproximată. Din vederea de sus a suprafeței este evident că variația maximă a CLD-ului a fost înregistrată în regiunea de răcire lentă, unde suprasaturația era mare și germenii de cristal sunt în creștere rapidă în diametru. Din acest punct de vedere este, de asemenea, sugerat că atunci când are loc răcirea finală rapidă, dimensiunile sunt ușor scăzute.



**Figura 15.** Variația CLD în timpul controlului NMPC

Trebuie subliniat faptul că referința este un CLD real, măsurat cu aceeași FBRM în aceeași condiții ca și în cazul experimentelor de control. Acest lucru este foarte avantajos pentru că erorile de transformări CSD→CLD sunt omise complet din punctul de vedere al automatizării procesului și s-ar putea manifesta numai în calitatea parametrilor cinetici intermediari.

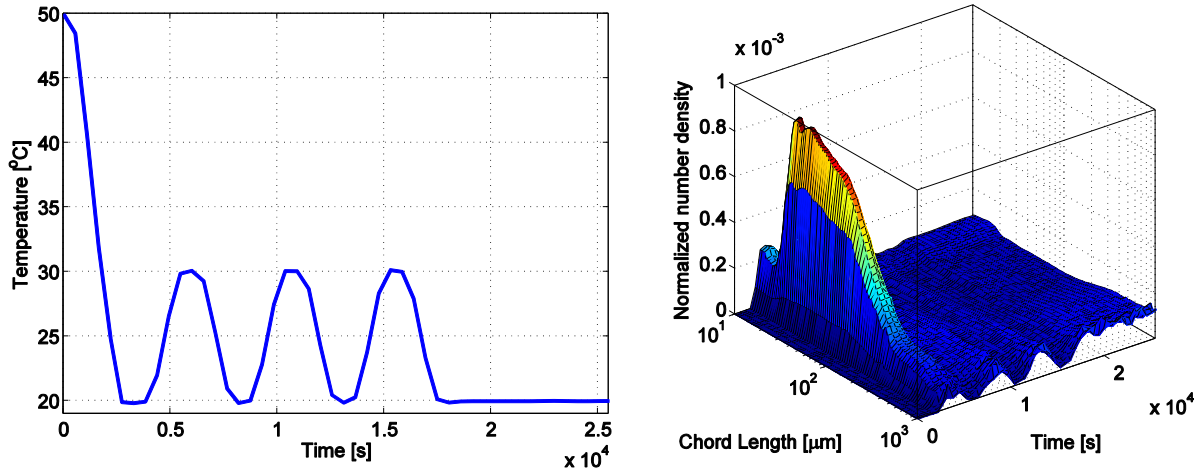
### 5.3 Estimarea parametrilor pentru cristalizarea acidului succinic

Înțelegerea formării formei de cristal în timpul cristalizării din soluție este o provocare majoră în știința modernă de cristalizare, care rezultă în manipularea simultană rațională și eficientă a mărimii și a formei. Cristalele cu formă aciculară au fost deja analizate în această lucrare, care au proprietăți avantajoase ca aglomerarea, în general, sunt neglijabile, iar minimizarea vitezei de rupere poate fi atinsă prin operarea corectă a agitatorului. Astfel, nucleația, creșterea și dizolvarea sunt mecanismele ale căror viteze trebuie să fie estimate. În consecință, cristalele cu formă de tijă ar fi ideale pentru calibrarea modelului de bilanț a populației morfologic 2D, pe baza cantităților înregistrate de instrumente PAT disponibile în comerț.

Este cunoscut faptul că dizolvarea ar putea îmbunătăți în mod considerabil flexibilitatea sistemului și ar putea ajuta mult în atingerea distribuției de referință a dizolvării germinilor. În cazul 2D, pe lângă dizolvarea germinilor, dizolvarea ar putea conduce la modificări ale formei de cristal din cauza diferitelor exponenți de suprasaturație la creștere / dizolvare a fațetelor de cristal. Astfel, în proiectarea experimentului, etapele de răcire-încălzire au fost aplicate pentru a genera rezultate care sunt potrivite pentru estimarea cineticii nucleației, creșterii și dizolvării.

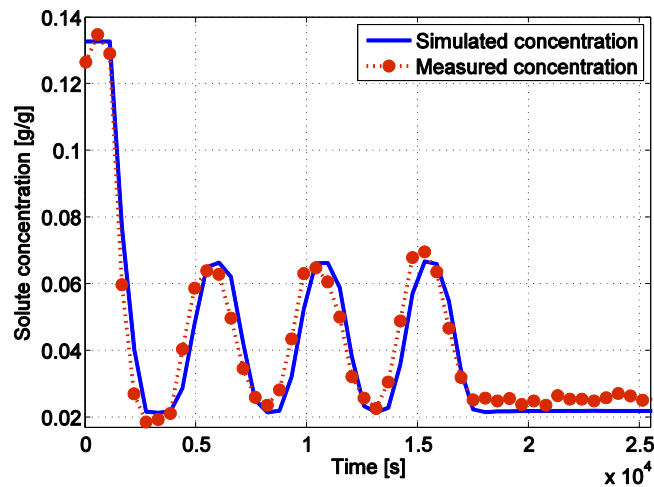
Figura 16 prezintă un profil de temperatură care implică mai multe etape de răcire-încălzire, cu scopul de a îmbunătăți calitatea parametrilor estimați. Variația experimentală a CLD

este de asemenea ilustrată și se pare că prima răcire generează cristale mici în număr ridicat, care se dizolvă în prima etapă de dizolvare și pornind de la a doua răcire se produc cristale considerabil mai mari. Se pare că fiecare etapă de încălzire aduce cristale în domenii mai mari, ceea ce confirmă presupunerea că dependențele de suprasaturație a vitezelor de dizolvare și de creștere sunt considerabil diferite.



**Figura 16.** Un profil de temperatură aplicat în experimente de calibrare și variația CLD în acest experiment

Figura 17 prezintă concentrațiile simulate și măsurate în timpul experimentului din figura 16. Se poate observa că valorile sunt apropiate. Se pare că concentrațiile sunt corelate cu profilul temperaturii aplicate, fapt cauzat de dependența de temperatură a solubilității. Ca urmare, figura 17 sugerează că, în acest caz, cinetica de creștere și de dizolvare sunt rapide, concentrațiile urmăresc destul de bine temperatura, ceea ce indică apropierea concentrației reale de solubilitate, în fiecare moment.



**Figura 17.** Variația concentrațiilor simulate și măsurate



## Concluzii

Tema centrală a acestei lucrări de doctorat a fost analiza și automatizarea proceselor de cristalizare, prin răcire, pe bază de model. În partea de analiză pe bază de model, au fost dezvoltate modele de cristalizare noi, implicând bilanțuri ale populației morfologice 2D și un model 2D pentru populația binară de mărime - temperatură. Simulările efectuate pe baza acestor modele de bilanț al populației au avut ca scop să ajute la înțelegerea mai profundă a proceselor de cristalizare complexe. Toate investigațiile au avut unele rezultate neașteptate, care au fost explicate prin inter-corelarea complexă a subproceselor de cristalizare prin distribuția granulometrică și suprasaturație. A fost propusă o implementare hibridă CPU-GPU a metodei HR-FVM, care a prezentat performanțe de calcul neașteptat de bune.

Partea de control pe bază de model utilizează bilanțuri de populație monodimensionale, și a fost propusă o transformare CSD→CLD care stă pe o bază fizică. Transformarea este dezvoltată pentru cristale prismatice 2D, al căror caz extrem este forma cubică 1D. Acestea permit aplicarea CLD-ului măsurat cu FBRM în controlul procesului, care este colectat în mod obișnuit în timpul experimentelor, dar rar utilizat în scopuri cantitative. NMPC, cuplat cu un estimator de stare a asigurat funcționarea robustă în simulări. Sistemul de control dezvoltat a fost testat în cazul cristalizării discontinuă a acidului L-ascorbic. Acesta a avut performanțe bune și a avut ca rezultat o distribuție granulometrică considerabil mai bună decât răcirea liniară corespunzătoare. În acest capitol a fost estimată cinetica de cristalizare a acidului succinic 2D (prismatic pe baza experimentelor discontinuu date de concentrație și CLD).

## Bibliografia selectată

- [1] A. Mersmann, *Crystallization Technology Handbook*. Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 2001.
- [2] P. D. Christofides, N. El-Farra, M. Li, and P. Mhaskar, “Model-based control of particulate processes,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 63, no. 5, pp. 1156–1172, 2008.
- [3] X. Wang, M. Dennis, and L. Hou, “Clathrate hydrate technology for cold storage in air conditioning systems,” *Renew. Sustain. Energy Rev.*, vol. 36, pp. 34–51, Aug. 2014.
- [4] M. Grabowski, J. Klemeš, K. Urbaniec, G. Vaccari, and X. . Zhu, “Minimum energy consumption in sugar production by cooling crystallisation of concentrated raw juice,” *Appl. Therm. Eng.*, vol. 21, no. 13–14, pp. 1319–1329, Oct. 2001.
- [5] A. Melchuna, A. Cameirao, J.-M. Herri, and P. Glenat, “Topological modeling of methane hydrate crystallization from low to high water cut emulsion systems,” *Fluid Phase Equilib.*, Nov. 2015.
- [6] A. S. Myerson, *Handbook of Industrial Crystallization*. Elsevier, 2002.
- [7] S. L. Lee, T. F. O’Connor, X. Yang, C. N. Cruz, S. Chatterjee, R. D. Madurawe, C. M. V Moore, L. X. Yu, and J. Woodcock, “Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production,” *J. Pharm. Innov.*, vol. 10, no. 3, pp. 191–199, 2015.
- [8] L. Y. Ng, N. G. Chemmangattuvalappil, and D. K. S. Ng, “A Multiobjective Optimization-Based Approach for Optimal Chemical Product Design,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 53, no. 44, pp. 17429–17444, 2014.
- [9] Z. K. Nagy and R. D. Braatz, “Advances and New Directions in Crystallization Control,” *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, vol. 3, no. 1, pp. 55–75, 2012.
- [10] J. De Yoreo, “Crystal nucleation: more than one pathway,” *Nat. Mater.*, vol. 12, pp. 284–5, 2013.
- [11] A. Randolph and M. Larson, *Theory of particulate processes, analysis and techniques of continuous crystallization*. Salt Lake City: Academic Press, 1988.
- [12] Z. K. Nagy, G. Fevotte, H. Kramer, and L. L. Simon, “Recent advances in the monitoring, modelling and control of crystallization systems,” *Chem. Eng. Res. Des.*, vol. 91, no. 10, pp. 1903–1922, Oct. 2013.
- [13] C. Y. Ma and X. Z. Wang, “Model identification of crystal facet growth kinetics in morphological population balance modeling of l-glutamic acid crystallization and experimental validation,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 70, pp. 22–30, 2012.

- [14] D. Acevedo, Y. Tandy, and Z. K. Nagy, "Multiobjective Optimization of an Unseeded Batch Cooling Crystallizer for Shape and Size Manipulation," *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 54, no. 7, pp. 2156–2166, Feb. 2015.
- [15] C. Y. Ma and X. Z. Wang, "Closed-loop control of crystal shape in cooling crystallization of l-glutamic acid," *J. Process Control*, vol. 22, no. 1, pp. 72–81, Jan. 2012.
- [16] M. R. Abu Bakar, Z. K. Nagy, A. N. Saleemi, and C. D. Rielly, "The impact of direct nucleation control on crystal size distribution in pharmaceutical crystallization processes," *Cryst. Growth Des.*, vol. 9, no. 3, pp. 1378–1384, 2009.
- [17] P. S. Agachi, M. V. Cristea, Z. K. Nagy, and A. Imre-Lucaci, *Model based control: case studies in process engineering*. John Wiley & Sons, 2007.
- [18] Z. K. Nagy, "Model based robust control approach for batch crystallization product design," *Comput. Chem. Eng.*, vol. 33, no. 10, pp. 1685–1691, 2009.
- [19] M. W. Hermanto, M.-S. Chiu, and R. D. Braatz, "Nonlinear model predictive control for the polymorphic transformation of L-glutamic acid crystals," *AIChE J.*, vol. 55, no. 10, pp. 2631–2645, Oct. 2009.
- [20] H. M. Hulburt and S. Katz, "Some problems in particle technology. A statistical mechanical formulation," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 19, pp. 555–574, 1964.
- [21] A. Mesbah, H. J. M. Kramer, A. E. M. Huesman, and P. M. J. Van den Hof, "A control oriented study on the numerical solution of the population balance equation for crystallization processes," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 64, no. 20, pp. 4262–4277, Oct. 2009.
- [22] D. L. Marchisio, J. T. Pikturna, R. O. Fox, R. D. Vigil, and A. A. Barresi, "Quadrature method of moments for population-balance equations," *AIChE Journal*, vol. 49, no. 5, pp. 1266–1276, 2003.
- [23] R. Gunawan, I. Fusman, and R. D. Braatz, "High resolution algorithms for multidimensional population balance equations," *AIChE J.*, vol. 50, no. 11, pp. 2738–2749, 2004.
- [24] A. Mesbah, A. E. M. Huesman, H. J. M. Kramer, and P. M. J. Van den Hof, "A comparison of nonlinear observers for output feedback model-based control of seeded batch crystallization processes," *J. Process Control*, vol. 21, no. 4, pp. 652–666, Apr. 2011.
- [25] R. E. Kalman, "A New Approach to Linear Filtering and Prediction Problems," *J. Basic Eng.*, vol. 82, no. 1, p. 35, 1960.
- [26] D. G. Luenberger, "Observers for Multivariable Systems," *IEEE Trans. Automat. Contr.*, vol. 11, no. 2, pp. 190–197, 1966.

- [27] J. S. Il Kwon, M. Nayhouse, G. Orkoulas, D. Ni, and P. D. Christofides, "A method for handling batch-to-batch parametric drift using moving horizon estimation: Application to run-to-run MPC of batch crystallization," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 127, pp. 210–119, 2015.
- [28] B. Szilágyi, P. Ş. Agachi, and B. G. Lakatos, "Numerical analysis of crystallization of high aspect ratio crystals with breakage," *Powder Technol.*, vol. 283, pp. 152–162, 2015.
- [29] H. Briesen, "Simulation of crystal size and shape by means of a reduced two-dimensional population balance model," in *Chemical Engineering Science*, 2006, vol. 61, no. 1, pp. 104–112.
- [30] B. G. Lakatos, "Moment method for multidimensional population balance models," in *Proc. 4th Int. Conf. Population Balance Modelling*, 2010, pp. 885–903.
- [31] D. L. Wright, D. L. Wright, R. McGraw, R. McGraw, D. E. Rosner, and D. E. Rosner, "Bivariate Extension of the Quadrature Method of Moments for Modeling Simultaneous Coagulation and Sintering of Particle Populations.," *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 236, no. 2, pp. 242–251, 2001.
- [32] R. J. LeVeque, *Finite volume methods for hyperbolic problems*, vol. 31. Cambridge university press, 2002.
- [33] B. Szilágyi and B. Lakatos, "Batch Cooling Crystallization of Plate-like Crystals: A Simulation Study," *Period. Polytech. Chem. Eng.*, vol. 59, no. 2, pp. 151–158, 2015.
- [34] B. G. Lakatos and B. Szilagy, "Modeling Crystallization from Solution with Heat Effects," *Cryst. Growth Des.*, vol. 15, no. 12, pp. 5726–5737, 2015.
- [35] B. Szilágyi and Z. K. Nagy, "Graphical Processing Unit (GPU) Acceleration for Numerical Solution of Population Balance Models Using High Resolution Finite Volume Algorithm," *Comput. Chem. Eng.*, 2016.