



Sveučilište u Zagrebu

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

HRVOJE DORIĆ

NAPREDNO VOĐENJE PROCESA ŠARŽNE KRISTALIZACIJE

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2024.



University of Zagreb

FACULTY OF CHEMICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY

HRVOJE DORIĆ

BATCH CRYSTALLIZATION ADVANCED PROCESS CONTROL

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2024



Sveučilište u Zagrebu
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTAVA I TEHNOLOGIJE

HRVOJE DORIĆ

NAPREDNO VOĐENJE PROCESA ŠARŽNE KRISTALIZACIJE

DOKTORSKI RAD

Mentor:
prof. dr. sc. Nenad Bolf

Zagreb, 2024.



University of Zagreb
FACULTY OF CHEMICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY

HRVOJE DORIĆ

BATCH CRYSTALLIZATION ADVANCED PROCESS CONTROL

DOCTORAL THESIS

Supervisor:
Prof. Nenad Bolf, PhD.

Zagreb, 2024

ABSTRACT

A method for real-time monitoring of particle size distribution in the batch crystallisation process was developed based on experimental data for the fosamprenavir calcium - methanol crystallisation system. The method was developed with the aim of improving the pharmaceutical production process considering product quality. Furthermore, such a method is a prerequisite for the development of an advanced process control strategy to achieve the desired particle size distribution at the end of the batch crystallisation process.

The first part of the research involved the development of an automated and integrated laboratory set-up for experiments and tests of the developed methods. The next step was the collection of experimental data from the batch crystallisation process needed for the development of calibration models. The final step of the research was the development and application of methods for real-time monitoring of the particle size distribution of crystallised fosamprenavir calcium.

The chord length distribution of the crystallised sample was recorded in real time using the focused beam reflectometer. As this type of data is not a reliable representation of the particle size distribution, a calibration model is required that describes the functional relationship between the chord length distribution and the particle size distribution of the crystallised sample.

The calibration models for real-time monitoring of particle size distribution were developed separately using partial least squares regression and artificial neural networks. The results of these two mathematical approaches were analysed. Principal component analysis was used for preliminary interpretation of the experimental data and detection of outliers.

Both methods have proven to be applicable for this application. Regression models using the partial least squares method have proven to be better for this application, although neural networks should not be discarded. For non-linear systems and a larger amount of available experimental data, artificial neural networks are likely to prove more suitable than partial least squares regression models.

The scientific contribution is achieved through the development and application of an original, advanced real-time monitoring strategy for batch crystallisation processes. The application of the developed monitoring strategy will, as expected, improve the batch crystallisation process and achieve the desired particle size distribution.

Keywords

batch crystallization, real-time monitoring, particle size distribution, partial least squares regression, artificial neural networks

SAŽETAK

Na temelju eksperimentalnih podataka za kristalizacijski sustav fosamprenavir kalcij - metanol razvijena je metoda za praćenje raspodjele veličine čestica u stvarnom vremenu u procesu šaržne kristalizacije. Metoda je razvijena s ciljem poboljšanja procesa farmaceutske proizvodnje kako bi se ostvarila odgovarajuća kvaliteta proizvoda. Nadalje, prikazana metoda je preduvjet za razvoj napredne strategije vođenja procesa za postizanje željene raspodjele veličine čestica na kraju šaržnog procesa kristalizacije.

Prvi dio istraživanja uključivao je razvoj automatiziranog i integriranog laboratorijskog sustava za pokuse i ispitivanja razvijenih metoda. Sljedeći korak bilo je prikupljanje eksperimentalnih podataka iz procesa šaržne kristalizacije potrebnih za razvoj kalibracijskih modela. Završni korak istraživanja obuhvatio je razvoj i primjenu metoda za praćenje distribucije veličine čestica kristaliziranog fosamprenavir kalcija u stvarnom vremenu.

Distribucija duljine kristaliziranog uzorka snimljena je u stvarnom vremenu pomoću reflektometra s fokusiranim snopom. Budući da ova vrsta podataka ne prikazuje pouzdano distribucije veličine čestica, potreban je kalibracijski model koji daje funkcionalni odnos između distribucije duljine uzorka i distribucije veličine čestica kristaliziranog uzorka.

Kalibracijski modeli za praćenje distribucije veličine čestica u stvarnom vremenu razvijeni su zasebno primjenom djelomične regresije najmanjih kvadrata i umjetnih neuronskih mreža. Analizirani su rezultati ova dva pristupa. Analiza glavnih komponenti primijenjena je za preliminarno tumačenje eksperimentalnih podataka i otkrivanje odstupajućih vrijednosti.

Obje metode pokazale su se prikladnim za ovu primjenu. Regresijski modeli koji koriste metodu parcijalnih najmanjih kvadrata pokazali su se boljim, iako neuronske mreže ne treba odbaciti. Za nelinearne sustave i veću količinu dostupnih eksperimentalnih podataka, umjetne neuronske mreže trebale bi se pokazati prikladnijima od parcijalnih modela regresije najmanjih kvadrata.

Znanstveni doprinos ostvaren je razvojem i primjenom originalne, napredne strategije praćenja procesa šaržne kristalizacije u stvarnom vremenu. Primjena razvijene strategije praćenja će, očekivano, unaprijediti proces šaržne kristalizacije i postići željenu distribuciju veličine čestica.

Ključne riječi

šaržna kristalizacija, praćenje u stvarnom vremenu, raspodjela veličine čestica, parcijalna regresija najmanjih kvadrata, umjetne neuronske mreže