

Diss. ETH no. 17880

**MODELING AND MONITORING OF SHAPE  
EVOLUTION OF PARTICLES IN BATCH  
CRYSTALLIZATION PROCESSES**

A dissertation submitted to

**ETH ZURICH**

for the degree of

**Doctor of Sciences**

presented by

**JAN EGGERS**

Diplom-Ingenieur, University of Stuttgart (Germany)

Ingénieur des Arts et Manufactures, Ecole Centrale Paris (France)

born on December 22<sup>nd</sup>, 1976

citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Marco Mazzotti (ETH Zurich), examiner

Prof. Dr. Gilles Févotte (ENSM St. Etienne), co-examiner

Prof. Dr. Giuseppe Storti (Politecnico di Milano), co-examiner

Zurich 2008

# Abstract

Crystallization is an important process in the chemical and pharmaceutical industry. Process performance can strongly depend on product properties like crystal size and shape. Particularly in recent years, crystal shape therefore became the topic of scientific research. The main goals of this work are to understand the mechanisms leading to specific morphologies and, more importantly, to study how the shape of crystals can be altered.

The focus of this work was to investigate with simulations and experiments the evolution of particle shape in batch cooling crystallization processes. To that aim different models for the prediction of crystal morphology were studied. A simplified particle description using two independent characteristic crystal dimensions was incorporated in a process model leading to a two dimensional particle size distribution (PSD). The corresponding two dimensional population balance was analyzed with the method of characteristics. The evolution of crystal shape was then described by a time dependent ratio of growth rates. This result allowed for a detailed analysis of the parameters in the growth kinetics yielding a qualitative understanding of the relationship between operating conditions and particle shape.

Another important aspect was the appropriate monitoring of crystallization processes. For the on-line measurement of the solute concentration ATR-FTIR was successfully used. In-situ monitoring tools for particle size and shape and also some ex-situ size and shape characterization tools suffer from a common problem: they have a two dimensional per-

spective on the particles that can float freely in front of the probe and adopt any orientation in space. Thus, the desired properties, i.e. size and shape, cannot be measured directly and the relation between the obtained measurement data and the desired ones is not straightforward. A Monte-Carlo approach was used to simulate such measurements and it allows for the computation of the expected measurements for a given particle population. An optimization algorithm is introduced to solve the inverse problem, namely the restoration of a two dimensional PSD based on the measured data. The algorithm was tested in simulations and applied in real crystallization experiments.

# Zusammenfassung

Kristallisation ist ein wichtiger Prozess in der chemischen und pharmazeutischen Industrie. Die Effizienz des Prozesses kann stark von Produkteigenschaften wie Kristallgröße und -form abhängen. Vor allem in jüngerer Vergangenheit, ist daher die Kristallform in den Blickpunkt wissenschaftlicher Forschung gelangt. Die wichtigsten Ziele sind es die Mechanismen, die zu spezifischen Morphologien führen, zu verstehen und, was noch wichtiger ist, zu untersuchen mit welchen Mitteln die Form der Kristalle verändert werden kann.

Schwerpunkt dieser Arbeit war es, mit Simulationen und Experimenten die Entwicklung der Partikelform in der Batch-Kühlkristallisation zu betrachten. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Modelle für die Morphologievorhersage untersucht. Eine vereinfachte Beschreibung von Partikeln mittels zweier charakteristischer, unabhängiger Kristalldimensionen wurde in ein Prozessmodell integriert und führt zu zweidimensionalen Partikelgrößenverteilungen. Die resultierende zweidimensionale Populationsbilanz ist mit der Methode der Charakteristiken analysiert worden. Die Entwicklung der Partikelform kann dann auf das zeitabhängige Verhältnis von Wachstumsraten zurückgeführt werden. Dieses Ergebnis erlaubt eine detaillierte Analyse der Parameter in der Wachstumskinetik und verbessert das qualitative Verständnis der Beziehung zwischen Betriebsbedingungen und Partikelform.

Ein weiterer wichtiger Aspekt war die angemessene Anwendung von Messinstrumenten. Für die On-line-Messung der Konzentration des gelösten Feststoffes wurde erfolgreich ATR-FTIR Spektroskopie eingesetzt.

Geräte für die In-situ-Messung der Kristallgröße und -form, und auch einige Geräte für die Ex-situ-Charakterisierung, leiden unter einem gemeinsamen Problem: Sie haben eine zweidimensionale Sicht auf die Kristalle, die frei vor der Sonde schweben und alle möglichen Orientierungen im Raum annehmen können. Somit sind die gewünschten Eigenschaften, d.h. die Größe und Form, nicht direkt messbar. Das Verhältnis zwischen den gewonnenen und den gewünschten Messdaten ist nicht offensichtlich. Ein Monte-Carlo-Ansatz wurde verwendet, um solche Messungen zu simulieren. Er ermöglicht die Berechnung der erwarteten Messungen für eine bestimmte Partikelgrößenverteilung. Ein Optimierungsalgorithmus zur Lösung des inversen Problems, nämlich die Wiederherstellung einer zweidimensionalen PSD auf der Grundlage der gemessenen Daten, wurde vorgestellt. Der Algorithmus wurde in Simulationen und in realen Experimenten getestet.