

Diss. ETH no. 18313

**MONITORING OF PARTICLE SIZE AND SHAPE IN
CRYSTALLIZATION PROCESSES**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

MICHEL KEMPKE

M.Sc. , Eindhoven University of Technology (the Netherlands)

born on August 15th, 1980

citizen of the Netherlands

accepted on the recommendation of

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

Prof. Dr. Kevin Roberts (University of Leeds), co-examiner

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

Zurich 2009

Abstract

The importance of particle size and shape in crystallization and the potential merits of controlling and monitoring these properties are widely acknowledged. An increased interest from industry in engineering and measuring crystal shape has led to a growing number of publications studying the effects of various operating conditions on particle shape, the underlying mechanisms leading to different particle shapes and the development of techniques to measure particle shape. The latter remains a rather challenging area of research and the body of literature on this topic is still quite limited.

The main objective of this work is to investigate current and to develop new techniques to characterize crystal shape. One of the most promising of these techniques is the analysis of images of crystals in suspension. A setup was developed in this work, capable of the rapid acquisition of high quality images of particles in suspension. An automated image analysis routine processes these images to yield a so called axis length distribution (ALD). Depending on the exact configuration of the imaging setup, this is either a 2D or 4D measurement. The use of the chord length distribution (CLD) provided by the FBRM in measuring bidimensional growth rates was also investigated.

The problem with both measurements is that they are based on projections of particles that are randomly oriented. As such, none of these measurements can directly provide the particle size and shape and a measurement model is required to interpret these measurements. In the measurement model, particles are described by either two or three independent crystal sizes and, consequently, populations of these particles are described by two dimensional or three dimensional particle size distributions (PSDs). Using a Monte–Carlo ap-

proach, the random orientation of the particles and the resulting projections are simulated. Based on these projections, the chord lengths and axis lengths are calculated, thus allowing for the prediction of the CLD and the ALD for any given 2D or 3D PSD.

The ill-conditioned inverse problem of restoring a PSD from a measured ALD is solved in this work by minimizing the second norm of the residual while constraining the first norm of the PSD. The imaging setup, together with the image analysis and PSD restoration algorithms were applied in the crystallization of ascorbic acid and paracetamol from water, to monitor the effect of operating conditions on crystal size and shape as well as to characterize a population of β L-glutamic acid and ascorbic acid crystals in three dimensions.

The use of holography in multi-dimensional particle characterization was also explored. A technique was developed to simultaneously measure the location, orientation as well as the length and width of opaque, needle shaped particles in suspension without the need for a restoration algorithm.

Zusammenfassung

Die Wichtigkeit der Kristallgrösse und -form ist weithin anerkannt und die Kontrolle dieser Grössen stellt einen potentiellen Gewinn in der Produktion dar. Das daraus entstehende zunehmende Interesse der Industrie an der Veränderung und Messung der Partikelform und -grösse hat zu einer zunehmenden Anzahl Publikationen geführt, die sich damit auseinandersetzen, wie die Veränderung verschiedener Prozessbedingungen die Kristallform beeinflusst und was die dafür zugrundeliegenden Mechanismen sind. Dabei stellt die Entwicklung von Techniken zur Messung von Kristallform und -grösse weiterhin ein herausforderndes Forschungsgebiet dar, über welches noch wenig publiziert wurde.

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es die bestehenden Möglichkeiten zur Messung der Partikelform und -grösse zu untersuchen und neue Techniken dazu zu entwickeln. Eine der aussichtsreichsten Techniken zur Messung der Kristallform ist die Bildanalyse von Kristallen in Suspension. Dazu wurde ein Messgerät entwickelt, welches in der Lage ist hochqualitative Bilder von Kristallen in Suspension zu erstellen. Eine automatisierte Bildanalyse verarbeitet die Bilder und man erhält eine Achsenlängenverteilung (Axis Length Distribution - ALD). Abhängig von der exakten Konfiguration des entwickelten Messgerätes ist dies entweder eine 2D oder eine 4D Messung. Die Verwendung einer Sehenlängenverteilung, welche mit dem FBRM gemessen wird, zur Bestimmung von Kristallwachstumsraten in zwei Richtungen wurde ebenfalls untersucht.

Das Problem bei beiden erwähnten Messmethoden ist, dass sie auf Projektionen von Partikeln basieren, die eine zufällige Orientierung aufweisen. Aus diesem Grund kann keines der beiden Messgeräte eine direkte Messung der Partikelform und -grösse liefern. Die Messung muss mittels Modellen inter-

pretiert werden. In diesen Modellen werden die Partikel entweder mit zwei oder drei charakteristischen Längen beschrieben. Für eine Population von Partikeln führt dies zu einer zwei bzw. dreidimensionalen Partikelgrößenverteilung (Particle Size Distribution - PSD). Das Modell basiert auf einer Monte-Carlo Methode, womit die zufällige Orientierung der Partikel und die daraus resultierenden Projektionen simuliert werden können. Basierend auf diesen Projektionen kann die Achsenlängen- und die Sehnenlängenverteilung für jede erdenkliche 2D oder 3D Partikelgrößenverteilung berechnet werden.

Die Umkehroperation, also die Bestimmung einer Partikelgrößenverteilung aus einer gemessenen Achsenlängenverteilung, ist schlecht konditioniert. In dieser Arbeit wird das Problem als eine Optimierung mit der Methode der kleinsten Quadrate gelöst. Zusätzlich darf die als Lösung gefundene Partikelgrößennorm den als Nebenbedingung festgelegten Wert der Betragssummennorm (1-Norm) nicht überschreiten. Das Messgerät, die Bildanalyse und der Algorithmus zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung wurden in der Kristallisation von Ascorbinsäure und von Paracetamol aus Wasser angewendet. Dabei wurde der Effekt der Prozessbedingungen auf die Kristallform und -größe untersucht und eine Population von β L-Glutaminsäure und Ascorbinsäure-Kristallen in drei Dimensionen untersucht.

Als weiteres Thema dieser Dissertation wurde die Holographie zur Bestimmung einer multidimensionalen Partikelgrößenverteilung untersucht. Eine Technik zur simultanen Bestimmung der Position, der Orientierung und der Länge von nadelförmigen Partikeln in Suspension wurde entwickelt. Diese Technik kommt ohne einen Algorithmus zur Wiederherstellung der Partikelgrößenverteilung aus der Messung aus.