



Doctoral Thesis

In situ monitoring and modeling of crystallization processes

Author(s):

Cornel, Jeroen

Publication Date:

2009

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005956814> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH no. 18704

**In situ monitoring and modeling of
crystallization processes**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

JEROEN CORNEL

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

born on November 19th, 1981

Citizen of the Netherlands

Accepted on the recommendation of

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

Prof. Dr. Konrad Hungerbuehler (ETH Zurich), co-examiner

Dr. Joop ter Horst (Delft University of Technology), co-examiner

Zurich 2009

Abstract

Crystallization from solution is among the most frequently employed separation processes to obtain solid material with a high purity and is widely applied in the production of fine chemicals and pharmaceuticals. Identification and characterization of the different kinetic phenomena in crystallization processes, i.e., nucleation, growth and dissolution, are essential for process understanding, allow process modeling and enable process design, optimization and control. Apart from particle size characterization techniques, such as in situ microscopy and laser (back) scattering techniques, spectroscopic tools provide detailed time-resolved information about a given crystallization process. Among others, in situ infrared and Raman spectroscopy are both recognized as essential techniques enabling the estimation of solid as well as of liquid phase compositions.

The quantitative application of both spectroscopic techniques usually involves multivariate calibration approaches such as principal component regression and partial least squares regression to overcome numerical problems due to collinearity. One of the objectives of this thesis is to demonstrate the quantitative application of in situ infrared and Raman spectroscopy to crystallization processes through these multivariate approaches. Protocols to obtain accurate and robust calibration models for both spectroscopic techniques are presented and discussed.

However, it is evident that calibration is time-consuming and more sophisticated calibration-free quantitative approaches to apply in situ infrared and in situ Raman spectroscopy are desired. This thesis demonstrates that both spectroscopic techniques can be applied quantitatively without extensive calibration efforts. This novel calibration-free approach is discussed and tested thoroughly through its application to several crystallization processes. First, relevant kinetics of L-glutamic acid's solvent-mediated polymorph transformation in water are elucidated using in situ Raman spectroscopy combined with a calibration and a process model. Then, it is demonstrated that the secondary

nucleation rate parameters can also be obtained by fitting the measured time-resolved Raman spectra directly, thereby avoiding calibration efforts. Second, the crystal growth rate of paracetamol in water is studied using seeded batch desupersaturation experiments monitored using in situ infrared and in situ Raman spectroscopy. It is demonstrated that by fitting the measured time-resolved infrared spectra directly and by fitting the desupersaturation profiles obtained from these infrared spectra combined with a calibration model, essentially the same crystal growth rate parameters can be estimated. Very similar growth rate parameters can be obtained by fitting the measured time-resolved Raman spectra. Therefore, this thesis shows that in the case a descriptive process model is available, both in situ spectroscopic techniques can be applied in a calibration-free manner, thereby avoiding time-consuming and costly calibrations.

Zusammenfassung

Kristallisation ist einer der wichtigsten Trennungsprozesse zur Herstellung von Feststoffen mit hohem Reinheitsgrad und findet breite Anwendung in der Produktion von Feinchemikalien und pharmazeutischen Produkten. Die Messung der beteiligten Keimbildungs-, Wachstums- und Auflösungskinetiken ist essentiell für die Verfahrensauslegung, erlaubt Prozessmodellierung und ermöglicht Prozessdesign, Optimierung und Regelung. Ausser der Messung der Partikelgrösse mittels in situ Mikroskopie und Laser (rück) Streuungstechniken, erlauben spektroskopische Methoden detaillierte zeitaufgelöste Auskünfte über ein bestimmtes Prozess zu gewinnen. In situ Infrarot und in situ Raman Spektroskopie gehören zu den am häufigsten angewendeten Methoden, da sie die Bestimmung von den Feststoff- und Flüssigkeitszusammensetzung ermöglichen.

Die quantitative Anwendung von den beiden spektroskopischen Methoden umfasst meistens multivariable Kalibrationsmethoden wie Hauptkomponentenanalyse und Partial least squares regression um numerische Probleme zu vermeiden. Ein Ziel dieser Dissertation ist die Durchführung einer quantitativen Anwendung von in situ Infrarot und Raman Spektroskopie für Kristallisationsprozesse mit Hilfe der oben genannte multivariable Methoden vorzustellen. Protokolle zur Entwicklung von akkuraten und robusten Kalibrationsmodellen für beide spektroskopische Methoden werden vorgestellt und diskutiert.

Es ist jedoch offensichtlich, dass Kalibrationen sehr aufwändig sind und daher fortgeschrittenere kalibrationsfreie quantitative Methoden zur Anwendung von Infrarot und Raman Spektroskopie erwünscht sind. Diese Dissertation zeigt, dass beide spektroskopischen Methoden quantitativ ohne Kalibrationsaufwand angewendet werden können. Diese neue kalibrationsfreie Methode wird anhand von verschiedenen Kristallisationsprozessen gründlich diskutiert und überprüft. Erstens wurden relevante Kinetiken für die Polymorphumwandlung von L-glutaminsäure in Wasser mittels in situ Raman Spektroskopie und einem Prozessmodell bestimmt. Dann wurde gezeigt, dass

die Keimbildungskinetik auch durch fitting von zeitaufgelösten Raman Spektren bestimmt werden kann und somit Kalibrationsaufwand vermieden werden kann. Zweitens wurde die Wachstumskinetik von Paracetamol in Wasser in einem batchbetriebenen geimpften Kristallisationsprozess mit Hilfe in situ Infrarot und Raman Spektroskopie untersucht. Es wurde gezeigt, dass sowohl durch das Fitting der zeitaufgelösten Infrarot-spektren als auch durch das Fitting der Abnahme der Übersättigung, die aus diesen Infrarot-spektren kombiniert mit einer Kalibration resultiert, gleiche Wachstumskinetiken erhalten werden können. Sehr ähnliche Wachstumskinetiken werden durch das Fitting der zeitaufgelösten Raman Spektren erhalten. Diese Dissertation demonstriert demzufolge, dass wenn ein Prozessmodell vorhanden ist, beide spektroskopischen Methoden ohne Kalibrationsaufwand angewendet werden können.