

DISS. ETH NO. 25584

TOWARDS EQUANT SHAPED AND
MONODISPERSED CRYSTALS - COMBINING
TEMPERATURE CYCLES AND MECHANICAL
ACTION

A dissertation submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

FABIO SALVATORI
Chem. Eng., Politecnico di Milano

born on January 5th, 1989
citizen of Italy

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Marco Mazzotti (ETH Zurich), examiner
Prof. Dr. Konrad Hungerbühler (ETH Zurich), co-examiner
Prof. Dr. Zoltan Nagy (Purdue University), co-examiner

2018

ABSTRACT

Crystallization from solution is a ubiquitous process in a wide variety of industrial fields, ranging from oil refining to the production of active pharmaceutical ingredients. Particularly in the latter case, the size and shape of the crystals produced strongly impacts all the downstream processes that lead to the production of the commercially available tablet and its effect on human body.

Therefore, it does not come as a surprise the large effort put into developing solutions that can be applied to selectively manipulate the habit and size of the particles crystallized. The main goal of this work has been the development and assessment of a new process, named the *3-stage process*, consisting of a cyclic combination of crystallization, milling, and dissolution steps, to obtain high fraction of equant shaped crystals.

The results presented in this work deal with all the aspects required for a comprehensive design and characterization of a new process, namely the measurement tools specifically designed to characterize the product properties of interest, the experimental characterization and mathematical modeling of the physical phenomena underlying the single step operations and the whole process, and the development of a strategy for the efficient investigation of process feasibility under the constraints of limited amount of information on compound properties available and reduced extent of the experimental campaign. It has been shown that:

- a new stereoscopic opto-imaging setup for the accurate reconstruction of particle morphology and the quantitative estimation of their characteristic dimensions could be used for the comprehensive experimental characterization of a continuous rotor-stator wet milling stage and for the estimation of the kinetic parameters of its characteristic mathematical model.
- a mathematical model for the 3-stage process, considering the plethora of phenomena occurring from the single crystal to the process scale and implementing physically-sound model parameters, could be used for a first in-silico assessment of process feasibility and performance,

highlighting how it could (in principle) be possible to produce crystals with the desired specifications in terms of size and shape.

- through an extensive experimental characterization of the 3-stage process, carried out according to the results obtained with the mathematical model, it was possible to confirm the feasibility of the proposed technology, showing however the strong dependence of the outcome on compound specific properties.
- mathematical models, capable of capturing the fundamental physical phenomena, can be used for the identification of characteristic process trends and can act as a guideline for process design and development.
- it is possible to identify a set of four experiments which is the cardinal core of tests required to gain a first approximation of all the possible process outcome, providing also enough information for the estimation of the kinetic parameters of the model for the 3-stage process.

The work reported in this thesis constitutes a thorough and comprehensive analysis of the 3-stage process considering the effect of process variables and compound properties on the final products, as well as the advantages and disadvantages of the implementation of the proposed technology over more traditional alternatives, along with the possible approaches for successful process design.

SOMMARIO

La cristallizzazione da soluzione è un processo onnipresente in una grande varietà di applicazioni industriali, partendo dalla raffinazione del greggio per arrivare alla produzione di composti farmaceutici. In questo caso specifico, la taglia e la forma dei cristalli prodotti influenza tutti i processi che portano alla creazione delle pastiglie disponibili sul mercato e i loro effetti sul corpo umano.

Di conseguenza, non stupisce la quantità di soluzioni sviluppate per il controllo selettivo della morfologia e le dimensioni delle particelle cristallizzate. Lo scopo principale di questo lavoro di tesi è stato lo sviluppo e la validazione di un nuovo processo, chiamato *processo a 3 stadi*, composto dalla ripetizione ciclica di stadi di cristallizzazione, macinazione e dissoluzione per ottenere particelle più squadrate.

I risultati presentati in questo lavoro trattano tutti gli aspetti coinvolti nell'accurato sviluppo e caratterizzazione di un nuovo processo, in particolare gli strumenti di misura realizzati per misurare le proprietà di interesse, la caratterizzazione sperimentale ed i modelli matematici dei fenomeni fisici alla base delle singole operazioni unitarie e del processo e lo sviluppo di una strategia per uno studio efficiente della fattibilità di processo avendo a disposizione un numero limitato di informazioni ed esperimenti. È stato mostrato che:

- un nuovo setup stereoscopico basato su tecniche di imaging per la ricostruzione della morfologia dei cristalli e la stima delle loro dimensioni caratteristiche può essere usato per una caratterizzazione esaustiva di uno stadio di macinazione in un mulino continuo con sistema rotore-statore e per la stima dei parametri cinetici del corrispondente modello matematico.
- un modello matematico per il processo a 3 stadi, che include tutti i fenomeni dalla scala della singola particella a quella dell'intero processo, può essere utilizzato per una prima valutazione della fattibilità del processo e delle sue prestazioni, evidenziando come sia in principio possibile ottenere cristalli con le specifiche richieste.

- tramite una dettagliata campagna sperimentale, basata sui risultati del modello matematico, è stato possibile confermare la fattibilità del nuovo processo, nonostante la forte dipendenza del risultato finale dalle proprietà specifiche del composto.
- modelli matematici, capaci di rappresentare la realtà fisica dei fenomeni fondamentali, possono essere sfruttati per identificare i trend caratteristici del processo e fungere da guida durante gli stadi di design e sviluppo.
- è possibile identificare un gruppo di quattro esperimenti che costituiscono l'insieme indispensabile di test richiesti per ottenere una prima approssimazione di tutti i possibili prodotti ottenibili, fornendo anche informazioni in quantità tale da permettere la stima delle cinetiche del modello.

Il lavoro esposto costituisce una caratterizzazione dettagliata dell'effetto delle variabili operative e delle proprietà del composto sul prodotto finale, nonché dei vantaggi e degli svantaggi derivanti dalla implementazione del processo a 3 stadi a scapito di alternative più convenzionali, così come degli approcci utilizzabili per il design di processo.