



## Modélisation de cristallisations discontinues en solution en l'absence et en présence d'impuretés.

Nesrine Gherras, Yamina Ouabbas, Gilles Févotte

► **To cite this version:**

Nesrine Gherras, Yamina Ouabbas, Gilles Févotte. Modélisation de cristallisations discontinues en solution en l'absence et en présence d'impuretés.. Nouria Fatah. XIII Congrès de la SFGP 2011 Société Française de Génie des Procédés : Des procédés au service du produit au coeur de l'Europe, Nov 2011, Lille, France. Société Française de Génie des Procédés, pp.N405, 2011, Récents Progrès en Génie des Procédés N101. <hal-00658602>

**HAL Id: hal-00658602**

**<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00658602>**

Submitted on 12 Jan 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## Modélisation de cristallisations discontinues en solution en l'absence et en présence d'impuretés.

### Modeling batch solution crystallization operations in pure solvent and with impurities

Gherras Nesrine<sup>b</sup>, Ouabbas Yamina<sup>b</sup>, Févotte Gilles<sup>a,b 1</sup>

<sup>a</sup> Université de Lyon,

Université Lyon 1, 43 bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex

<sup>b</sup> Ecole des Mines de Saint Etienne,

centre SPIN, LPMG, 158 Cours Fauriel, 42000 Saint Etienne

#### Résumé

La cristallisation discontinue en solution de l'oxalate d'ammonium (OA) dans l'eau, en présence et en l'absence d'impuretés ( $\text{NiSO}_4$ ), a été conduite par refroidissement. La mesure de concentration en soluté a été réalisée grâce à la spectroscopie ATR FTIR *in situ* et le suivi granulométrique par analyse d'images acquises à l'aide d'un capteur vidéo *in situ*. Les trajectoires de sursaturation en présence de sulfate de nickel montrent que la cristallisation est considérablement inhibée par la présence de l'impureté. Ces effets d'impuretés, largement étudiés dans la littérature à l'échelle d'un monocristal n'ont jamais été observés et décrits sur l'ensemble d'une population de cristaux en suspension. Après avoir identifié les cinétiques de nucléation et de croissance de l'OA en milieu pur, les paramètres d'inhibition sont déterminés sur la base du modèle de Kubota-Mullin. Un mécanisme transitoire d'adsorption de surface de l'impureté a été identifié, dont la simulation permet de rendre compte des résultats expérimentaux. Un modèle de simulation dynamique par les équations de bilans de populations (EBP) a été développé et résolu à l'aide d'un algorithme numérique fondé sur la méthode des caractéristiques.

#### Abstract

The batch solution cooling crystallization of ammonium oxalate (AO) was performed in pure water and in the presence of dissolved impurities ( $\text{NiSO}_4$ ). The solute concentration was measured using *in situ* ATR FTIR spectroscopy and the crystal size distribution was estimated from *in situ* image acquisition and processing, using an immersed video acquisition probe. The experimental supersaturation trajectories show that the development of the crystallization is significantly inhibited by the presence of impurity. Such impurity effects, which were widely investigated at the scale of one single mono-crystal, were neither observed nor described in the case of a whole set of dispersed crystallizing particles. After identification of the nucleation and growth kinetics of AO in pure medium, the inhibition parameters were determined according to Kubota-Mullin's model. A mechanism of unsteady-state adsorption of impurity species at the growing crystal surface was identified, which allowed to satisfactorily represent the experimental results. A dynamic simulation model was thus proposed and developed using Population Balance Equations (PBE), which were solved thanks to a numerical method of characteristics.

**Mots-clés :** Cristallisation industrielle, effets d'impuretés, nucléation, croissance cristalline.

**Key-words :** Industrial crystallization, impurity effects, nucleation, crystal growth.

---

<sup>1</sup> Author to whom correspondence should be adressed : [fevotte@emse.fr](mailto:fevotte@emse.fr)

## 1. Introduction

Les effets inhibiteurs des impuretés sur la croissance cristalline sont bien connus et, en général, attribués à l'adsorption d'impuretés sur les surfaces solides en croissance (Kubota, 2001). Ces effets ont été largement étudiés à un niveau relativement fondamental dans un contexte où les applications industrielles ne sont généralement pas centrales (Sangwal, 2007). Paradoxalement, ces effets d'impuretés sont très peu étudiés dans le cas d'opérations productives (continues ou discontinues), probablement à cause de la difficulté à obtenir des mesures pertinentes des phases continue (Concentration en soluté) et dispersée (Distribution des tailles de particules, DTP). En effet, les études publiées sur l'action des d'impuretés reposent essentiellement sur l'observation d'un cristal unique placé dans un milieu plus ou moins stagnant. Dans un tel contexte expérimental il est évident que l'extrapolation des résultats obtenus à l'échelle industrielle, où la distribution d'un grand nombre de particules évolue dans un milieu agité, reste très problématique.

La quasi absence d'études focalisées sur les effets d'impuretés lors de cristallisations industrielles est donc plutôt surprenante car il est évident qu'aucune cristallisation industrielle, du fait des étapes réactionnelles situées en amont, n'est exempte d'impuretés. Un procédé développé au laboratoire à partir de produits purs risque ainsi de poser de nombreux et difficiles problèmes lors de sa mise en œuvre industrielle : un grand nombre de cas peut être cité, notamment en pharmacie, où la présence d'impuretés a induit des difficultés suffisamment graves pour mettre en danger des procédés de fabrication dans leur ensemble : induction de phénomènes indésirables de transitions de phase (Bauer et al., 1998), pertes de rendement en solide du fait de l'augmentation de la solubilité et/ou de l'établissement de seuils résiduels de sursaturation, dégradation importante des faciès et des distributions de tailles de cristaux (Wood, 2001), pertes de pureté chimique par incorporation d'impuretés, etc.)

En présence d'impuretés la croissance du cristal ne dépend plus seulement de la sursaturation mais aussi de la concentration des impuretés et du temps "d'exposition" du cristal en croissance au milieu impur (Sangwal, 1999). Il y a peu de modèles représentant l'effet dynamique des impuretés sur la génération des cristaux, et ceux-ci n'ont jamais été validés par des modélisations ayant pour objectif le développement de procédés.

En partant du système modèle Oxalate d'Ammonium(OA)/eau en présence de sulfate de nickel comme impureté, des résultats expérimentaux sont présentés ci-dessous qui montrent l'effet majeur de la concentration d'impuretés sur les évolutions temporelles de la sursaturation et de la distribution des tailles de particules obtenues. Les suivis des phases continue et dispersée ont été effectués par spectroscopie ATR FTIR et par analyse d'images acquises à l'aide d'une sonde vidéo *in situ*.

La simulation dynamique de la cristallisation a ensuite été mise au point à l'aide du formalisme mathématique des équations de bilans de populations (EBP). Cette modélisation permet de représenter avec succès l'essentiel du comportement dynamique de la cristallisation en présence d'impuretés grâce à une prise en compte de l'inhibition de la croissance cristalline selon le modèle de Kubota & Mullin (1995). Une telle modélisation des évolutions temporelles des distributions des tailles de cristaux n'a encore jamais été publiée, elle permet de comprendre les répercussions indésirables des impuretés sur le rendement et sur la productivité des cristallisations industrielles conduites par refroidissement, ainsi que sur l'augmentation significative du nombre de particules fines produites.

## 2. Etude du système Oxalate d'ammonium/eau sans impuretés.

### 2.1 Dispositif expérimental et principaux résultats expérimentaux

Des opérations de cristallisation par refroidissement ont été conduites dans un réacteur de type parfaitement agité discontinu. La concentration initiale d'oxalate d'ammonium est identique pour toutes les expériences :  $C_i=0,1$  kg/kg de solution. Les solutions ont d'abord été portées à une température initiale de 50°C pour assurer la dissolution complète du soluté. Le refroidissement a ensuite été conduit à vitesse constante jusqu'à une température finale de 20°C. La variation de concentration en soluté a été déterminée à partir des évolutions des spectres de la solution dans l'infrarouge moyen. L'étalonnage repose sur une technique de moindres carrés partiels (PLS) après correction de la 'bande' d'absorption de

CO<sub>2</sub> et normalisation vectorielle des données (Gherras & Févotte, 2011). La distribution des tailles de particules a été mesurée à l'aide d'une sonde vidéo *in situ* représentée sur la figure 1.

Les cristallisations ont été conduites avec des vitesses de refroidissement évoluant de -2 à -30°C/h. Aucun ensemencement n'a été pratiqué, la nucléation primaire s'étant avérée très reproductible pour le système étudié. Quelques exemples des trajectoires de concentrations mesurées sont présentés en Figure 2. On peut observer, comme attendu, que la nucléation primaire est d'autant plus retardée que la vitesse de refroidissement est élevée.

A partir des mesures de concentration et des estimations finales de la DTP, les paramètres des vitesses de nucléation et de croissance ont été estimés par minimisation d'un critère quadratique d'erreur entre les mesures et les valeurs simulées grâce à la résolution des équations de bilan de populations.

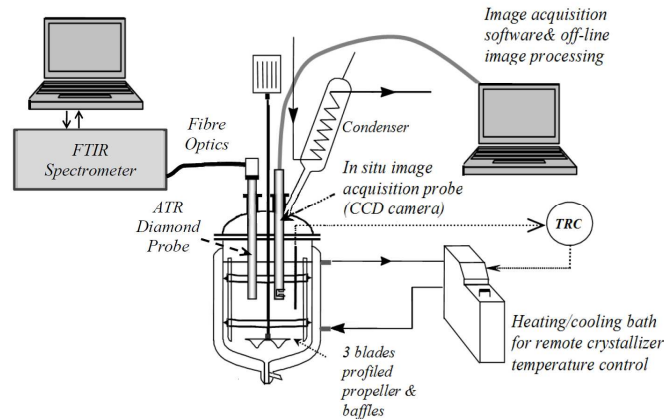


Figure 1. Schéma de l'installation de cristallisation discontinue par refroidissement. Mesure de concentration à l'aide d'une sonde ATR *in situ* (Diamant) et suivi de la DTP par acquisition et analyse d'images vidéo *in situ*.

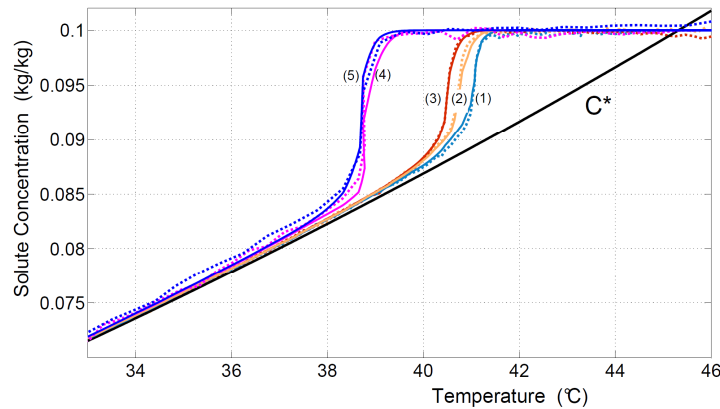


Figure 2. Profils de la concentration d'oxalate d'ammonium mesurés pour  $R = -dT/dt = -5, -7, -10, -25$  et  $-30^\circ\text{C/h}$  (courbes 1 à 5).  $C^*(T)$  est la courbe de solubilité : simulation (traits continus) et mesures (courbes pointillées)

## 2.2 Simulation par équations de Bilans de Populations (EBP)

Le système d'équations (1-3) représente les variations temporelles de la densité de population des cristaux  $\psi(L, t)$  générés au temps  $t$  par nucléation (vitesse  $R_N$  en  $\text{nb.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$ ) et dont la vitesse de croissance est  $dL/dt = G(t)$ . Les expressions (4) et (5) sont les vitesses de nucléation primaire homogène et de croissance cristalline, où  $\sigma$  et  $\beta$  sont respectivement la sursaturation relative et le degré de sursaturation définis par l'Eq.(6) (Mersmann, 1999 ; Myerson, 2002). La résolution numérique du système (1-6) a été effectuée à l'aide d'une méthode de caractéristiques décrite par ailleurs (Févotte & Févotte, 2010). La Figure 2 montre que le modèle représente assez précisément les profils de concentration mesurés  $C(t)$ .

L'ajustement du modèle a permis de mettre en évidence 2 régimes de cristallisation distincts, selon la vitesse de refroidissement ou, ce qui revient au même, selon le niveau de sursaturation atteint au moment

de la nucléation. Ce type de résultat a déjà été observé et décrit par le passé, le changement de régime s’accompagnant d’un changement de mécanisme de nucléation et, éventuellement, d’un mode de croissance différent (transition rugueuse). Faute de place, les paramètres estimés ne sont pas indiqués ici, on pourra se référer à Gherras et Févotte (2011b).

$$\frac{\partial \psi(L,t)}{\partial t} + G(t) \frac{\partial \psi(L,t)}{\partial L} = 0 \quad (1)$$

$$\text{avec } \psi(L,0) = 0 \quad \text{et} \quad \psi(0,t) = \frac{R_N(t)}{G(t)} \quad (2-3)$$

$$R_{N_i}(t) = A_{\text{hom}} \exp \left[ \frac{-B_{\text{hom}}}{T^3 (L n \beta)^2} \right] \quad (4)$$

$$G(t) = k_g \sigma(t)^j \quad (5)$$

$$\sigma(t) = \frac{C(t) - C^*(T)}{C^*(T)} \quad \text{et} \quad \beta(t) = \frac{C(t)}{C^*(T)} \quad (6)$$

### 3. Etude du système Oxalate d’ammonium/eau en présence de sulfate de nickel.

#### 3.1 Résultats expérimentaux

Des cristallisations discontinues ont été effectuées avec les mêmes conditions opératoires que précédemment, en présence de concentrations variables de  $\text{NiSO}_4$  :  $C_{\text{NiSO}_4} = 10^{-3}$ ,  $5 \cdot 10^{-3}$  et  $2 \cdot 10^{-3}$  kg/kg solution. Les profils de concentration mesurés traduisent une modification importante des processus de cristallisation, une complexification évidente des couplages entre les divers mécanismes élémentaires impliqués ainsi qu’une nette inhibition de la génération de solide. En particulier, du fait de l’élargissement important de la zone métastable, la Fig. 3 montre que la croissance cristalline est très ralentie (Run 6 vs. Run 5), sans qu’on puisse dire a priori s’il en est de même pour la nucléation.

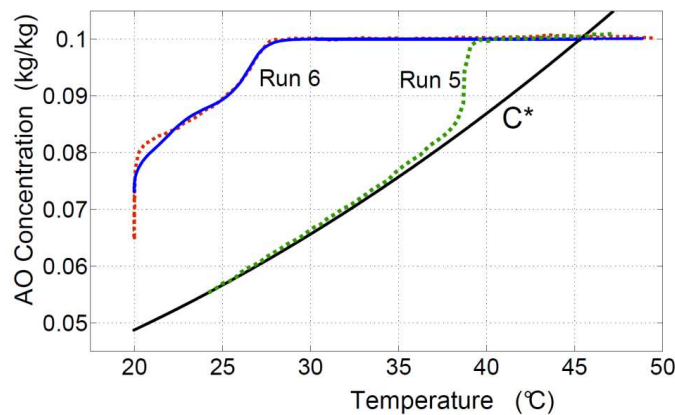


Figure 3. Comparaison entre deux cristallisations discontinues en solution effectuées selon le même mode opératoire ( $dT/dt = -30^\circ\text{C/h}$ ) en milieu pur (Run 5) et en présence de  $10^{-3}$  kg/kg de sulfate de nickel dissous (Run 6.)

La Figure 3 montre plusieurs effets indésirables des impuretés : 1. même à fort niveau de sursaturation la survenue tardive de la nucléation ne permet pas aux particules de croître autant que dans le cas du milieu pur, 2. la vitesse de croissance reste faible (i.e., la pente  $dC/dt$  est plus faible après la nucléation en présence d’impureté qu’en milieu pur) et 3. le rendement en solide est considérablement réduit puisque le système reste très éloigné de l’équilibre de solubilité à la fin du refroidissement.

#### 3.2 Modélisation de l’effet des impuretés sur la croissance cristalline.

Les résultats analogues à ceux de la Fig.3, ainsi que l’analyse des effets de l’inhibition causée par l’impureté dissoute conduisent à proposer un modèle de réduction de la croissance cristalline et, au cas où un tel modèle s’avérerait insuffisant, à revoir le modèle cinétique de nucléation. Le modèle le plus étudié dans la littérature est celui de Kubota-Mullin qui explique le ralentissement de la croissance causé par

l'adsorption d'impuretés sur les surfaces cristallines. Ce modèle a été initialement proposé par Cabrera et Vermilyea (1958) qui supposent que les marches de croissance sont ralenties par la nécessité de contourner les molécules d'impuretés adsorbées, selon le schéma de la figure 4.

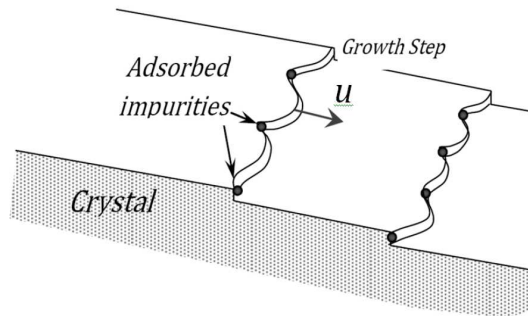


Figure 4. Représentation schématique du mécanisme d'inhibition de la croissance cristalline par adsorption d'impuretés sur les sites de croissance (Pinning mechanism).

Le rapport  $\Gamma$  entre la vitesse de croissance inhibée  $G$  et la vitesse de référence en milieu pur  $G_0$  est donné par l'expression suivante où  $a$  est la taille de l'unité de croissance,  $T$  est la température absolue,  $k$  est la constante de Boltzmann et  $\theta^*$  est la fraction de couverture de la surface en croissance par les impuretés, à l'équilibre :

$$\Gamma = \frac{u}{u_0} \cong \frac{G}{G_0} = 1 - \left[ \frac{\gamma a}{kT\sigma L} \right] \theta^* = 1 - \alpha \theta^* \quad (7)$$

Plusieurs approches permettent d'estimer la fraction  $\theta^*$ , la simple utilisation du modèle d'adsorption de Langmuir est proposée par Kubota (2001):

$$\theta^* = K C_i / (1 + K C_i) \quad (8)$$

De nombreuses études expérimentales ont permis d'évaluer le modèle d'inhibition par adsorption dont Kubota observe qu'elle présente parfois une dynamique transitoire non négligeable. Dans ce cas, la vitesse de croissance dépend de la durée pendant laquelle un cristal initialement en croissance selon  $G_0$  est resté 'exposé' à l'impureté inhibitrice. En l'absence de description physique du mécanisme transitoire de ralentissement de la croissance, le modèle phénoménologique du premier ordre suivant a été proposé :

$$G(t) = G_0(t) \left( 1 - \alpha \frac{K C_i}{1 + K C_i} \left[ 1 - \exp\left( -\frac{(t-v)}{\tau} \right) \right] \right) \quad (9)$$

Dans la modélisation par EBP de la cristallisation, l'Eq. (5), ou toute autre loi de croissance, est donc finalement insérée dans l'Eq. (9) afin d'exprimer la vitesse  $G$  par rapport à la vitesse de référence  $G_0$ .

### 3.3 Estimation des paramètres d'inhibition de la croissance cristalline

Les mesures de concentration en soluté effectuées lors de diverses opérations à concentrations variables d'impuretés ont été modélisées à l'aide des équations de bilans de population et des cinétiques décrites précédemment. La représentation de profils de sursaturation présentant deux 'bosses', tels que celui de l'opération 6 en Fig. 3 s'est avérée impossible sans introduire la notion de dynamique transitoire du mécanisme d'adsorption. En revanche, la prise en compte d'une constante de temps  $\tau$  significative a permis de représenter les trajectoires de sursaturation expérimentales et d'en optimiser les paramètres cinétiques. La Fig.3 montre que jusqu'à la phase finale de mûrissement de la suspension, le modèle reproduit de façon satisfaisante les données expérimentales. La représentation mathématique de l'inhibition paraît donc efficace pour rendre compte de la cristallisation pendant la période de refroidissement (i.e., lorsqu'il y a création de sursaturation). La simulation est insuffisante lorsque le système est conservé à température constante afin de rejoindre son état d'équilibre. Dans ce dernier cas la sursaturation résiduelle due aux impuretés est fortement surestimée. D'autres modèles d'inhibitions devront être étudiés à l'avenir. De plus, les images vidéo et MEB telles que celles de la Fig.5 révèlent une très importante fragmentation des cristaux qui semblent fragilisés lorsque leur croissance a lieu en

milieux impurs. Les surfaces ‘propres’ ainsi créées pourraient permettre une croissance cristalline plus avancée puisque le mécanisme de blocage ne s’y appliquerait que tardivement.

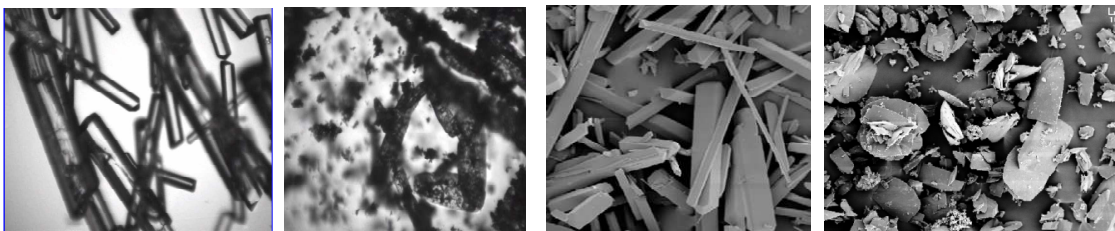


Figure 5. Image video in situ des cristaux d’OA dans (a) l’eau pure, (b) avec impuretés dissoutes et image obtenues par microscopie électronique à balayage des mêmes cristaux.

Enfin, il est important de préciser que le modèle d’EBP permet d’expliquer certains comportements dynamiques atypiques des cristallisations industrielles (Févotte & Gherras (2011)) et de prévoir l’effet des conditions opératoire dans les milieux impurs réels : ces effets ne sont jamais pris en compte jusqu’ici dans la conduite des cristallisoirs industriels. A titre d’exemple, la modélisation représentée par la Fig.6b de met en évidence la survenue de deux pics de nucléation importants qui doivent être atténués si l’on veut réduire le nombre de particules fines et resserrer l’étalement de la DTP. Il serait évidemment impossible d’accéder à une quelconque détermination expérimentale de ces deux pics.

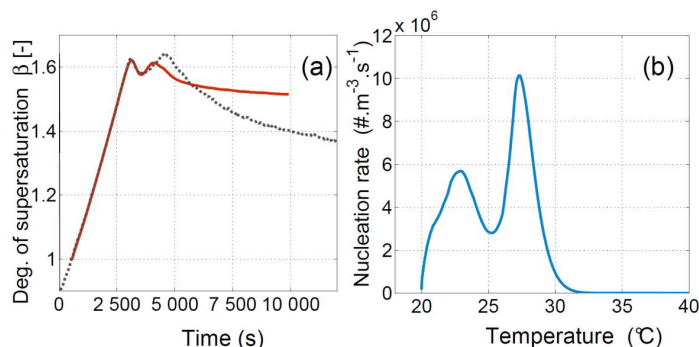


Figure 6. Cristallisation d’oxalate d’ammonium dans l’eau contenant une fraction massique de sulfate de Nickel égale à  $10^{-3}$  ( $dT/dt=-30^{\circ}\text{C}$ ) (a) Sursaturation simulée et mesurée (b) Evolution simulée de la cinétique de nucléation.

## Références

- Bauer, M., de Leede, L. & Van Der Waart, M., 1998. Purity as an issue in pharmaceutical research and development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(4), p.331-335.
- Cabrera, N., N., D.A., 1958. Dans In: *Growth and Perfection of Crystals*. p. 393-.
- Févotte, F. & Févotte, G., 2010. A method of characteristics for solving population balance equations (PBE) describing the adsorption of impurities during crystallization processes. *Chem. Eng. Sci.*, 65(10), p.3191-3198.
- Févotte, G. & Gherras, N., 2011. Effect of impurities on undesirable nucleation phenomena during industrial batch cooling crystallization processes. *Crystal Growth & Design* (submitted).
- Gherras, N. & Févotte, G., 2011. Comparison between experimental approaches for the experimental determination of metastablezone width: a case study of the batch cooling crystallization of ammonium oxalate in water. *J. Cryst. Growth* (Submitted).
- Kubota, N. & Mullin, J.W., 1995. A kinetic model for crystal growth from aqueous solution in the presence of impurity. *J. Crystal Growth*, 152(3), p.203-208.
- KubotaN., 2001. Effect of Impurities on the Growth Kinetics of Crystals. *Cryst. Res. Technol.*, 36(8-10), p.749-769.
- Mersmann, A., 1999. Crystallization and precipitation. *Chemical Engineering and Processing*, 38(4-6), p.345-353.
- Myerson, 2002. *Handbook of Industrial Crystallization* next term (2nd edition), Butterworth-Heinemann.
- Sangwal, K., 2007. *Additives and Crystallization Processes*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Wood, W.M.L., 2001. A bad (crystal) habit-and how it was overcome. *Powder Technol.*, 121(1), p.53-59.

## Remerciements

Nous remercions l’Agence Française de la Recherche (ANR) pour le support financier accordé à cette étude : projet ANR Blanc “IPAPI” (Improving the Properties of Active Pharmaceutical Ingredients), ref. 07-BLAN-0183.