



**HAL**  
open science

# ÉTUDE DE L'INFLUENCE D'AJOUT D'ADDITIFS LORS DE LA CRISTALLISATION DE MOLÉCULES PHARMACEUTIQUES

Pascal Taulelle

► **To cite this version:**

Pascal Taulelle. ÉTUDE DE L'INFLUENCE D'AJOUT D'ADDITIFS LORS DE LA CRISTALLISATION DE MOLÉCULES PHARMACEUTIQUES. Matériaux. Université de droit, d'économie et des sciences - Aix-Marseille III, 2007. Français. NNT: . tel-00261340

**HAL Id: tel-00261340**

**<https://theses.hal.science/tel-00261340>**

Submitted on 6 Mar 2008

**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.

N° \_\_\_\_\_

**THESE**

pour obtenir le grade de :

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ Paul CEZANNE  
Faculté des Sciences et Techniques.**

Discipline :

**GÉNIE DES PROCÉDÉS ET PHYSICO-CHIMIE**

<p><b>ÉTUDE DE L'INFLUENCE D'AJOUT D'ADDITIFS LORS DE LA CRISTALLISATION DE MOLÉCULES PHARMACEUTIQUES</b></p>
---

Présentée par :

**Pascal TAULELLE**

Directeur de thèse : **M. Stéphane VEESLER**

Soutenue publiquement le 30 mars 2007 devant le jury :

Mme Fabienne ESPITALIER (Rapporteur)  
M. Gérard VERGOTEN (Rapporteur)  
M. Jean-Paul KLEIN (Président)  
M. Christian HOFF (Examinateur)  
M. Gérard PEPE (Examinateur)  
M. Stéphane VEESLER (Directeur de thèse)

"Ce qu'on est incapable de changer,  
il faut au moins le décrire."

RAINER WERNER FASSBINDER

## REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée au Centre de Recherche en Matière Condensée et Nanosciences (CRMCN) et en collaboration avec la société Sanofi-Aventis. Je remercie monsieur Viatchlav Safarov, directeur du laboratoire de m'y avoir accueilli. Je tiens aussi à remercier la société Sanofi-Aventis d'avoir initié et apportée son soutien financier.

Je remercie tout d'abord Madame Fabienne Espitalier, Maître assistant à l'école des mines d'Albi Carmaux et Monsieur Gérard Vergotten qui ont accepté d'examiner ce travail en tant que rapporteur. Monsieur Jean Paul Klein, Professeur au LAGEP à Lyon d'avoir présidé le jury de cette thèse.

Je tiens également à remercier Monsieur Gérard Pepe, directeur de recherche au GCOM2 à Marseille, Monsieur Christian Hoff, responsable du laboratoire de Physico-Chimie des procédés de Sanofi-Aventis à Aramon d'avoir consenti à faire parti du jury.

Les résultats de modélisation moléculaire présentés dans ce mémoire ont été réalisés au Groupe de chimie organique et modélisation moléculaire à Marseille. Je tiens à remercier Gérard Pèpe qui m'a initié à la modélisation et Régis Perbost pour nos discussions et son investissement qui auront été très instructifs et motivants.

Je tiens à exprimer toute ma sympathie à Georges Sitja pour son aide et son investissement dans la réalisation du montage expérimental sans lequel je n'aurais pu mener à bien une partie de cette étude et qui a permis, par sa bonne humeur, de rendre cette collaboration très sympathique.

La réalisation des différents montages expérimentaux a nécessité l'intervention de Thirou Bactivelane pour l'acquisition des mesures. Je tiens à l'en remercier.

Jean Pierre Astier pour sa sympathie au sein du groupe et l'aide dont il ma fait part pour l'utilisation des différents appareils du laboratoire et les réglages pointus dont il est le seul maître. Ainsi que Serge Nitsche et Damien Chaudenson pour m'avoir formé et aider dans l'utilisation du MEB.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Mr Christian Hoff qui, en me proposant cette étude, m'a accordé sa confiance ainsi que messieurs Eric Garcia, Olivier Monier et Bruno Baillon pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail durant ces trois années.

Je remercie Stéphane Veesler d'avoir encadré cette thèse, il l'a toujours fait avec beaucoup d'enthousiasme et y a consacré une partie précieuse de son temps et de son passe temps.

Son contact a été très enrichissant et formateur.

Enfin, un grand merci aux thésards du CRMCN (Kien, Marion, Sion, Hélène, Denis, Sylvain, Rachid, Thomas, ...) et les autres membres du laboratoires.

## **A. INTRODUCTION**

## **B. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

<b>I. CRISTALLISATION EN SOLUTION .....</b>	<b>11</b>
I.1 EQUILIBRE CRISTAL / SOLUTION.....	11
I.1.1 La solubilité .....	11
I.1.2 Cas du polymorphisme .....	13
I.1.3 La sursaturation.....	15
I.2 LA NUCLEATION .....	17
I.2.1 La nucléation primaire .....	17
I.2.2 La nucléation secondaire vraie.....	21
I.2.3 Fréquences de nucléation.....	21
I.2.4 Modèles de calcul de l'énergie interfaciale .....	22
I.3 CROISSANCE CRISTALLINE.....	24
I.3.1 Définitions.....	26
I.3.2 Mécanismes de croissance .....	26
I.3.3 Cinétiques de croissance .....	34
I.3.4 Mûrissement d'Ostwald.....	35
I.4 MACLES. ....	36
I.4.1 Description des macles .....	36
I.4.2 Germination des macles.....	37
I.4.3 Effet des impuretés sur la formation des macles. ....	37
I.5 Epitaxie .....	38
I.6 Mécanisme de croissance des cristaux aciculaires.....	38
<b>II. ETAT CRISTALLIN ET MODELISATION MOLECULAIRE .....</b>	<b>39</b>
II.1 ETAT CRISTALLIN.....	39
II.1.1 Structure cristalline.....	39
II.1.2 Les défauts .....	39
II.2 MODELISATION DE LA MORPHOLOGIE ET DU FACIES CRISTALLIN .....	43
II.2.1 Lois de Bravais, Friedel, Donnay et Harker (BFDH).....	43
II.2.2 Approche structurale, la théorie des Periodic Bond Chains (PBC).....	44
II.2.3 Approche énergétique, théorie des énergies d'attachement .....	45
II.2.4 Construction de Wulff .....	47
II.3 MECANIQUE MOLECULAIRE.....	48
II.3.1 Energie du cristal .....	48
II.3.2 Champ de force.....	49
II.3.3 Calcul des charges .....	53
II.3.4 Modélisation des surfaces.....	53
II.4 MESURE EXPERIMENTALE DE L'ENERGIE DU CRISTAL.....	54
II.4.1 Cellule d'effusion de Knudsen.....	55
<b>III. CRISTALLISATION EN PRESENCE D'ADDITIF .....</b>	<b>58</b>
III.1 Définition .....	58
III.2 Effets d'additifs.....	59
III.3 Sélection d'additifs : approche structurale.....	60
III.4 Mécanismes d'action, approche phénoménologique .....	61
<b>IV CONCLUSIONS .....</b>	<b>62</b>

## C. MATERIELS ET METHODES

<b>I. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'IRBESARTAN.....</b>	<b>65</b>
<b>II. CARACTERISATION DE L'ETAT SOLIDE.....</b>	<b>66</b>
II.1 Diffraction des rayons X.....	66
II.2 Microscopies.....	68
II.2.1 Microscopie électronique à balayage .....	68
II.2.2 Microscopie à force atomique .....	68
II.3 Mesure des enthalpies de sublimation .....	71
<b>III. TECHNIQUES UTILISEES POUR L'ETUDE DE LA CRISTALLISATION .....</b>	<b>73</b>
III.1 Mesure des solubilités .....	73
III.1.1 Mesure en milieu agité, par ajout de poudre .....	73
III.1.2 Mesure en milieu stagnant, par encadrement .....	73
III.2 Mesure des fréquences de nucléation.....	74
III.2.1 Réacteur de cristallisation .....	74
III.2.2 Mesure des temps de latence par turbidimétrie.....	76
III.3 Mesure des cinétiques de croissance .....	79
III.4 Cristallisation en milieu stagnant .....	79
<b>IV Modélisation moléculaire .....</b>	<b>80</b>
IV.1 Modélisation du faciès et de la morphologie cristalline .....	80
IV.2 Modélisation de l'adsorption .....	80
<b>V Additifs de type "Tailor-Made" .....</b>	<b>81</b>

## D. RESULTATS ET DISCUSSIONS

<b>I. SOLUBILITE.....</b>	<b>84</b>
I.1 Solubilité de l'Irbesartan dans le Propan-2-ol .....	84
I.2 Influence du milieu de cristallisation sur la solubilité de l'Irbesartan.....	86
I.2.1 Influence du Losartan® .....	86
I.2.2 Influence de l'eau .....	87
I.3 Cristallisation en phase vapeur .....	87
I.4 Discussions .....	89
<b>II. MODELISATION MOLECULAIRE .....</b>	<b>92</b>
II.1 Prédiction de la morphologie et du faciès cristallin .....	92
II.1.1 Modélisation dans le vide .....	92
II.1.2 Validation du champ de force.....	95
II.1.3 Effet du solvant sur la croissance des faces.....	97
II.1.4 Comparaison des résultats de modélisation et expérimentaux .....	100
II.2 Discussions .....	101
<b>III. MECANISMES DE CRISTALLISATION DES CRISTAUX ACICULAIRES .....</b>	<b>102</b>
III.1 Nucléation .....	102
III.2 Croissance .....	106
III.3 Topographie des cristaux en aiguilles .....	109
III.3.1 Topographie des faces latérales.....	109
III.3.2 Topographie des faces terminales .....	114
III.4 Discussions.....	114
<b>V. INGENIERIE DE LA CRISTALLISATION DE L'IRBESARTAN.....</b>	<b>117</b>
V.1 Sélection d'additifs de croissance par modélisation moléculaire .....	117
V.2 Effet des additifs sur la nucléation .....	120
V.2.1 Influence de l'eau.....	120

V.2.2 Influence du Losartan® .....	121
V.3 Effet des additifs sur la croissance .....	123
V.3.1 Etude par de famille de composé chimique.....	123
V.3.2 Utilisation d’additifs de type Tensio-actifs .....	135
V.3.3 Utilisation d’additifs de type "Tailor-made" .....	135
V.4 Discussions .....	136

## **E. CONCLUSIONS**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## **ANNEXES**

ANNEXE C-1 .....	151
ANNEXE C-2 .....	152
ANNEXE C-3 .....	153
ANNEXE D-1 .....	154
ANNEXE D-2 .....	155
ANNEXE D-3 .....	156
ANNEXE D-4 .....	157
ANNEXE D-5 .....	158
ANNEXE D-6 .....	159

## **TABLE DES NOMENCLATURES**

## **A. INTRODUCTION**



Les procédés de cristallisation constituent dans l'industrie, l'opération de purification et de mise en forme du solide la plus largement utilisée. Elle fait partie des opérations unitaires importantes du génie chimique d'autant que les propriétés d'usages comme les propriétés intermédiaires des cristaux dépendent principalement de leur taille et de leur faciès.

Le contrôle de la cristallisation apparaît donc comme un paramètre essentiel du procédé car il permet d'obtenir des cristaux de la phase désirée mais aussi de taille et de faciès adéquats à une bonne coulabilité.

Les faciès aciculaires sont une des principales formes qui posent des problèmes au niveau des procédés. En effet, ce genre de faciès entraîne des problèmes au niveau intermédiaire dus à l'inclusion de solvant lors de l'agglomération des cristaux avec un allongement des temps de filtration et de séchage. De plus, la forte électrostaticité due à l'anisotropie des cristaux est généralement responsable d'une mauvaise manipulabilité.

Dans l'industrie pharmaceutique, cet aspect devient fondamental car la maîtrise de la qualité du produit, à chaque étape du procédé, est nécessaire. Pour cela il faut contrôler l'impact des différents paramètres de la cristallisation que sont la température, la sursaturation, le milieu de cristallisation et l'hydrodynamique du cristalliseur, sur l'habitus cristallin.

Lors de la cristallisation de cristaux à faciès aciculaire, il sera important de déterminer les paramètres de la cristallisation responsables de cet habitus car la morphologie et le faciès cristallin sont aussi bien influencés par des paramètres internes au cristal (nature des groupements chimiques, directions des liaisons intermoléculaires, empilement cristallin) que par des paramètres extérieurs regroupant le milieu de cristallisation (solvant, présence d'impuretés ou d'additifs) et les paramètres cinétiques (température, sursaturation, hydrodynamique du cristalliseur).

Dans le cadre du développement de molécules pharmaceutiques, il n'est plus possible à partir du stade III, c'est-à-dire du stade de pré-commercialisation de modifier les paramètres internes du cristal car cela implique la modification de la phase cristalline, qui du point de vue industriel nécessite le retour de la molécule au stade I du développement.

Il sera donc seulement possible de modifier l'habitus cristallin en jouant sur les paramètres externes de la cristallisation. La stratégie adoptée dans le cadre de ce travail, consiste à ajouter dans le milieu de cristallisation, un ou des additifs, qui en ralentissant la vitesse de croissance de certaines faces, permettent d'agir de manière spécifique sur la croissance des cristaux afin d'en changer l'habitus.

A la suite de ce chapitre d'introduction, un paragraphe bibliographique sera consacré au rappel des définitions et des notions de bases nécessaires à la compréhension de ce manuscrit. Les mécanismes de la cristallisation seront détaillés, à partir des notions caractérisant le système cristal / solution, telles que la solubilité ou la sursaturation. Les différentes étapes de la cristallisation seront abordées en commençant par la description de la nucléation du point de vue thermodynamique puis cinétique. Enfin les différents mécanismes de croissance seront présentés ainsi que les modèles cinétiques correspondant en fonction de l'échelle considérée.

Une troisième partie sera consacrée aux modèles de prédiction de la morphologie et du faciès cristallin et aux outils nécessaires à ceux-ci.

Enfin, une présentation des principaux effets d'additifs et des modèles utilisés pour prédire et quantifier leur effet sur la croissance sera abordée.

Nous décrirons dans le troisième chapitre, les matériels et les méthodes utilisées durant cette thèse pour l'étude du système, qui est une molécule d'intérêt pharmaceutique, l'Irbesartan. Cette molécule est un principe actif commercialisé par la société Sanofi-Aventis pour traiter l'hypertension. Ensuite, les différents montages expérimentaux seront décrits. Ils ont permis de mesurer les fréquences de nucléation à plusieurs températures et dans différents milieux, à l'aide d'un cristalliseur équipé d'une sonde turbidimétrique permettant de détecter le début de la nucléation. Les cinétiques de croissance ont été observées à l'aide d'un microscope optique à transmission équipé d'une caméra CCD. Enfin, les techniques de caractérisation des cristaux par diffraction des rayons X et par microscopie optique et à force atomique (AFM) ont permis d'observer les cristaux de l'échelle macroscopique jusqu'à l'échelle nanoscopique.

De plus, il sera donné les principales caractéristiques du logiciel de modélisation utilisé ainsi que la description du montage expérimental permettant de mesurer les enthalpies de sublimation par une technique de mesure indirecte de la pression de vapeur saturante réalisée durant cette thèse. Cette valeur reliée à la valeur calculée par le logiciel de modélisation moléculaire nous donne la validité des valeurs énergétiques fournies par le champ de forces utilisé pour les calculs de modélisation.

Le quatrième chapitre rassemble les résultats expérimentaux obtenus durant ce travail de thèse ainsi que les interprétations. Il se divise en quatre parties.

La première est consacrée à l'étude de la solubilité du système cristallin.

Ensuite, à partir de la structure cristalline obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal, il est possible à l'aide de simples considérations cristallographiques de déterminer la morphologie et le faciès des cristaux sortis du milieu environnant et sans considérations cinétiques. Les modèles empiriques utilisés apportent des informations non seulement sur la cristallographie de surface mais aussi sur l'anisotropie structurale des cristaux.

Il sera vu qu'il est possible, au moyen d'un dispositif expérimental réalisé au cours de cette thèse, de comparer les énergies de cristal calculées par le logiciel de modélisation, GenMol® à celles mesurées grâce au dispositif expérimental, nous permettant de valider cette étude.

La troisième partie de ce chapitre porte sur les mécanismes de croissance des cristaux aciculaires. La littérature est peu fournie dans ce domaine cependant il est généralement admis que dans ce cas particulier, il n'y a pas de face à croissance lente dans la direction de l'aiguille, soit pour des raisons cristallographiques (c'est-à-dire faces de type S ou K) soit parce que ces faces (de type F) croissent relativement rapidement par rapport aux faces latérales. L'observation de la cristallisation de ce type de cristaux fait apparaître des mécanismes particuliers qui seront décrits à partir des observations réalisées en microscopies in- et ex-situ (microscopie optique et AFM).

La dernière partie consacrée aux effets d'additifs sur la cristallisation de l'irbesartan décrit la méthodologie utilisée pour la sélection d'additifs et présente de manière plus détaillée les additifs ayant montré les plus forts effets.

Enfin, en conclusion de ce manuscrit, le chapitre cinq reprend les principaux résultats et dégage les perspectives qui pourraient être entreprises.

## **B. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

# I. CRISTALLISATION EN SOLUTION

Les solutions sont définies comme des mélanges homogènes de deux ou plusieurs composés qui peuvent être à l'état gazeux, liquide ou solide. Dans le cas de solutions liquides, les différents constituants de la solution seront nommés soluté ou solvant, le soluté étant par convention le composé à cristalliser et le second composé devenant le solvant.

Dans cette partie quelques notions fondamentales de la cristallisation en solution seront abordées en se basant sur l'article de revue de Boistelle [BOI85].

## I.1 EQUILIBRE CRISTAL / SOLUTION

### I.1.1 La solubilité

La solubilité d'un composé est définie comme la quantité maximale de soluté qui peut être solubilisée dans un solvant. Elle est donc caractéristique de la nature des interactions entre le solvant et le soluté dans la phase liquide mais aussi de l'interface entre la solution et la phase solide. Cette valeur correspond à l'équilibre thermodynamique entre la phase solide et le soluté dans les conditions particulières de P, T, pH, ...

Elle se traduit du point de vue thermodynamique, par une égalité des potentiels [Eq. B-1] chimiques du soluté dans les deux phases.

$$\mu_i^{liq.} - \mu_i^{sol.} = 0 \quad [\text{Eq. B - 1}]$$

Le potentiel chimique dans la solution saturée s'écrit :

$$\mu_i^{liq.} = \mu_{i,liq.}^{\circ} + RT \ln a_i^{liq.} \quad [\text{Eq. B - 2}]$$

Où R est la constante des gaz parfaits, T la température en Kelvin et  $a_i^{liq.}$  l'activité du soluté dans la phase liquide ( $a_i = C_i / C_i^0$ ) et le potentiel chimique de référence du composé i à la pression standard pour le liquide  $\mu_{i,liq.}^{\circ}$  et à la température T.

De même, pour le solide qui cristallise :

$$\mu_i^{sol.} = \mu_{i,sol.}^{\circ} + RT \ln a_i^{sol.} \quad [\text{Eq. B - 3}]$$

$a_i^{sol.}$  correspond à l'activité du soluté dans la phase solide et  $\mu_{i,sol.}^{\circ}$  au potentiel chimique de référence du composé i, solide à la pression standard.

A partir de la relation [Eq. B-1] et des équations [Eq. B-2 et B-3] il est possible d'écrire à l'équilibre :

$$\mu_{i,sol.}^{\circ} - \mu_{i,liq.}^{\circ} = RT \ln \frac{a_i^{liq.}}{a_i^{sol.}} \quad [\text{Eq. B - 4}]$$

La composition d'une solution à l'équilibre est donc fixe pour des conditions particulières de température et de pression. La variation d'un de ces paramètres va entraîner une modification de la solubilité qui peut être prédite par le principe des équilibres chimiques, de

Le Chatelier selon lequel, les systèmes déplacent leur équilibre pour compenser un changement des conditions opératoires.

Guggenheim propose en 1959, l'équation générale de la solubilité en fonction de la température. Il est donc possible d'écrire à partir de l'équation B-1, la relation entre la solubilité ( $C_{liq.}$ ) et la température en fonction de la variation d'entropie de la phase liquide ( $S_{liq.}$ ) et la phase solide ( $S_{sol.}$ ) :

$$\left(\frac{\partial C_{liq.}}{\partial T}\right)_{P,sat} = \left(\frac{S_{liq.} - S_{sol.}}{\partial \mu_{liq.} / \partial C_{liq.}}\right)_{T,P} \quad \text{[Eq. B - 5]}$$

Pour la plupart des substituants, le système évoluant vers une phase plus condensée, l'entropie du cristal est inférieure à celle du soluté, cette différence entropique est alors positive et entraîne une augmentation de la solubilité avec la température, dans ce cas la solubilité est dite "directe". Cependant il existe des cas où cette différence est négative, il s'agit d'une solubilité dite "inverse".

La solubilité d'un composé est définie comme l'aptitude pour deux composés à former des liaisons entre eux, il apparaît donc la notion de couple solvant-soluté.

Le solvant est un composé capable de remplacer des liaisons soluté-soluté par des liaisons solvant-soluté, ceci en formant des interactions de types ion-dipôle, dipôle-dipôle, liaison hydrogène ou encore de type van der Waals. Il semble donc clair que les composés de même nature ont tendance à former des interactions plus facilement, c'est la règle du "qui se ressemble s'assemble et se dissout" [BOI85].

Une classification des solvants peut être établie suivant leur caractère :

- protiques, c'est à dire capable de réaliser des liaisons de type hydrogène (tous les solvants possédant des hydrogènes labiles).
- polaires, capable de former des interactions ion-dipôle ou de type van der Waals (toutes les molécules possédant une constante diélectrique  $\epsilon > 15$ ).

La mesure de la solubilité permet d'établir le diagramme de phases du composé dans un solvant donné. La compréhension de ce diagramme est facilitée par l'utilisation de certaines relations détaillées ci dessous.

Dans le cas d'une évolution de la solubilité avec la température et en supposant de travailler à pression constante, avec des solutions ayant un comportement idéal ( $C_s/a_s = 1$ , où  $C_s$  est la concentration de la solution et  $a_s$  l'activité de celle-ci) et sans qu'il n'y ait de transitions de phase lors de la dissolution. L'équation B-5 devient alors :

$$\frac{\partial \ln C_s}{\partial T} = \frac{\Delta H_{diss.}^*}{RT^2} \quad \text{[Eq. B - 6]}$$

En considérant l'enthalpie molaire partielle fonction de la température, Grant [GRA84] propose la relation qui suit :

$$\Delta H_{diss.}^* = a + bT \quad \text{[Eq. B - 7]}$$

L'équation B-6 devient alors :

$$\frac{\partial \ln C_s}{\partial T} = \left(\frac{a}{RT^2}\right) + \left(\frac{b}{RT}\right) \quad [\text{Eq. B - 8}]$$

Ce qui donne après intégration :

$$\partial \ln C_s = \left(\frac{a}{R}\right) \cdot \left(\frac{1}{T}\right) + \left(\frac{b}{R}\right) \cdot \ln T + c \quad [\text{Eq. B - 9}]$$

En considérant l'enthalpie molaire partielle comme constante et indépendante de la température, van't Hoff propose une régression linéaire permettant d'obtenir des grandeurs thermodynamiques. Son hypothèse de départ suppose que dans l'expression B-9, le terme b devient négligeable, l'équation peut alors s'écrire :

$$\ln C_s = \left(\frac{a}{R}\right) \cdot \left(\frac{1}{T}\right) + c \quad [\text{Eq. B - 10}]$$

En exprimant la solubilité en fraction molaire et la température en Kelvin, le facteur "a" correspond à l'enthalpie de dissolution ( $\Delta H_d$ ) et le terme "c" à l'entropie de dissolution ( $\Delta S_d$ ) divisée par la constante des gaz parfait.

### *1.1.2 Cas du polymorphisme*

La possibilité pour une molécule d'exister sous différentes structures cristallines fait apparaître la notion de polymorphisme. Les polymorphes se distinguent par leurs liaisons intermoléculaires à l'intérieur du cristal. Ceci leur confère des propriétés physico-chimiques distinctes, ce qui implique des solubilités, des cinétiques de dissolution et de cristallisation différentes. De plus, les faciès cristallins et les points de fusion sont spécifiques à chaque espèce polymorphique.

Ce phénomène a une grande importance dans l'industrie pharmaceutique où il faut pouvoir montrer que la qualité chimique et la maîtrise du procédé permettent d'obtenir un produit fini possédant les mêmes propriétés que celui ayant reçu l'autorisation de mise sur la marché (AMM). Cela passe par le contrôle de la phase cristalline. L'exemple le plus connu est celui du Ritonavir commercialisé par la société Abott qui fut obligée en 1998 de le retirer du marché car l'apparition lors de la fabrication d'une nouvelle phase cristalline **[BAU01]**, plus stable que celle commercialisée jusqu'alors, rendit impossible la fabrication de l'ancienne phase et donc un défaut de qualité du principe actif du à une différence de biodisponibilité des gélules commercialisées.

La solubilité de deux polymorphes se distinguent en deux catégories (Figure B - 1) :

Le système monotropique, où un seul polymorphe est stable en dessous du point de fusion, les courbes de solubilité ou d'énergie libre des deux polymorphes ne se croisent pas et il n'y a donc pas de transition réversible entre les deux polymorphes.

Le système énantiotropique, où un point de transition existe en dessous de la température de fusion. Ceci implique que la forme stable au dessus et en dessous de celui-ci n'est pas la même. Les courbes de solubilité ou d'énergie libre d'un tel système se croisent au point de transition et sont égales en ce point. Une transition polymorphique sera donc réversible en fonction du domaine dans lequel on se place par rapport au point de transition.

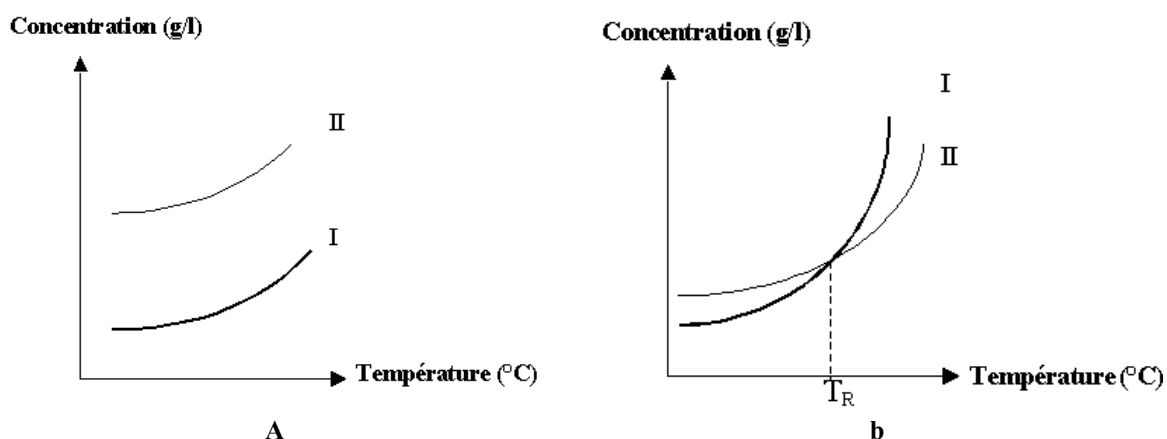


Figure B - 1 : Courbes de solubilité en fonction de la Température dans le cas d'un système possédant deux polymorphes a) système monotropique, b) système énantiotropique.

Burger et Ramberger établirent en 1979 [BUR79] des règles thermodynamiques afin de distinguer les systèmes monotropiques des énantiotropiques par analyse thermique des cristaux. Ces règles sont résumées dans le Tableau B - 1.

Tableau B - 1 : récapitulatif des règles de Burger et des propriétés des systèmes polymorphiques.

	Énantiotropique	Monotropique
Définition du système	Transition (Tp) avant le point de fusion de A. A stable > Transition (Tp) B stable < Transition (Tp) Transition réversible Solubilité de A > B avant Tp Solubilité de A < B après Tp	Transition (Tp) après le point de fusion de A. A est toujours le plus stable Transition irréversible Solubilité de A toujours inférieure à B
Règles de Burger	Transition de B en A, endothermique $\Delta H_{\text{fusion}} A < \Delta H_{\text{fusion}} B$ Pic IR de A avant B densité A < densité B	Transition de B en A, endothermique $\Delta H_{\text{fusion}} A > \Delta H_{\text{fusion}} B$ Pic IR de A après B densité A > densité B

### 1.1.3 La sursaturation

Dans le cas d'espèces chimiques en solution, une fois dissoutes, il est nécessaire pour provoquer la cristallisation, de créer une sursaturation c'est à dire un écart à l'équilibre.

En considérant à nouveau la différence de potentiels [Eq. B-4] chimiques du même constituant  $i$  dans la même phase, l'équation B-4 peut alors s'écrire :

$$\mu_i - \mu_i^* = \Delta\mu \quad [\text{Eq. B - 11}]$$

Dans laquelle ( $\mu_i$ ) est le potentiel chimique du soluté dans la solution et ( $\mu_i^*$ ) le potentiel chimique dans la solution saturée.

A partir de là, trois cas peuvent être considérés, le premier est lorsque la différence de potentiel chimique est nulle, la solution se trouve à l'équilibre. Lorsqu'elle est négative, la solution est dite sousaturée, il y aura dissolution du solide. Enfin, lorsque ce terme est positif, la solution est sursaturée, il y a dans la solution plus de molécules de soluté qu'elle ne peut en contenir. Cependant dans ce cas la cristallisation ne se fera pas systématiquement de manière spontanée. Ceci fait apparaître le caractère cinétique de la cristallisation. En effet, la cristallisation n'est pas seulement un phénomène thermodynamique mais cinétique. Le diagramme de phase présente donc une zone métastable dans laquelle il n'y a pas de cristallisation spontanée.

Dans le cas d'une évolution de la solubilité avec la température, il est possible de la représenter sur le diagramme de phase par une courbe de la concentration en soluté en fonction de la température. Ainsi comme le montre la Figure B - 2, plusieurs zones peuvent être délimitées :

- zone sousaturée : pour des concentrations inférieures à la concentration d'équilibre, le solide va se dissoudre jusqu'à atteindre l'équilibre.
- zone sursaturée métastable : la solution a une concentration supérieure à la concentration d'équilibre mais la sursaturation n'est pas suffisante pour qu'il y ait nucléation spontanée, en revanche l'ensemencement d'un cristal dans cette zone le fait croître.
- zone sursaturée labile : dans cette zone, la solution génère des cristaux de manière spontanée.

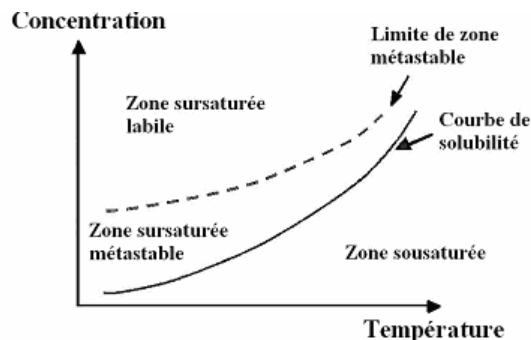


Figure B - 2 : Diagramme de phase d'un soluté montrant les différents domaines de la cristallisation, pour un système dont la concentration évolue en fonction de la Température.



De la même manière, il est possible d'écrire à partir de l'équation B-11, la relation de la sursaturation en considérant la force motrice de la cristallisation comme la différence de potentiel chimique :

$$\Delta\mu = \mu_i - \mu_i^* = kT \ln(\beta) \quad [\text{Eq. B - 12}]$$

Le paramètre  $\beta$  correspond à la sursaturation qui est le rapport des activités et qui, dans le cas de la cristallisation en solution, pour des solutions idéales ou faiblement sursaturées, peut être exprimée [Eq. B-13] par le rapport entre la concentration à un instant  $t$  de la solution et la concentration d'équilibre dans les conditions du procédé.

$$\sigma = \frac{C - C^*}{C^*} = \beta - 1 \quad [\text{Eq. B - 13}]$$

Ceci induit de la même manière que dans l'équation B-12, la solution pour  $\beta < 1$  se trouve dans un état sousaturée par rapport à l'équilibre, pour  $\beta = 1$  elle est à l'équilibre et enfin pour un  $\beta > 1$  la solution est sursaturée par rapport à l'équilibre.

## I.2 LA NUCLEATION

La cristallisation est un processus en deux étapes, la nucléation qui permet l'apparition des cristaux par la formation des germes et la croissance qui est le passage des molécules de soluté de la solution vers le cristal. Le processus de cristallisation résulte de la tendance des systèmes à retourner vers leur état d'équilibre, il est donc toujours le fait d'un écart à l'équilibre. S'il apparaît clairement que lors d'un procédé de cristallisation, la nucléation est la première étape obligée, ces deux phénomènes pourront intervenir simultanément et entrer en compétition.

Le processus de nucléation définit la manière dont les molécules de soluté vont par la formation d'assemblages moléculaires former des germes ou nucléi [MUL72] qui lorsqu'ils dépassent une taille critique vont pouvoir croître pour devenir des cristaux.

Plusieurs types de nucléation sont possibles en solution; elles sont séparées en deux grands groupes. La nucléation primaire, pour laquelle les germes sont formés au sein d'une solution qui en est dépourvue au départ, et la nucléation secondaire où les germes proviennent de cristaux déjà présents dans la solution.

Ces deux groupes sont eux même séparés en plusieurs sous groupes. La nucléation primaire est homogène lorsque les germes se forment au sein de la solution sans contact, ou hétérogène lorsqu'ils apparaissent au contact d'un substrat qui peut être des cristaux d'une autre phase, les parois du cristallisateur ou le mobile d'agitation, des impuretés solides ou toute autre surface.

La nucléation secondaire est classée en deux sous groupes. La nucléation secondaire non activée ne nécessitant pas de sursaturation critique, elle regroupe la nucléation secondaire apparente se produisant lorsque les cristaux de semence possèdent en surface des microcristaux, qui se détachent pour former de nouveaux germes, la nucléation secondaire d'attrition lorsque des brisures se forment au cours de l'agitation. La nucléation secondaire vraie ou surfacique activée qui dépend de la sursaturation et nécessite une sursaturation critique. Les nucléi secondaires prennent alors naissance sur les cristaux déjà présents dans la solution.

### *1.2.1 La nucléation primaire*

La théorie a été largement abordée dans plusieurs ouvrages, Zettlemoyer [ZET69], Chernov [CHE84]. L'étude fondamentale des mécanismes de nucléation primaire homogène a été développée à partir du même principe que celui de la formation de gouttes de liquide dans une phase vapeur saturée [MAR95].

Dans une solution sursaturée, les germes se forment de manière spontanée au sein de la solution. Deux approches différentes mais complémentaires sont distinguées, la première est une approche thermodynamique et la seconde approche cinétique s'intéresse aux fréquences de nucléation, c'est-à-dire au nombre et à la vitesse d'apparition des germes par unité de volume et de temps.

### I.2.1.1 Approche générale

La cristallisation est représentée du point de vue de la thermodynamique classique, par une chute du potentiel chimique du soluté. La variation de l'énergie libre ( $\Delta G$ ) [Eq. B-14] qui en découle se traduit par un gain énergétique correspondant à la condensation et caractérisé par la formation d'un volume et par la création d'une surface.

$$\Delta G = \Delta G_{vol.} + \Delta G_{surf.} \quad [\text{Eq. B - 14}]$$

La formation du volume entraîne un gain énergétique mais nécessite de fournir de l'énergie pour former la surface germe. L'équation B-14 donne :

$$\Delta G = -n\Delta\mu + \sum \gamma_i S_i \quad [\text{Eq. B - 15}]$$

Dans laquelle  $\gamma_i$  correspond à l'énergie interfaciale de chaque face du germe ( $J/m^2$ ),  $S_i$  est la surface qui lui est associée, et  $\Delta\mu$  est la différence de potentiels chimiques [Eq. B-12].

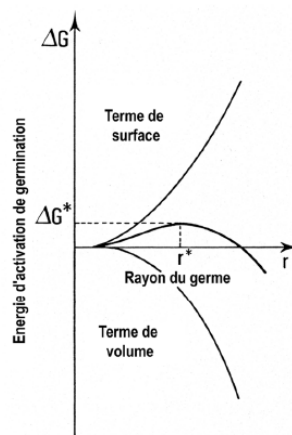
$$\Delta G = -nkT \ln \beta + \sum \gamma_i S_i \quad [\text{Eq. B - 16}]$$

Dans le cas des nucléations primaires homogène et hétérogène, le germe est supposé isotrope et l'équation B-16 peut être simplifiée par l'équation B-17.

$$\Delta G = -nkT \ln \beta + \gamma S \quad [\text{Eq. B - 17}]$$

Le terme de surface est alors remplacé par un terme moyen dans lequel  $\gamma$  est la tension interfaciale moyenne et  $S$  la surface totale du germe.

Le caractère antagoniste du terme de volume et du terme de surface [Eq. B-17] implique que le germe, qu'il soit bidimensionnel ou tridimensionnel, doit pour continuer d'exister dépasser une taille critique au delà de laquelle le germe devient stable et peut croître, et en dessous de laquelle il va se dissoudre.



**Figure B - 3 : variation de l'énergie libre au cours de la cristallisation en fonction de la taille du germe d'après [BOI85].**

Le germe a donc une taille critique (Figure B - 3) obtenue lorsque la variation d'énergie libre est nulle [Eq. B-18].

$$\frac{\delta G}{\delta r}(r^*)=0 \quad [\text{Eq. B - 18}]$$

A chaque type de nucléation, est associée une énergie libre d'activation de germination [Eq. B - 19], alors que le rayon du germe critique reste le même.

$$\Delta G_{\text{hom.}}^* \neq \Delta G_{\text{het.}}^* \quad [\text{Eq. B - 19}]$$

Différentes approximations sont réalisées en fonction du type de nucléation afin de déterminer la taille du germe critique.

La résolution de l'équation B-18 à l'aide de l'équation B-17 permet de d'obtenir l'expression de la taille du germe critique isotrope [Eq. B-20] donné par l'équation de Gibbs-Thomson-Freundlich dans laquelle,  $V$  est le volume d'une molécule de soluté.

$$r^* = \frac{2V\gamma}{kT \ln \beta} \quad [\text{Eq. B - 20}]$$

La fréquence de nucléation  $J$  qui correspond au nombre de nuclei formés par unité de temps et de volume, s'exprime par une relation de type d'Arrhenius représentée par l'équation B-21.

$$J = A \exp\left(-\frac{\Delta G^*}{kT}\right) \quad [\text{Eq. B - 21}]$$

#### *a) La nucléation primaire homogène*

Dans le cas de la nucléation primaire homogène, les nucléi se forment au sein du volume sans contact avec une surface. Les théories classiques de la nucléation considèrent donc le germe comme une sphère totalement isotrope.

L'équation B-17 peut alors s'écrire :

$$\Delta G = -\frac{4}{3}\pi r^3 \left(\frac{kT \ln \beta}{V}\right) + 4\pi r^2 \gamma \quad [\text{Eq. B - 22}]$$

Dans les conditions de l'équation B-18 et à partir des hypothèses de l'équation B-22, lorsque le germe atteint son rayon critique, sa taille est exprimée par l'équation B-20.

En remplaçant le rayon du germe dans l'équation B-22 par le rayon du germe critique critique [Eq. B-20], la variation d'énergie libre critique est donnée par la relation [Eq. B-23] :

$$\Delta G^* = \frac{16\pi V^2 \gamma^3}{3(kT \ln \beta)^2} \quad [\text{Eq. B - 23}]$$

En incorporant l'équation B-23 à l'équation B-20, la fréquence de nucléation est donnée par la relation B-24 [ZET69]:

$$J = n_0 N_0 \nu \exp\left(\frac{-16\pi V^2 \gamma^3}{3(kT)^3 \ln^2 \beta}\right) \quad [\text{Eq. B - 24}]$$

Dans laquelle  $n_0$  est le facteur de Zeldovich compris entre 0,1 et 1,  $\nu$  est la fréquence de capture des monomères par le nucleus, et  $N_0$  est la densité en nombre de points dans l'espace sur lequel le nuclei peut être formé.

#### *b) La nucléation primaire hétérogène*

Dans le cas de la nucléation primaire hétérogène le germe est toujours considéré comme une sphère de rayon identique mais la nucléation prend naissance sur une surface présente dans le milieu de cristallisation. Le germe est donc une sphère tronquée, caractérisée par l'angle de mouillage qu'elle forme avec la surface sur laquelle elle va nucléer.

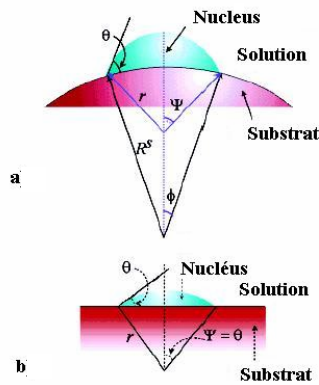
L'énergie libre associée est exprimée par la modification de l'équation B-14, en introduisant le facteur d'efficacité de mouillage  $f'$  [Eq. B-25].

$$\Delta G_{\text{hét.}}^* = \Delta G_{\text{hom.}}^* f' \quad [\text{Eq. B - 25}]$$

La relation d'Young permet alors d'écrire l'équation [Eq. B-26] reliant l'énergie libre critique de la nucléation primaire homogène à celle de la nucléation primaire hétérogène en fonction de l'angle de mouillage.

$$\Delta G_{\text{hét.}}^* = \Delta G_{\text{hom.}}^* \left[ \frac{1}{2} - \frac{3}{4} \cos \theta + \frac{1}{4} \cos^3 \theta \right] \quad [\text{Eq. B - 26}]$$

Cependant cet angle n'est valable que lorsque la surface servant de support est parfaitement identifiée, d'autant que cet angle change suivant que la surface soit plane ou sphérique (Schéma B - 1).



**Schéma B - 1 : Schéma montrant la nucléation d'un soluté sur un substrat a) avec un rayon de courbure  $R^s$  et b) avec une surface plane  $R^s \rightarrow \infty$ , [LIU03].**

Pour ce mécanisme de nucléation, le rayon du germe critique est le même que pour la nucléation primaire homogène mais le nombre de molécules nécessaires ainsi que la surface créée pour le germe sont inférieurs. L'énergie nécessaire à la nucléation hétérogène est d'autant plus faible que l'angle de mouillage est faible (c'est-à-dire que l'affinité du soluté pour le substrat est plus élevée).

### *1.2.2 La nucléation secondaire vraie*

La nucléation secondaire est une nucléation provoquée par l'introduction (ensemencement) ou la présence de cristaux déjà formés dans la solution sursaturée. Ce mécanisme de nucléation se rapproche de la nucléation primaire hétérogène, la différence étant que pour la nucléation secondaire, la surface induisant la nucléation correspond à la même phase qui cristallise. Les théories qui lui sont associées reprennent celles utilisées pour la nucléation primaire hétérogène. Dans ce cas l'équation [Eq. B-26] est aussi valable.

### *1.2.3 Fréquences de nucléation*

Les fréquences de nucléation évoluent en fonction de la sursaturation. Il y a donc un domaine de sursaturation pour lequel le régime de nucléation primaire homogène est majoritaire et un domaine pour lequel c'est la nucléation primaire hétérogène. La courbe des fréquences de nucléation en fonction de la sursaturation pour les deux régimes de nucléation primaire (Figure B - 4) fait apparaître à forte sursaturation, la nucléation primaire homogène comme le principal mécanisme de formation des nucléi.

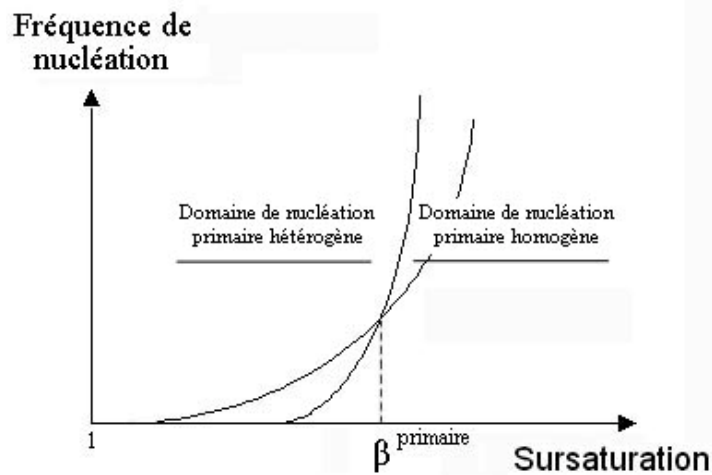


Figure B - 4 : Evolution des fréquences de nucléation en fonction du régime de nucléation.

Il apparaît donc une sursaturation de transition pour laquelle les courbes des deux régimes vont se croiser.

#### 1.2.4 Modèles de calcul de l'énergie interfaciale

L'énergie interfaciale cristal / solution traduit l'affinité du soluté pour le solvant, elle est donc liée à la solubilité. Ainsi, diverses études sur la cristallisation des électrolytes ont conduit à l'élaboration de modèles permettant de calculer les énergies interfaciales entre le cristal et la solution à partir de données physico-chimiques. Ces modèles présentés dans la littérature peuvent pour certains être utilisés dans le cas de la cristallisation de molécules organiques.

Nielsen et Söhnel [NIE71-BEN90] furent les premiers en 1971 à proposer une relation [Eq. B-27] entre la solubilité et la tension interfaciale. Ils suggèrent que le phénomène de mouillage de la surface d'un cristal est similaire à celui de la dissolution. Dans le cas de la dissolution, les molécules du cristal voient leurs plus proches voisins remplacés par des molécules de solvant. Par analogie, lorsqu'une nouvelle surface est créée par clivage d'un cristal chaque molécule de la surface a une molécule voisine qui est remplacée par une molécule de solvant.

La tension interfaciale est donc la variation de l'énergie de Gibbs par unité de surface de l'interface formée, qui est fonction de la différence des logarithmes népériens de la concentration dans le solide  $C^S$  en mol/m<sup>3</sup> et de la solubilité  $C^L$  en mol/m<sup>3</sup>. La relation suivante est obtenue :

$$\gamma = \left( \frac{KT}{n'a} \right) (\ln C^S - \ln C^L) \quad [\text{Eq. B - 27}]$$

Dans laquelle  $n'$  est le nombre de molécule de solvant remplacées par des molécules du cristal lors de l'adsorption de celles-ci sur le germe et  $a$  la surface de l'unité de croissance en m<sup>2</sup> donnée par la relation [Eq. B-28] avec  $M$  la masse molaire,  $\rho$  la masse volumique,  $N_a$  le nombre d'Avogadro et  $v$  le nombre de molécules dans l'unité de croissance :

$$a = \left( \frac{M}{v \rho N_a} \right)^{\frac{2}{3}} \quad [\text{Eq. B - 28}]$$

Sangwal [SAN89] en 1989, propose une relation [Eq. B-29] entre la tension interfaciale et l'enthalpie de fusion, le point de fusion et la solubilité en introduisant un facteur d'entropie de surface.

L'expression de la tension interfaciale est exprimée en fonction de l'enthalpie  $\Delta H_m$  et de la température  $T_m$  de fusion ainsi que la solubilité  $X_S$  (mol/m<sup>3</sup>) par la relation suivante :

$$\gamma = \left( \frac{KT \left[ \left( \frac{\Delta H_m}{RT_m} \right) - \ln X_S \right]}{8a} \right) \quad [\text{Eq. B - 29}]$$

Mersmann [MER90] [Eq. B-30] en 1990, propose un modèle basé sur les équations classiques de la thermodynamique et le phénomène d'intégration des molécules de soluté au niveau de l'interface, il reprend le concept de l'interface de Guggenheim.

$$\gamma = 0.414KT(C^S N_a)^{\frac{2}{3}} \ln \left( \frac{C^S}{C^L} \right) \quad [\text{Eq. B - 30}]$$

dans laquelle,  $C^S$  est la concentration dans la solution (mol/m<sup>3</sup>) et  $C^S = \frac{\rho_s}{M_s}$  la concentration dans le solide.

Enfin nous citerons les travaux de Christoffersen [CHR91] en 1991, dont le modèle basé sur la théorie de la nucléation de surface propose une relation [Eq. B-31] entre la tension interfaciale en fonction de la solubilité.

$$\gamma = \left( \frac{KT}{n'' d'^2} \right) \ln \left( \frac{n_{cr}}{a_s} \right) \quad [\text{Eq. B - 31}]$$

dans laquelle,  $d'$  est le diamètre ionique moyen,  $n_{cr}$  la concentration en unités de croissance dans le cristal,  $a_s$  l'activité du soluté dans la solution à l'équilibre et  $n''$  le nombre de molécules de solvant autour du soluté remplacées par des proches voisins lors de la formation du germe.



### I.3 CROISSANCE CRISTALLINE

La croissance est définie comme le passage des unités de croissance de la solution à la surface du cristal. Elle intervient une fois que les germes formés ont atteint leur taille critique. Les faces des cristaux vont alors croître à des vitesses différentes selon le milieu de cristallisation mais aussi la nature des interactions qui la forme et les défauts émergents à sa surface.

Suivant l'échelle considérée, différents modèles sont proposés. A l'échelle atomique, on trouve les modèles de Kossel et Stranski [KAI81] qui considèrent l'attachement des molécules en surface, leur diffusion sur la surface et leur intégration dans les crans. Pour les faces planes ils tiennent compte d'une température critique au-dessus de laquelle la face devient rugueuse (loi de Wilson et Frenkel) et en dessous de laquelle la croissance se fait par un mécanisme de flux de marche. Dans ce cas, il n'y a plus d'unité de croissance individuelle mais l'avancement de marches. Deux modèles peuvent être rencontrés, la théorie des spirales de croissance (Burton, Cabrera et Frank [BUR51]) et la croissance par nucléation puis croissance de germes bidimensionnels (Kaishew et Stranski proposent le modèle Birth and spread [KAI34]).

A l'échelle macroscopique, la croissance est considérée comme des vagues cinétiques. Dans ce cas les marches ne sont plus individuelles mais la croissance des faces est décrite en terme de densité et de flux de marches. Elle permet l'interprétation de l'accumulation de marches [FRA58, CAB58] appelée "Step bunching".

Enfin, le dernier modèle décrit les instabilités morphologiques du cristal dans les systèmes dont la croissance est limitée par le transport. Suivant que le processus de transport de masse ou de chaleur est plus ou moins lent par rapport au processus à l'interface, les interfaces seront facettées, Chernov [CHE74] ou rugueuses, Sekerka [SEK73].

Nous ne développerons dans cette partie que les modèles considérant l'intégration d'unités de croissance à la surface du cristal, dans ce cas la croissance d'une face est définie comme, le passage de l'unité de croissance de la solution vers le site de croissance du cristal. Ce processus pouvant être réalisé de plusieurs manières (Figure B - 5) et à chacune des étapes est associée une barrière énergétique à franchir.

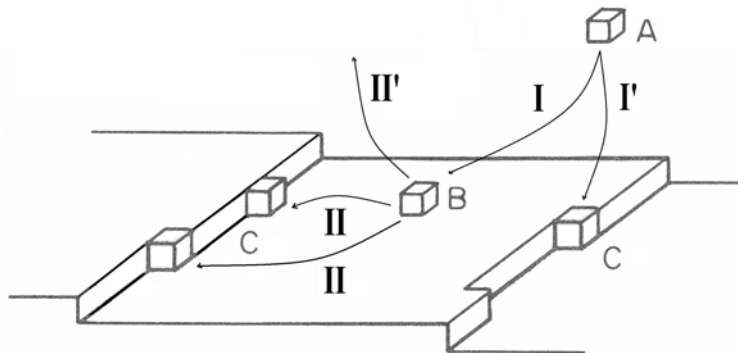
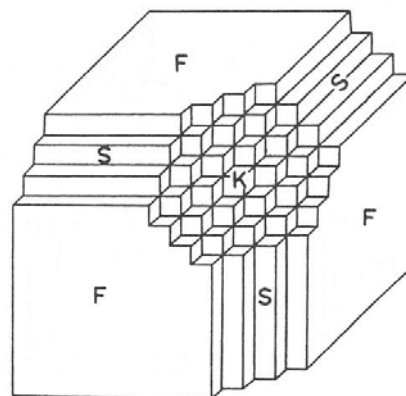


Figure B - 5 : Différentes étapes cinétiques intervenant dans le processus de croissance pour une unité de croissance cubique.

La première étape est la diffusion des unités de croissance du milieu de croissance vers la surface (étape I) du cristal pour s'y adsorber.

Dans la majorité des cas (sauf croissance rugueuse), cette unité doit migrée à la surface du cristal vers une marche ou un site de croissance (étape II). Enfin soit elle retourne dans la solution (étape II') soit elle s'intègre au site de croissance.

La vitesse de croissance d'une face sera limitée par l'étape la plus lente, pour les faces de type F c'est la diffusion des unités de croissance à la surface du cristal. La rugosité de la surface (c'est-à-dire de la densité de crans) a donc un forte influence sur la cinétique. Seule la croissance de type rugueuse sera limitée par la diffusion des unités de croissance au sein du volume. Trois types de faces sont distinguées en fonction de la géométrie des sites de croissance (Figure B - 6).



**Figure B - 6 : Classification des faces du cristal en fonction de la géométrie des sites d'adsorption pour un cristal de Kossel dont l'unité de croissance est de forme cubique, face de type F (flat), S (stepped) et K (kinked).**

Les faces planes F sont celles qui ont le moins de sites de croissance (crans), leur vitesse de croissance est la moins élevée, et leur croissance se fait par étalement latéral de germes bidimensionnels ou par spirales de croissance. Hors les effets relatifs à l'influence du milieu de cristallisation sur la croissance des cristaux, il est possible de considérer que ce seront logiquement les seules faces qui apparaîtront sur la morphologie du cristal à l'équilibre.

Les faces S sont constituées de marches et leur croissance se fait par incorporation des unités sur les gradins de manière indépendante les uns des autres, il s'agit ici d'une nucléation unidirectionnelle. Ces faces ont des vitesses de croissance supérieures à celles des faces de type F.

Enfin, les faces K sont constituées exclusivement de sites de croissance (crans), leur croissance se fait donc par incorporation directe des unités de croissance il n'y a pas de diffusion de surface. Leur vitesse de croissance est donc la plus élevée et leur croissance est limitée seulement par la diffusion des unités de croissance au sein du volume. Ces phénomènes sont tels que la face perd son caractère plan, ce type de face entraîne la formation d'interfaces arrondies.

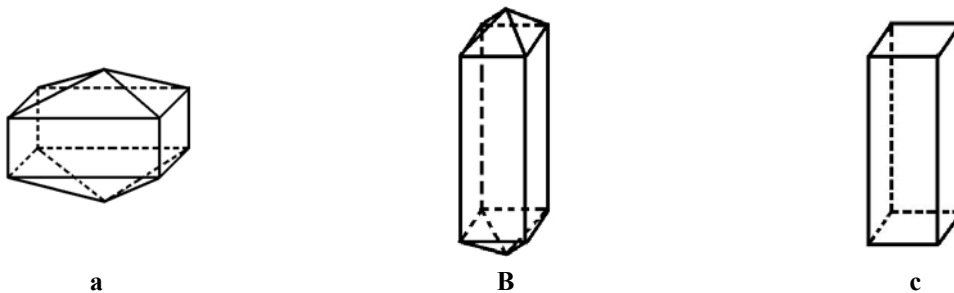
Il est important de rappeler que le faciès d'un cristal est contrôlé par les faces dont la croissance est la plus lente. Ce seront elles qui apparaîtront sur le cristal à l'équilibre et sont généralement des faces de type F. Cependant il est possible de distinguer deux morphologies différentes suivant les conditions dans lesquelles le cristal se trouve. La croissance étant un phénomène cinétique, il est rare que le cristal atteigne sa forme d'équilibre donnée par la construction de Wulff (liée aux énergies interfaciales de chaque face). La forme de croissance sera plutôt utilisée pour exprimer la morphologie des cristaux obtenus.

### 1.3.1 Définitions

La morphologie représente la forme géométrique du cristal au sens cristallographique. En effet, elle définit l'ensemble des formes cristallines apparaissant sur le cristal. Ainsi, les six faces d'un cube notées (100), (010) et (001) seront représentées par la forme  $\{100\}$  et dans le cas d'un octaèdre les huit faces sont représentées par la forme  $\{111\}$ .

Le faciès est représentatif de l'aspect extérieur du cristal, c'est à dire sa forme générale. Il fait intervenir la notion de développement relatif des faces.

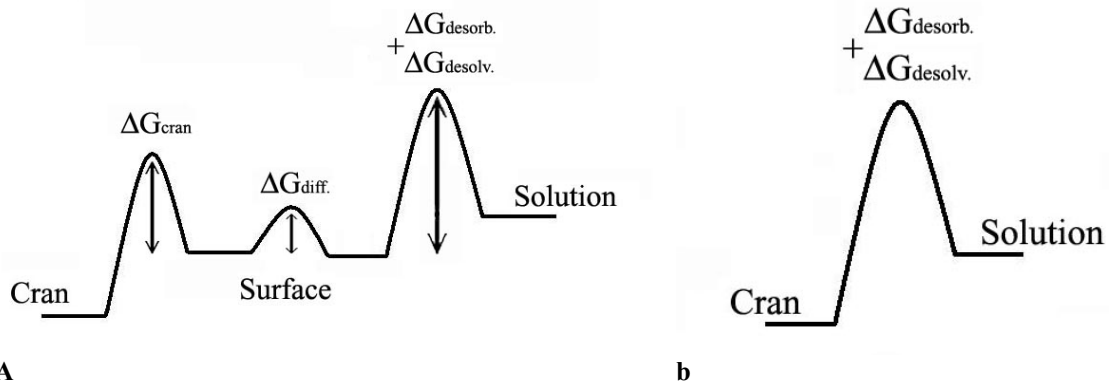
La Figure B - 7, montre la différence entre la morphologie et le faciès d'un cristal.



**Figure B - 7 : le cristal a et b ont des morphologies identiques et des faciès différents alors que les cristaux b et c possèdent le même faciès et des morphologies différentes [Hartmann, 1973].**

### 1.3.2 Mécanismes de croissance

La croissance est un phénomène cinétique, cela implique que chaque face possède une vitesse de croissance qui lui est propre et qui est fonction non seulement du mécanisme de croissance, des interactions intermoléculaires entre la surface du cristal et le solvant mais aussi entre le cristal et l'unité de croissance. Du point de vu physique ceci est représenté par la tension interfaciale traduisant la facilité pour les unités de croissance à s'incorporer sur les sites de croissance; comprenant le passage à l'interface (remplacement d'une ou plusieurs molécules de solvant par une unité de croissance) puis la diffusion de cette même unité sur la surface vers un site de croissance. De manière énergétique ceci peut être représenté par la Figure B - 8 [JAN75].



**A** **b**  
**Figure B - 8 : variation d'énergie libre associée à la diffusion d'une unité de croissance du volume de la solution vers le site de croissance a) dans le cas d'une face de type F, b) dans le cas d'une face de type S ou K [BEN69].**

Il apparaît alors que le média de croissance va jouer un rôle important sur le développement relatif des faces. Dans cette partie les différents mécanismes de croissance seront développés en fonction du type de face définie précédemment.

### I.3.2.1 Mécanismes de croissance des faces de type F

Pour les faces de type F, deux mécanismes de croissance sont possibles, le premier est un mécanisme par germination bidimensionnelle [KAI34] et le second une croissance par spirale appelé BCF du nom de ses auteurs Burton, Cabrera et Frank [BUR51].

#### *I.3.2.2.a La germination bidimensionnelle*

Ce modèle a été développé par Volmer et Marder en 1931 [VOL31] puis par Kaichew et Stranski en 1934 [KAI34].

Dans ce cas, comme dans le cas de la germination tridimensionnelle, les unités de croissance vont se regrouper pour former un germe qui devra atteindre une taille minimale appelée taille de germe critique pour être stable et pouvoir croître. En dessous de cette taille il va se dissoudre. Les équations thermodynamiques et cinétiques associées sont identiques à celles de la nucléation primaire hétérogène. Le germe est considéré comme polyèdre à  $n$  cotés et dont la hauteur correspond à une monocouche. Le volume dépend donc du nombre d'unités de croissance formant le germe et la surface créée correspond à la lisière de la marche. Etant donné que sa hauteur est celle d'une monocouche, il ne s'agit donc pas d'une surface mais d'une ligne, l'énergie interfaciale de la marche ou énergie spécifique de lisière (dans les modèles de croissance bidimensionnelles) s'exprime en  $J/m$  et non pas comme pour la nucléation tridimensionnelle en  $J/m^2$ .

Le modèle le plus employé pour décrire la croissance par germination bidimensionnelle est le modèle dit "Birth and Spread", Ohara et Reid [OHA73] décrivent ce modèle dont l'expression de la vitesse relative s'écrit :

$$R_{hkl} = C_4 \sigma^{5/6} \exp\left(\frac{-C_2}{3T^2 \sigma}\right) \quad [\text{Eq. B - 32}]$$

dans laquelle  $\sigma$  est la sursaturation relative, égale à  $(\beta-1)$ ,  $T$  la température en kelvin et  $k$  la constante de Boltzmann.

avec :

$$C_2 = \pi h \gamma'^2 \frac{V_m}{k^2} \quad [\text{Eq. B - 33}]$$

et

$$C_4 = 2h^{1/6} V_m^{5/6} \left(\frac{\bar{V}}{\pi}\right)^{1/3} \left(\frac{n_l D_s C_{SE}}{x_S}\right)^{2/3} \quad [\text{Eq. B - 34}]$$

dans lesquelles  $\gamma'$  est l'énergie libre de l'unité de croissance dans la marche,  $h$  représente la hauteur de la marche,  $V_m$  est le volume d'une molécule ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ ) de soluté,  $D_s$  le coefficient de diffusion de surface,  $C_{SE}$  la concentration de surface en soluté à l'équilibre ( $\beta = 1$ ),  $x_S$  la distance moyenne de diffusion de l'unité de croissance à la surface et  $n_l$  le nombre d'unités de croissance par unité de surface sur la face du cristal.

Dans ce modèle l'effet de la sursaturation sur  $C_{SE}$ ,  $x_S$  et  $n_l$  est négligé.

L'expression [Eq. B-32] de la vitesse de croissance relative d'une face par nucléation bidimensionnelle [MAR95] peut être exprimée par deux fonctions exponentielles :

$$R_{hkl} \propto \exp\left(\frac{-U}{RT}\right) \exp\left(\frac{-\Delta G_C}{3RT}\right) \quad [\text{Eq. B - 35}]$$

dans laquelle,  $U$  est l'énergie de désolvatation en kJ/mol et  $\Delta G_C$  la variation de l'énergie libre associée à la formation du germe bidimensionnel de taille critique. Ces termes varient inversement mais pas de manière proportionnelle.

L'expression qui en découle est similaire à celle correspondant à la formation du germe tridimensionnel de la nucléation primaire :

$$\Delta G = -N \cdot \Delta\mu + \lambda \cdot A \quad [\text{Eq. B - 36}]$$

avec un premier terme lié à la création du volume dont la hauteur est d'une monocouche ou d'un cluster de molécule, et dont la géométrie varie en fonction de l'orientation et de l'énergie des interactions intermoléculaires.  $N$  est le nombre d'unités de croissance dans le germe et  $\Delta\mu$  la différence de potentiel chimique (sursaturation). La formation du volume tend à stabiliser le germe, elle représente une contribution négative.

Le second terme, dans lequel  $A$  est le périmètre du germe et  $\lambda$  l'énergie spécifique de lisière, est lié à la formation de la surface. Cette contribution tend à augmenter l'énergie libre du système en augmentant l'interface, dans le cas d'un germe bidimensionnel, la surface créée est celle de la marche. Pour une marche dont la hauteur correspond à un atome, il n'y aura pas de surface mais une ligne, l'énergie libre spécifique de lisière associée est alors exprimée en J/m.

L'énergie d'activation de germination bidimensionnelle est pour un même cristal inférieure à celle de la nucléation tridimensionnelle.

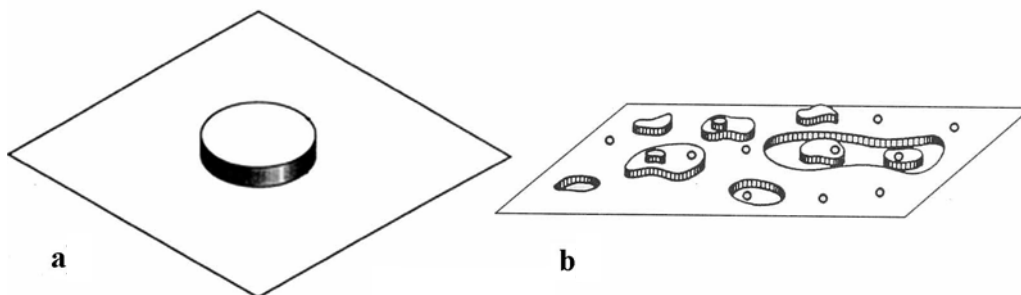
Si la nouvelle surface formée a la hauteur d'une monocouche ou d'un cluster de molécules, que la sursaturation est faible et considérant, un nucléus de taille régulière (à  $n$  coté), l'équations B-36 permet d'obtenir la taille du germe critique [Eq. B-37] :

$$L_C^{2D} = 2 \tan\left(\frac{\pi}{n}\right) \frac{\gamma^{marche} V_M}{\Delta\mu} \quad [\text{Eq. B - 37}]$$

et la variation d'énergie libre critique [Eq. B-38]:

$$\Delta G_C = n \tan\left(\frac{\pi}{n}\right) \frac{(\gamma^{marche})^2 V_M d}{\Delta\mu} \quad [\text{Eq. B - 38}]$$

Il ressort de cette relation [Eq. B-38] que lorsque la sursaturation augmente l'énergie libre critique diminue et par conséquent la taille du germe critique aussi. Lorsque sa taille atteint celle de l'unité de croissance, chacune d'elle forme un germe stable, l'accumulation de ces germes rend la face rugueuse et entraîne une modification cinétique du mécanisme de croissance qui devient un mécanisme par incorporation directe des unités de croissance. Cette transition est appelée transition rugueuse et correspond à une transition cinétique. La croissance de la face ne se fera plus de manière plane mais rugueuse.



**Figure B - 9 : mécanisme de croissance par germination bidimensionnelle, dans le cas d'une croissance monogerme (a), dans le cas d'une croissance polygerme (b).**

Dans le cas de la croissance par germination bidimensionnelle, suivant la vitesse d'étalement du germe, deux mécanismes de croissance seront observés.

Pour des vitesses d'étalement grandes devant la fréquence de nucléation, il y a une germination par un mécanisme monogerme (Figure B - 9.a).

Pour des vitesses d'étalement faibles devant la fréquence de nucléation, une germination par un mécanisme polygerme est observée (Figure B - 9.b). Ceci est d'autant plus marqué que la taille du rayon critique est faible et la sursaturation grande.

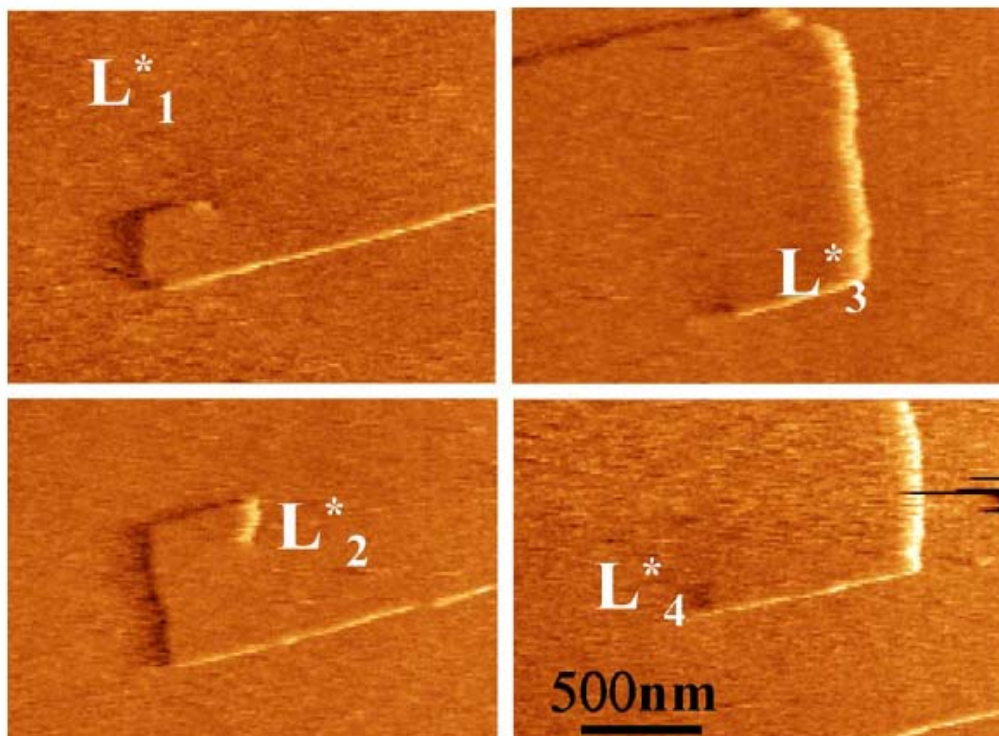
### *I.3.2.1.b Mécanisme B.C.F.*

Le mécanisme de croissance par germination bidimensionnelle décrit précédemment, prédit pour des valeurs de sursaturations faibles une vitesse de croissance nulle or dans certains cas, le développement des faces à faible sursaturation est observé. Burton, Cabrera et Franck en 1951 [BUR51] proposèrent une explication à ce phénomène et une alternative au mécanisme de croissance par germination bidimensionnelle.

La probabilité pour qu'un cristal soit parfait est très faible ceci en raison des cinétiques de croissance, de la pureté des matériaux, la présence d'inclusions ou la propagation de couches de croissance légèrement désorientées.

La théorie dite B.C.F, du nom de ses auteurs, suggère que dans ces conditions, la croissance est due à la présence de défauts émergeant à la surface (dislocation vis) qui fournissent aux unités de croissance une source de marche. Ce mécanisme ne nécessite pas la formation de germe bidimensionnel, il n'y a donc pas de barrière énergétique à franchir, ce qui implique une croissance même à très faible sursaturation (ce qui n'est pas le cas de la germination bidimensionnelle). La marche prenant naissance au point émergeant de la dislocation vis, ne disparaît pas mais croît latéralement. Lorsqu'elle atteint une longueur critique, tourne autour d'elle même donnant naissance à une spirale [Figure B - 10]. Elle offre donc en permanence des sites de croissance.

Des observations in situ par microscopie optique, électronique et par AFM ont permis de mettre en évidence la présence de ce type de mécanisme de croissance. Chernov [CHE05] a mesuré par AFM les longueurs critiques (Figure B - 10) d'une spirale de croissance rectangulaire se développant autour d'une dislocation vis sur la face (101) d'un cristal de Lysozyme monoclinique.



**Figure B - 10 : Longueur critique des segments d'une spirale de croissance rectangulaire se développant autour d'une dislocation vis sur la face (101) d'un cristal de Lysozyme monoclinique [CHE05].**

La longueur critique dans ce cas est imposée par la variation d'énergie libre de Gibbs comme pour la nucléation par germination bidimensionnelle [Eq. B-38], lui sont associés un terme de surface et un terme de volume. De la même manière [CHE05], à partir de la relation [Eq. B-37], la distance critique  $L_C^{BCF}$  obtenue est exprimée par l'équation B-39.

$$L_C^{BCF} = \frac{2\gamma^{marche} V_M}{\Delta\mu} \quad [\text{Eq. B - 39}]$$

Dans laquelle,  $V_M$  est le volume spécifique de la molécule dans le cristal,  $\Delta\mu$  la différence de potentiel chimique et  $\gamma^{marche}$  est l'énergie libre de la marche.

La distance entre les marches de la spirale pour deux tours successifs dépend de la géométrie du germe bidimensionnel, cette distance est donnée par Cabrera et Levine (1956) [WIN98] comme étant à peu près égale à  $19r_c$  dans laquelle  $r_c$  est le rayon du germe critique.

La vitesse de croissance relative de la face est donnée par la relation [BUR51] :

$$R_{hkl} = C_6 T \sigma^2 \tanh\left(\frac{C_7}{T \sigma}\right) \quad [\text{Eq. B - 40}]$$

Pour laquelle, R est la vitesse relative de la face, la sursaturation relative liée à la sursaturation par l'équation [Eq. B-13] et les coefficients  $C_6$  et  $C_7$  exprimés par les relations [Eq. B-41 et B-42] :

$$C_6 = \frac{2D_S C_{SE} k \beta \gamma_0}{19x_S \gamma} \quad [\text{Eq. B - 41}]$$

et

$$C_7 = 19\gamma \frac{V_M}{2k x_S} \quad [\text{Eq. B - 42}]$$

Pour ce modèle, lorsque la sursaturation est faible alors :  $\tanh\left(\frac{C_7}{T \sigma}\right)$  est égale à 1, la vitesse de croissance peut alors être exprimée par la relation [Eq. B-43], l'évolution de la vitesse de croissance de la face en fonction de la sursaturation va donc suivre une loi puissance d'ordre 2.

$$R_{hkl} = C_6 T \sigma^2 \quad [\text{Eq. B - 43}]$$



et lorsque la sursaturation est plus forte,  $\tanh\left(\frac{C_7}{T\sigma}\right)$  tends vers  $\left(\frac{C_7}{T\sigma}\right)$ , la vitesse de croissance peut alors être exprimée par la relation [Eq. B-44], l'évolution de la vitesse de croissance de la face en fonction de la sursaturation aura une évolution linéaire.

$$R_{hkl} = C_6 C_7 \sigma \quad [\text{Eq. B - 44}]$$

### I.3.2.2 Mécanisme de croissance par incorporation directe, transition rugueuse (faces K et S)

Dans le cas des faces de types K ou S la forte densité de sites de croissance entraîne des mécanismes de croissance différents de ceux des faces F à croissance lente.

Il n'y aura pas dans ce cas de germe critique. Les unités de croissance sont stabilisées par la présence de plusieurs liaisons intermoléculaires sur la surface de la face.

Jackson [JAC58] en 1958, fut le premier à introduire la notion de face rugueuse et ainsi à relier l'énergie de liaison du réseau à l'enthalpie de mélange. Dans son approche, l'interface est considérée soit comme un réseau bidimensionnel dans la phase gaz soit suivant le modèle d'Ising.

Ce mécanisme de croissance intervient dans plusieurs cas, le premier est directement lié à la nature de la face et donc aux interactions intermoléculaires, c'est-à-dire pour les faces de types S et K.

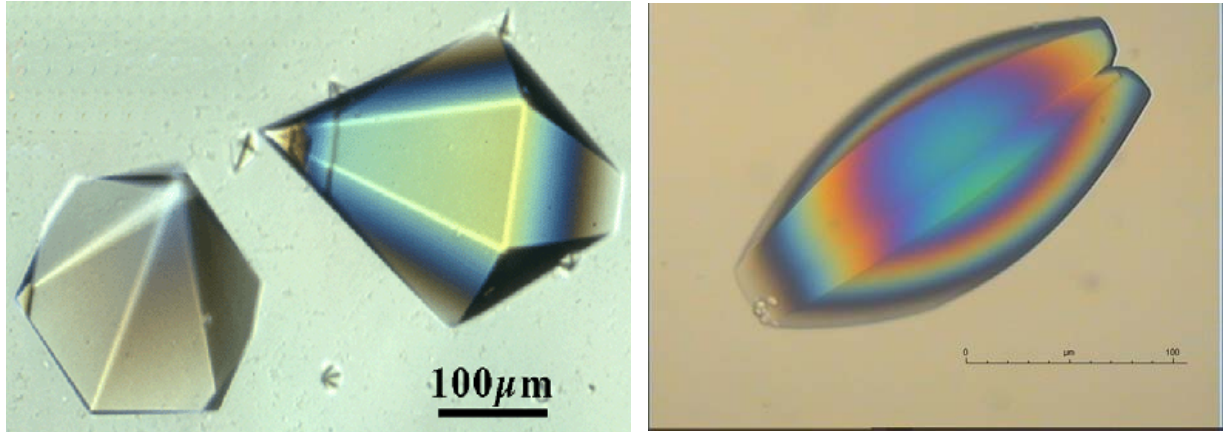
Les faces de types F croissant par germination bidimensionnelle ou par un mécanisme BCF peuvent croître de manière rugueuse lorsque la température ou la sursaturation atteint une valeur critique, c'est une transition rugueuse thermodynamique dans le premier cas et cinétique dans le second.

Burton Cabrera et Frank développèrent un modèle cinétique, en introduisant la notion de réseau bidimensionnel en phase gaz d'Onsager. Dans sa théorie Onsager détermine précisément la température de transition ou température d'Ising.

Ce phénomène se retrouve dans les modèles de croissance par germination bidimensionnelle et BCF dans lesquels l'augmentation de la sursaturation et de la température entraîne une diminution de la taille du germe critique. Lorsque ce germe est de la taille de l'unité de croissance, la croissance devient rugueuse.

Cette transition cinétique [BEN92] engendre une modification de l'interface entre le cristal et le fluide qui l'entoure les faces perdent leur caractère facetté. L'interface devient désordonnée et les unités de croissance vont adhérer facilement sur n'importe quelle position, la face perd sa planéité.

Cette transition est observée dans le cas du BPTI (Bovine Pancreatic Tripsyn Inhibitor). Lorsque les cristaux croissent à une sursaturation inférieure à la sursaturation critique, les cristaux (Figure B - 11.a) croissent de manière facettée et au dessus de cette sursaturation, les faces des cristaux (Figure B - 11.b) perdent leur caractère plan.



**A** **b**  
**Figure B - 11 : Cristaux de BPTI (Bovine Pancreatic trypsin inhibitor) cristallisés dans différentes conditions, a) avec une sursaturation ( $\beta$ ) inférieure à sa sursaturation critique ( $\beta^R$ , sursaturation pour laquelle une transition rugueuse cinétique apparaît) et b) avec une sursaturation supérieure à la sursaturation critique, les faces deviennent arrondies sur l'image de droite car la croissance ne se fait plus de manière couche par couche mais par incorporation directe.**

Dans le modèle de Gilmer et Benema [GIL72], la température de transition rugueuse est définie par la relation suivante [Eq. B - 45], l'indice R se réfère aux conditions particulières pour lesquelles apparaît la transition rugueuse :

$$\theta = (2kT/\Phi) \quad [\text{Eq. B - 45}]$$

$$\theta^R = (2kT/\Phi)^R \quad [\text{Eq. B - 46}]$$

Dans laquelle,  $\theta^R$  est la température de transition rugueuse sans dimension et  $\Phi$  l'énergie de liaison (valeur absolue).

L'énergie de liaison  $\Phi_i$  correspond à la somme des contributions à l'interface cristal solution pour une face i, l'équation est de la forme [Eq. B-47]:

$$\Phi_i = \Phi_i^{sf} - \frac{1}{2} (\Phi_i^{ss} + \Phi^{ff}) \quad [\text{Eq. B - 47}]$$

Pour laquelle,  $\Phi_i^{sf}$  est la somme des interactions entre le solide et le fluide,  $\Phi_i^{ss}$  les interactions solide solide (énergie dans le vide) et  $\Phi^{ff}$  les interactions au sein du fluide.

La relation [Eq. B-48] permet de relier les énergies de liaisons à l'enthalpie de dissolution du cristal ( $\Delta H^{\text{diss.}}$ ) :

$$N_a \cdot \Sigma \Phi_i = \Delta H^{\text{diss.}} \quad [\text{Eq. B - 48}]$$

Avec,  $N_a$  le nombre d'Avogadro. Il résulte de cette équation [Eq. B-48] que :

Si  $\theta < \theta^R$  alors  $\gamma_i > 0$ , la face va croître suivant un mécanisme de nucléation bidimensionnel (avec  $\gamma_i$ , l'énergie interfaciale cristal/solution de la face) ou lorsque c'est possible par un mécanisme de type spirale.

Si  $\theta \geq \theta^R$  alors  $\gamma_i = 0$ , la croissance se fait de manière rugueuse car l'énergie libre de la marche devient nulle, donnant lieu à une fluctuation statistique des sites d'adhésion.

De plus, pour chacune des faces du cristal apparaît une séquence de températures critiques (ou d'Ising) pour lesquelles une transition rugueuse sera observée de telle sorte que :

$$\theta_m^R > \theta_{m-1}^R > \dots > \theta_3^R > \theta_2^R > \theta_1^R$$

Ainsi lorsque la température augmente, la première face qui devient rugueuse est la face 1 et progressivement jusqu'à la totalité des (m) faces.

De la même manière, une séquence de sursaturations critiques existe entraînant le même type de transition, ce qui revient à dire que les faces les moins développées vont avoir les températures ou des sursaturations de transition rugueuse et donc les énergies libres critiques les plus faibles.

### 1.3.3 Cinétiques de croissance

La vitesse de croissance d'une face évolue en fonction de la sursaturation et de la température à laquelle elle est soumise, la Figure B - 12 montre l'évolution de la vitesse de croissance d'une face en fonction de la sursaturation et des mécanismes de croissance.

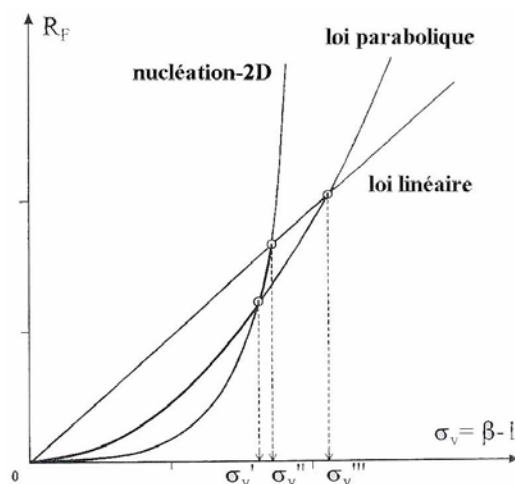


Figure B - 12 : évolution de la vitesse de croissance ( $R_F$ ) d'une face en fonction de la sursaturation et du mécanisme de croissance à température constante [AQU01].

Pour une température fixée, l'évolution de la vitesse de croissance relative d'une face croissant par germination bidimensionnelle (birth and spread), en fonction de la sursaturation suit une loi exponentielle. Il y a une zone à faible sursaturation où la croissance est nulle, liée à la formation du germe critique (ceci est lié à l'énergie libre d'activation due à la formation du germe bidimensionnel qui doit dépasser une taille critique).

Pour une croissance de type spirale, l'évolution des vitesses de croissance débute à faible sursaturation et suit une loi parabolique puis est linéaire à plus forte sursaturation.

Dans le cas d'une croissance de type rugueuse, le profil est linéaire et limité par la diffusion au sein du volume.

### 1.3.4 Mûrissement d'Ostwald

Dans une solution sursaturée [BAR82] l'action simultanée de la nucléation et de la croissance entraîne une augmentation du nombre de cristaux et de la répartition granulométrique. Il en résulte la présence dans la suspension de petits et de plus gros cristaux. Dans ces conditions l'équilibre thermodynamique de la solution n'est pas atteint car l'énergie libre de surface n'est pas minimisée. Il pourra donc se produire au sein de la solution sursaturée la croissance et la dissolution simultanée des cristaux.

Le mûrissement d'Ostwald traduit la variation de solubilité avec la taille des cristaux d'une même phase, la force motrice de ce phénomène n'est plus la sursaturation mais la diminution de l'énergie libre interfaciale.

Ainsi des cristaux de petite taille auront une solubilité plus élevée que les cristaux de grande taille. L'équation B-19 qui donne la taille du germe critique peut être reformulée pour donner la relation de Gibbs-Thompson-Ostwald-Freundlich [Eq. B-49]. Donnée pour des cristaux supposés sphériques, elle décrit la solubilité  $C^*(l)$  d'un cristal de rayon  $l$  en fonction de la solubilité d'un cristal de taille infini  $l_\infty$  :

$$C^*(l) = C^*(l_\infty) \cdot \exp\left(\frac{4\gamma_{s,l} M_s}{\rho_s R \cdot T \cdot l}\right) \quad \text{[Eq. B - 49]}$$

dans laquelle,  $\gamma_{s,l}$  est l'énergie interfaciale cristal/solution,  $M_s$  la masse molaire du soluté,  $\rho_s$  la densité du solide et  $l$  le rayon du cristal.

Toutefois il apparaît au vue de l'équation B-49 que cette différence de solubilité ne sera significative que pour des cristaux de taille inférieure à quelques microns.

Le mûrissement d'Ostwald est isotherme et à masse cristallisée constante. Il s'effectue en trois étapes, la dissolution des petits cristaux, le transfert du soluté au sein de la solution et la croissance des gros cristaux. Si la dissolution est l'étape la plus rapide, les facteurs limitant le phénomène vont être la diffusion volumique ou la croissance.

Cependant il existe un second type de mûrissement, plus employé, qui est le mûrissement cinétique. Il s'agit de réaliser par des variations de température, une dissolution partielle de la suspension, (la masse de solide diminue) en se positionnant au dessus de la température de solubilité, puis de la croissance (la masse de solide augmente), en se plaçant en dessous.

La taille des cristaux dans la suspension va donc augmenter tandis que leur nombre va diminuer.

## I.4 MACLES.

### I.4.1 Description des macles

Une macle est une association mutuelle régulière de cristaux d'une même espèce cristalline. Dans cette partie le terme régulier se réfère au fait que l'association se réalise suivant une loi établie. Leur description peut se faire à l'aide de la définition géométrique de G. Friedel (1904 et 1926) [FRI26]. Elles seront donc caractérisées par leur élément de macle qui correspond à la géométrie d'orientation mutuelle des cristaux.

Cette description cependant ne suffit pas à faire apparaître les différentes manières dont les macles peuvent se former, une seconde description permet cette distinction en introduisant la notion de topologie (caractère morphologique). Ce classement se base sur la disposition relative de cristaux, non en orientation mais en position. Deux groupes apparaissent alors, les macles par contact, lorsque les deux cristaux sont accolés par une face plane unique et les macles par pénétration, pour lesquelles la surface de séparation entre les deux cristaux n'est pas unique, mais se compose de plusieurs interfaces, d'indices rationnels ou pas. Il s'agit ici d'un contournement réciproque plus que d'une véritable pénétration.

Ces deux aspects ont pu être expliqués par Hartman (1956) [HAR56], Curien et Kern (1957) [CUR57] en introduisant la notion de Plan de Composition Originel, PCO (plan par lequel sont accolés les deux cristaux au moment initial) qui permet non seulement la distinction entre les macles par contact et par pénétration mais aussi de prévoir leur formation en tenant compte de l'orientation de ce PCO par rapport à l'élément de macle.

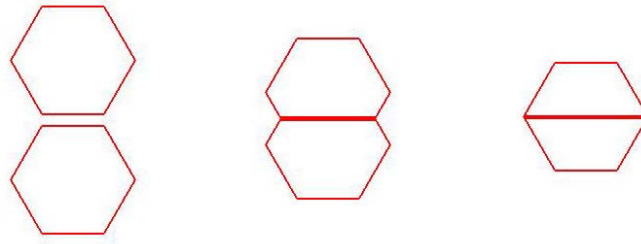
Il est alors possible de définir l'énergie interfaciale ( $\sigma^*$ ) du PCO comme la différence entre l'énergie nécessaire à la séparation de deux cristaux suivant le PCO ( $\sigma^\circ$ , énergie spécifique de surface du PCO) et l'énergie nécessaire à la formation de la macle (qui correspond à l'énergie d'adhésion ( $\mathcal{G}$ ) à l'interface d'une unité de croissance) l'équation s'écrira donc [Eq. B - 50] :

$$\sigma^* = 2.\sigma^\circ - \mathcal{G} \quad \text{[Eq. B - 50]}$$

dans laquelle,  $\sigma^*$  représente le travail total mis en jeu lors de la formation de la macle.

Il apparaît donc que pour  $\mathcal{G} = 0$ , l'adhésion est nulle (Figure B - 13.a), il n'y a pas de formation de macle, et lorsque  $\mathcal{G} = 2.\sigma^\circ$  il y a adhésion parfaite, le germe est en position cristalline normale.

Le théorème de Wulff (voir partie II.2.4) appliqué à la morphologie des macles montre que les modifications structurales par rapport aux cristaux non maclés sont assez faibles, le changement du faciès des cristaux est donc du à une modification des conditions de croissance et non à des conditions d'équilibres (apparition de nouvelles faces, modification du faciès). De plus, la formation de macles autorise la présence d'angles rentrants (Figure B - 13.b), ceci va dépendre de l'énergie d'adhésion des cristaux suivant le PCO. Enfin, le plan d'accolement (PCO) peut ne pas être une face présente sur la forme d'équilibre du monocristal car le maclage en abaissant l'énergie de surface des faces du PCO permet à des faces à croissance rapide d'exister.



**a**  $\theta=0$       **b**  $0<\theta<2\sigma^\circ$       **c**  $\theta=2\sigma^\circ$   
**Figure B - 13 : forme d'équilibre d'un germe tridimensionnel de macle en fonction de l'énergie interfaciale.**

#### *1.4.2 Germination des macles.*

Dans la théorie dite classique de la formation des macles deux types de germination peuvent être rencontrés, la formation par syneusis, elles se forment par accolement de deux individus ayant pris naissance indépendamment l'un de l'autre (comme observé par Gaubert en 1896) ou le maclage par incorporation d'une particule en position anormale sur un cristal déjà préexistant [BUR45]. Il s'agit dans ce cas d'un défaut de germination du germe qui peut être soit bidimensionnel [HAR56] soit tridimensionnel.

#### *1.4.3 Effet des impuretés sur la formation des macles.*

Les impuretés ont deux effets sur la formation de macles, elles peuvent tout aussi bien empêcher leur formation comme en favoriser l'apparition. Il est possible de trouver dans la littérature plusieurs cas où ces effets ont été observés.

Du point de vue théorique, Kern (1961) [KER61] attribut ces effets à trois mécanismes d'action.

Le premier mécanisme est lié à l'influence de l'impureté sur la croissance du cristal. En effet, selon Bliznakov (1958) et Stranski (1956) l'adsorption d'une impureté sur un cristal abaisse les énergies libres de lisières ( $\chi_k$ ) suivant la relation [Eq. B - 51].

$$\Delta \chi_k = -kT n_k \ln(I + a_k C) \quad [\text{Eq. B - 51}]$$

dans laquelle,  $n_k$  et  $a_k$  sont les caractéristiques structurales de la lisière  $k$  considérée et  $C$  la concentration dans la phase ambiante de l'impureté adsorbée et  $I$  la composante de la R.C.O. (Rangée réticulaire de composition originale) qui représente l'axe binaire de la macle.

La fréquence de nucléation des germes en position de macles va donc augmenter. Un deuxième effet de l'impureté sur la forme de croissance est de modifier les faces présentes sur le cristal, elle peut entraîner la formation de macles par l'apparition d'un PCO. En revanche elle empêche la formation des macles lorsqu'elle fait disparaître le PCO.

Le second mécanisme est un effet sur la cristallisation, l'augmentation de la sursaturation liée à l'inhibition de la cristallisation par l'impureté engendre le dépassement de la sursaturation critique nécessaire à l'apparition des macles.

Enfin le dernier mécanisme est dû à l'adsorption de l'impureté sur les marches qui est responsable d'une diminution des énergies de lisière et favorise la formation des macles.

Il est important de préciser que ceci est valable pour les macles par germination sur un cristal.

## **I.5 Epitaxie**

Il est intéressant de rapprocher le phénomène de maclage à celui de l'épitaxie, dans le deuxième cas de figure il s'agit toujours d'un accollement régulier de cristaux mais d'espèces cristallines différentes. van der Merwe en 1950 et 1965 propose un modèle de formation en deux étapes. Il y a d'abord formation sur le support d'une monocouche du deuxième individu qui se dépose de manière à ce que son réseau se superpose à celui du support (ceci implique que les deux réseaux s'accolent suivant des plans possédant des densités réticulaires identiques ou très proches avec une discordance inférieure à 10%) ensuite il y a croissance du cristal.

## **I.6 Mécanisme de croissance des cristaux aciculaires**

La formation de cristaux à faciès aciculaire n'est généralement pas souhaitée dans les procédés industriels car ils sont responsables d'un grand nombre de problèmes.

Bien que souvent obtenu, il existe très peu de bibliographie sur ce sujet et les mécanismes d'apparition et de croissance de tels cristaux sont encore mal compris.

Il est cependant admis que dans le cas des cristaux en aiguille, il n'existe pas de faces à croissance lente perpendiculairement à la direction de l'axe aciculaire. Les raisons peuvent être multiples, soit parce que les faces terminales croissent relativement rapidement par rapport aux faces latérales, soit pour des raisons cristallographiques (il n'y a pas de faces à croissance lente de type F).

H. M. Cuppen et coll. [CUP04] ont montré par calcul numérique que dans le cas de la phase I-A de l'aspartame, les faces latérales possèdent une forte barrière de nucléation bidimensionnelle par rapport aux faces terminales.

Les travaux réalisés récemment par E. Verdurand et coll. [VER04] ont mis en évidence dans leur système, la présence d'un mécanisme de nucléation secondaire activé conduisant à la formation de cristaux "agglomérés" sur les cristaux déjà présents et selon une direction préférentielle.

Les auteurs C. Goessens et coll. [GOE95] ont observés par microscopie électronique à transmission et diffraction d'électrons, dans le cas de cristaux d'AgBr croissant sous forme d'aiguilles, que celles-ci se composent de trois monocristaux maclés selon la direction de l'axe aciculaire mais dont les plans de macles ne sont pas parallèles. Le maclage se fait suivant trois plans distincts mais dont la direction de l'axe aciculaire est commune.

Ceci met en évidence les mécanismes de cristallisation particuliers de ce type de cristaux.

## II. ETAT CRISTALLIN ET MODELISATION MOLECULAIRE

La diffraction des rayons X sur monocristaux est utilisée pour déterminer la structure moléculaire notamment lorsque la connaissance de la conformation ou de la configuration absolue est nécessaire. Ceci donne accès au motif tridimensionnel de la molécule au sein du cristal.

Nous allons détailler dans cette partie les outils de modélisation permettant de prédire la morphologie et le faciès cristallin dans le vide ainsi que la cristallographie des cristaux.

### II.1 ETAT CRISTALLIN

#### *II.1.1 Structure cristalline*

La découverte en 1912 par von Laue, Friedrich et Knipping de la diffraction des rayons X par les cristaux mit en évidence l'organisation périodique des réseaux cristallins. Ce fut la preuve que les atomes, ions ou molécules sont arrangés à l'état solide de manière périodique dans les trois directions de l'espace. Il apparaît alors un motif élémentaire correspondant à la plus petite entité du cristal et dont la répétition suivant des opérations de symétrie conduit à la maille cristalline. La phase cristalline [HOU90] est la répétition de cette maille par translation suivant les trois directions de l'espace représentées par les vecteurs de translation fondamentaux  $a$ ,  $b$  et  $c$ . Ces trois vecteurs définissent le parallélépipède de la maille élémentaire. Dans cet état de la matière, la symétrie et l'arrangement régulier du motif élémentaire conduisent à une organisation à courte et longue distance.

#### *II.1.2 Les défauts*

Le cristal parfait est un empilement régulier et infini d'atomes, ions ou molécules. Cependant, cet empilement n'est jamais parfait en raison de critères thermodynamique et cinétique, il y aura apparition de défauts. Parmi les facteurs responsables des défauts, il est possible de citer les vitesses de croissance trop élevées, la pureté insuffisante des matériaux, la présence d'inclusions liquide ou solide et enfin la propagation de couches de croissance légèrement désorientées.

Ces défauts cristallins donnent souvent à la matière, des propriétés intéressantes comme la déformation plastique, la résistance à la rupture, la conductivité électrique et notamment électronique (semi-conducteurs), la couleur...

La formation des défauts peut être considéré comme une série de glissements le long de plan atomiques. Il apparaît alors quatre types de défauts possibles : les défauts ponctuels, de dimension 0 : ils concernent un nœud unique, et ne perturbent que les quelques nœuds voisins. Les dislocations, défauts linéaires de dimension 1 : ils ne concernent que les nœuds situés sur une courbe, et ne perturbent que quelques nœuds voisins. Les interfaces, de dimension 2 : surface, joint de grain. Et enfin, les défauts volumiques, de dimension 3 : pores, précipités.



### a) les défauts ponctuels

En cristallographie [MUL72], les défauts ponctuels sont des défauts dans l'organisation des cristaux qui ne concernent que des nœuds isolés. Les défauts ponctuels les plus communs sont l'absence d'un atome (lacune), la présence d'un atome du réseau entre les atomes (défaut interstitiel), la présence d'un atome étranger entre les atomes du réseau (solution solide interstitielle) ou à la place d'un atome du réseau (solution solide de substitution) ou la substitution d'un atome du réseau par un autre (défauts d'antisite).

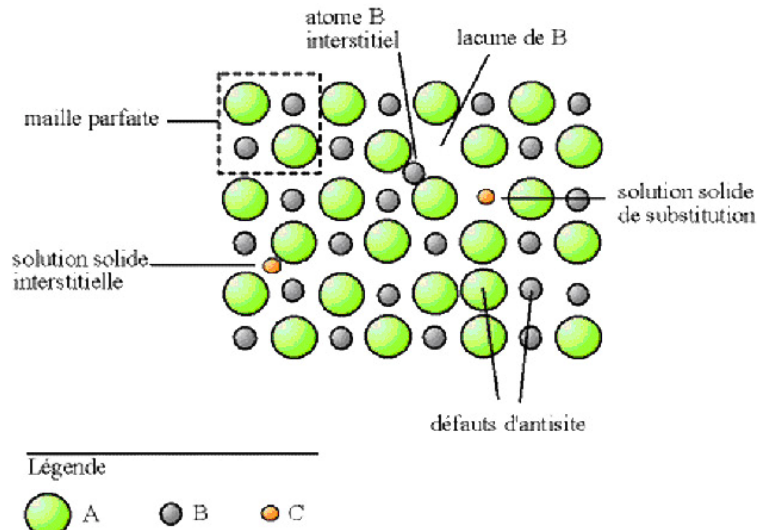


Figure B - 14 : Exemple de défauts ponctuels dans un cristal ordonné AB

### b) les dislocations

Dans les années 1930, Orowan, Polanyi et Taylor proposèrent que le cisaillement pouvait se produire par la propagation de défauts linéaires élémentaires appelés dislocations. En supposant qu'un cisaillement élémentaire d'une distance inter-atomique  $b$  se produise uniquement le long d'une partie du plan de cisaillement. La ligne qui sépare la partie qui a été cisailée de celle qui ne l'est pas, est la ligne de dislocation. Elle apparaît ici comme la limite d'un demi plan atomique qui distord fortement les plans voisins. Cela fut observé dans les cristaux liquides au début du siècle par G. Friedel.

La dislocation est caractérisée par (Figure B - 15) :

- la direction de sa ligne ( $\vec{u}$ ) ;
- son "vecteur de Burgers" ( $\vec{b}$ ) dont la norme représente l'amplitude de la déformation qu'elle engendre.

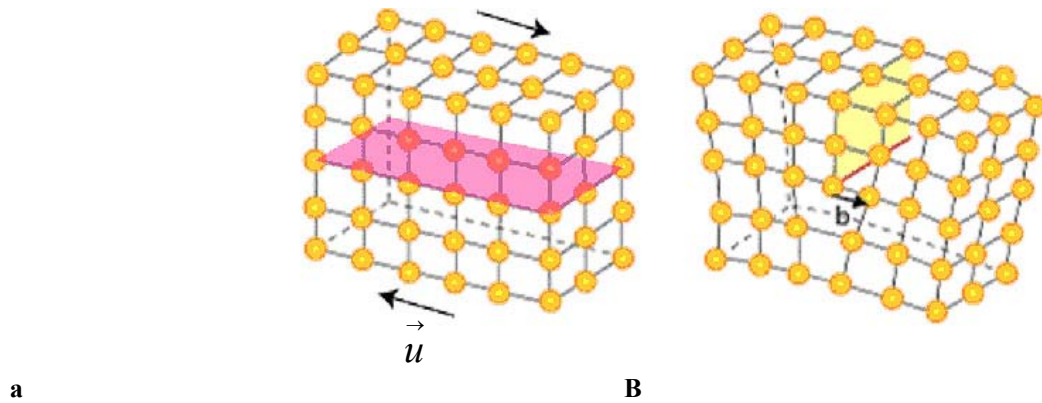


Figure B - 15 : défaut de l'empilement cristallin

Le vecteur de Burgers se définit comme étant l'amplitude de la déformation transportée par une dislocation. Ce vecteur dans le cas d'un cristal n'est pas quelconque et représente une translation du réseau.

Comme les dislocations sont des objets flexibles, deux dislocations peuvent interagir pour former une troisième dislocation si la quantité de déformation est conservée: on parle de jonction attractive. Il s'ensuit qu'à un nœud entre plusieurs dislocations, la somme des vecteurs de Burgers est nulle (analogue de la loi de Kirchhoff).

### Dislocations modèles

Une fois la dislocation formée elle ne se limite pas à une déformation à l'intérieur du cristal et doit émerger soit en surface et engendrer des imperfections de surface, de joint de grain ou d'autres dislocations, soit se refermer sur elle même. Deux cas particuliers de dislocations rectilignes sont rencontrés :

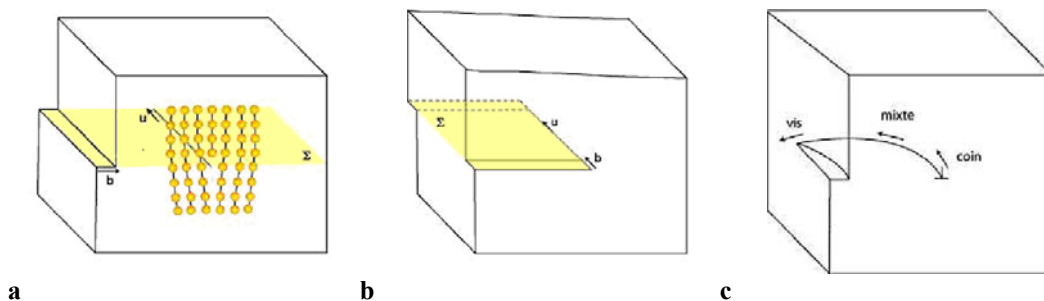


Figure B - 16 : Dislocation a) coin, b) vis et c) réelle

- Dislocation coin (Figure B - 16.a)

Elle résulte de l'insertion d'un demi plan atomique supplémentaire dans la structure parfaite ( $\vec{b}$  est perpendiculaire à  $\vec{u}$ ).

- Dislocation vis (Figure B - 16.b)

Chaque point sur le « plan » atomique perpendiculaire à la ligne de dislocation monte d'un pas égal à  $\vec{b}$  à chaque tour d'une trajectoire qui enroule la dislocation ( $\vec{b}$  est parallèle à  $\vec{u}$ ). La topologie du champ de contrainte autour de la dislocation est donc celle d'une hélice.

- Dislocation réelle (Figure B - 16.c)

Dans le cas général, la dislocation a un caractère mixte, où le vecteur de Burgers  $\vec{b}$  et le vecteur unitaire  $\vec{u}$  de la ligne forment un angle quelconque. La ligne de dislocation est alors de manière générale courbe.

## II.2 MODELISATION DE LA MORPHOLOGIE ET DU FACIÈS CRISTALLIN

La croissance des cristaux est un phénomène cinétique contrôlé par le processus le plus lent. Ceci implique que la morphologie, et au même titre le faciès des cristaux, sont gouvernés par les faces dont la croissance est la plus lente. Cette règle pourtant ne fait pas apparaître le fait que la cinétique de croissance des cristaux est non seulement liée aux conditions de cristallisation (température et milieu de cristallisation) mais aussi aux mécanismes de croissance des faces qui sont fonction des propriétés internes du cristal. En considérant que les faces dont la croissance est la plus lente c'est-à-dire les faces de type F, se retrouvent seules sur la morphologie de croissance et que les cristaux croissent de manière parfaite, les faces à considérer sur un cristal théorique sont donc les faces de type F, croissant par un mécanisme couche par couche. Partant de ces hypothèses, la prédiction de la morphologie et du faciès cristallin se limite à déterminer dans un premier temps les faces de type F (modèle BFDH et PBC) et dans un deuxième temps à déterminer les vitesses relatives de chacune des faces ( $E^{\text{att}}$ , [HAR80]). Ceci ne nécessite que la connaissance des propriétés internes aux cristaux et ne tient compte que d'un seul mécanisme de croissance. Ces modèles permettront de prédire la morphologie et le faciès cristallin lorsque les conditions de cristallisation (sursaturation, solvant, impuretés ou additifs) n'ont pas d'effet significatif sur la croissance des cristaux.

Dernièrement, deux modèles ont été développés par Liu et coll. [LIU95] en 1995 et Winn et Doherty en 1998 [WIN98], ces modèles permettent de déterminer à partir des mécanismes de croissance, les vitesses relatives de chaque face, ils peuvent ainsi introduire les propriétés du solvant. Il ne sera décrit dans cette partie que les modèles tenant compte des propriétés internes du cristal.

### II.2.1 Lois de Bravais, Friedel, Donnay et Harker (BFDH)

Les premiers travaux réalisés par BRAVAIS en 1866 [BRA66] et complétés au cours du temps par les observations de FRIEDEL [FRI07] et enfin DONNAY et HARKER [DON37] en y ajoutant la symétrie des groupes d'espaces qui tient compte des extinctions des plans réticulaires, ont donné le nom à la loi connue actuellement comme loi BFDH. Elle permet, à partir des seules considérations géométriques que sont la densité réticulaire (distance entre deux plans réticulaires) et les éléments de symétrie des groupes d'espaces, de prédire l'importance morphologique d'une face.

Les observations faites sur le clivage des cristaux conduisirent à émettre plusieurs hypothèses. La première est que les forces de cohésion dans le plan de clivage sont plus fortes que celles perpendiculaires à celui-ci et que ces forces sont les même durant la croissance.

La seconde est que ces forces d'interactions, pour une face, sont d'autant plus fortes que les plans réticulaires sont denses donc les distances entre les plans réticulaires petites.

La loi s'énonce ainsi, si l'on considère le plan cristallographique (hkl), plus sa densité réticulaire, ou s'il y a lieu un sous multiple, est grande, moins sa vitesse de croissance est élevée et plus son importance morphologique (IM) est grande.

Cette loi permet d'obtenir la vitesse de croissance d'une face hkl comme étant inversement proportionnelle à la distance entre plans réticulaires [Eq. B - 52].

$$R_{hkl} \propto \frac{1}{d_{hkl}} \propto \gamma_{hkl} \propto \frac{1}{IM} \quad \text{[Eq. B - 52]}$$

Ceci implique qu'une tranche d'épaisseur  $d_{hkl}$  reposant sur un cristal semi-infini et limitée par la face (hkl) a son énergie de surface essentiellement donnée par l'énergie qui lie les atomes de la tranche à ceux du demi-cristal.

La seule appréciation géométrique des distances des interactions inter atomiques permet d'obtenir l'énergie de la surface et sa vitesse de croissance.

Cependant si la prise en compte de critères purement géométriques permet généralement d'obtenir une bonne description de la morphologie du cristal, en revanche elle est moins bien adaptée à la prédiction du faciès, car celui-ci dépend essentiellement de critères énergétiques et cinétiques. Cette notion fut introduite par Hartman en 1953 au cours de sa thèse, par la notion de chaîne de liaisons fortes (PBC).

### *II.2.2 Approche structurale, la théorie des Periodic Bond Chains (PBC)*

Cette théorie proposée par Hartman et Perdock (1955) a ensuite été développée par Hartman et Kern (1964) puis Hartman en 1980 [HAR80]. Cette théorie part d'hypothèses similaires à celle de la loi BFDH, les auteurs suggèrent que les faces les plus développées sont celles qui possèdent les plus fortes énergies tangentiellement à leur direction. Ils définissent les vecteurs PBC, régissant le développement des faces du cristal. Une PBC étant la direction selon laquelle se trouve une succession ininterrompue de liaisons intermoléculaires fortes.

Les hypothèses de travail de leur théorie furent les suivantes, la vitesse de croissance est contrôlée par l'intégration des unités de croissance en surface et par la formation de liaisons fortes entre les entités constituant le cristal (atomes, ions ou molécules).

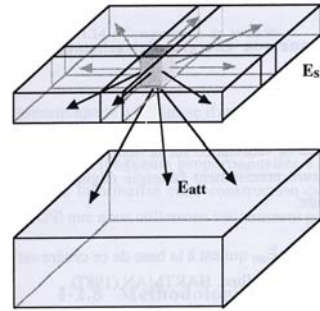
Les dislocations sont présentes de manière uniforme sur toutes les faces et n'agissent donc pas sur leurs cinétiques de croissance ainsi que les facteurs externes (sursaturation, hydrodynamique, ...) qui ont une influence égale sur toutes les faces. Enfin, le temps nécessaire à la formation d'une liaison décroît lorsque son énergie de liaison augmente.

A partir de là, la répétition tridimensionnelle de la maille et de son contenu est telle que l'on peut considérer la structure cristalline comme sous-tendue par des chaînes de liaisons intermoléculaires fortes et ininterrompues. Chacune de ces chaînes est constituée par la répétition d'un motif stœchiométrique (PBC). Un nombre fini de PBC pourra être déterminé en considérant les liaisons fortes confinées dans la sphère de première coordination de chaque entité. Les faces seront classées (Figure B - 6) suivant le nombre de PBC présentes dans le plan ( $d_{hkl}$ ). Trois catégories de faces sont différenciées, les faces F (flat) contenant dans la tranche  $d_{hkl}$  au moins deux PBC, les faces S (stepped) contenant un seul PBC et les faces K (kinked) ne possédant pas de PBC dans leur plan.

Il est important de noter ici que cette théorie ne tient compte que de considérations qualitatives, la définition des liaisons fortes pourra être difficile à établir dans certains cas sans considérations énergétiques. Pour les molécules organiques, en raison de leur forte anisotropie, la PBC peut ne pas passer par le centre des masses.

### II.2.3 Approche énergétique, théorie des énergies d'attachement

La limitation qualitative des modèles géométriques ne peut suffire à prédire la morphologie et le faciès cristallin, une quantification des interactions est nécessaire pour apprécier le développement relatif des faces. Hartman et Bennema en 1980 [HAR80b] ont proposé une méthode pour calculer les vitesses de croissance relatives des faces, la théorie des énergies d'attachement. Cette théorie reste actuellement la plus utilisée pour quantifier les interactions intermoléculaires et prédire l'habitus cristallin.



**Schéma B - 2 : interactions entre une couche  $d_{hkl}$  et le demi cristal auquel elle s'associe.**

Dans ce modèle, l'énergie d'attachement (Schéma B - 2) est définie comme l'énergie par molécule dégagée lorsqu'une nouvelle couche est déposée sur le cristal. La vitesse relative de chaque face est proportionnelle à cette énergie, plus l'énergie est forte et plus la vitesse de croissance est grande. Du point de vue théorique, l'énergie d'attachement ( $E_{att}$ ) peut être calculée en séparant les contributions énergétiques en deux classes, la première est l'énergie de la couche ( $E_{sl}$ ) qui correspond aux interactions dans la tranche ( $hkl$ ) et la deuxième est l'énergie du cristal ( $E_{cr}$ ) correspondant à la somme des contributions entre une molécule et les molécules environnantes.

Ces définitions permettent d'écrire la relation suivante :

$$E_{cr} = E_{sl} + E^{att} \quad [\text{Eq. B - 53}]$$

D'où la relation :

$$E^{att} = (E_{cr} - E_{sl}) \quad [\text{Eq. B - 54}]$$

L'intervention d'interactions à longues distances à l'état cristallin implique, pour la détermination de l'énergie du cristal, la construction d'un cristal sphérique de dimension infinie afin d'éviter les effets de bord et les contributions surfaciques. Ceci n'étant pas réalisable, le rayon du cristal devra cependant être suffisant pour qu'au delà de ce rayon l'ajout de molécule ne change pas l'énergie du cristal. Ce rayon est appelé le rayon de coupure.

Hartman et Perdok émirent l'hypothèse que la vitesse d'incorporation des unités de croissance est proportionnelle à l'énergie d'interaction. La relation entre les énergies d'attachement et la vitesse de croissance s'écrira alors :

$$R_{hkl} \propto |E_{hkl}^{att}| \quad [\text{Eq. B - 55}]$$

Hartmann et Bennema dans leur modèle proposent une relation entre les énergies d'attachement et les énergies libres de surface ( $\gamma_{hkl}$ ) permettant ainsi de tracer les morphologies d'équilibre.

$$\gamma_{hkl} = \frac{Z E_{hkl}^{att} d_{hkl}}{2V_p} \quad [\text{Eq. B - 56}]$$

La connaissance des critères géométriques régis par les lois BFDH et PBC permet d'après le système cristallin d'avoir une approximation des faces cristallines les plus probables en les sélectionnant respectivement grâce aux conditions d'extinctions des groupes d'espaces puis par la nature de la face (F, S ou K). La prise en compte des critères énergétiques par la théorie des énergies d'attachement permet ensuite d'obtenir leur importance morphologique proportionnellement à leur vitesse de croissance.

Enfin la relation entre les énergies d'attachement et l'énergie libre de surface permet par l'intermédiaire de la construction de Wulff de générer un cristal dont la morphologie et le faciès sont fonction de ces critères.

Dans ce modèle les contributions énergétiques sont calculées à l'aide de la modélisation moléculaire. Différentes techniques permettent de calculer ces contributions mais l'énergie du cristal est la seule valeur qui peut être reliée à une valeur expérimentale. KOSSEL en introduisant la notion de pas répétable généralisable à n'importe quelle face du cristal, définit la croissance ou la dissolution par un acte élémentaire d'attachement ou de détachement de l'unité de croissance et relie ainsi l'énergie de cristal à l'enthalpie de sublimation [Eq. B-57].

$$E_{cr} = - \Delta H_{sub} (T) - \alpha RT \quad [\text{Eq. B - 57}]$$

Dans laquelle  $\Delta H_{sub}$  correspond à l'enthalpie de sublimation et  $\alpha RT$  un terme correctif avec  $\alpha$  un facteur multiplicatif. Ce facteur est une approximation de la différence entre l'enthalpie de la phase gazeuse

$$pV + 3RT \quad [\text{Eq. B - 58}]$$

et l'estimation de la contribution vibrationnelle dans l'enthalpie du cristal [Eq. B-58] qui est liée au passage de la phase solide à la phase gaz  $\approx 6RT$ .

Les contributions énergétiques associées aux changements géométriques et vibrationnels, variant en sens opposé.

LIFSON en 1979 [LIF79] évalue ce facteur correctif étant égal à  $2RT$ , l'énergie du cristal dans le vide s'écrit donc :

$$E_{cr} = - \Delta H_{sub} (T) - 2RT \quad [\text{Eq. B - 59}]$$

Cette relation permettra de valider les résultats obtenus par modélisation en comparant l'énergie de cristal calculée avec le champ de force et celle mesurée expérimentalement (à partir de la mesure des enthalpies de sublimation).

#### II.2.4 Construction de Wulff

Le modèle de Wulff permet de prédire la morphologie des cristaux à l'équilibre à partir des énergies libres de surface de chacune des faces et ce pour toutes les orientations cristallographiques. Elle s'appuie sur le théorème de Gibbs (1906) – Curie (1885) -Wulff (1901) ou loi de Wulff et part de l'hypothèse des critères d'équilibre selon laquelle un cristal, à l'équilibre thermodynamique, atteint un minimum d'énergie libre de surface et ce pour un volume donné [MAR95], il en résulte l'équation B - 60 :

$$\Sigma \gamma_i \cdot A_i = \text{minimum} \quad \text{[Eq. B - 60]}$$

où  $\gamma_i$  est l'énergie libre de surface et  $A_i$  l'aire de chacune des faces du cristal considéré.

Wulff en 1901 complète le théorème et suggère qu'à l'équilibre, la surface des faces qui apparaissent sur le cristal est proportionnelle à leur distance au point de départ du cristal.

Le point de Wulff qui en résulte permet de représenter de manière tridimensionnelle les énergies de surface en fonction des orientations du cristal. La construction du cristal à l'équilibre est alors délimitée par les plans tangents aux droites partant du point de Wulff et dont la surface est proportionnelle à la distance  $h_i$  à ce point.

La relation B - 60 permet d'écrire :

$$\gamma_i / h_i = \text{constante} \quad \text{[Eq. B - 61]}$$

et pour chaque face

$$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \dots \propto h_1, h_2, h_3, \dots \quad \text{[Eq. B - 62]}$$



La forme d'équilibre du cristal se construit de la manière suivante, les vecteurs normaux de chaque face probable du cristal sont tracés à partir d'un point arbitraire (point de Wulff). Puis les faces normales aux vecteurs sont tracées à une distance du point de Wulff proportionnelle à leur énergie de surface. Ainsi le plus petit polyèdre qui en résulte correspond alors à la forme d'équilibre.

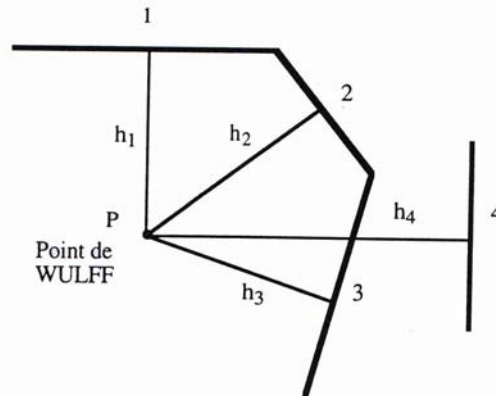


Schéma B - 3 : construction de wulff

Les faces les plus éloignées du point de Wulff n'apparaîtront pas sur la morphologie du cristal. C'est le cas de la face 4 sur le Schéma B - 3, sa distance  $h_4$  étant trop importante par rapport aux distances  $h_2$  et  $h_3$ .

La construction de Wulff s'applique traditionnellement à la forme d'équilibre toutefois elle permet aussi à partir des données fournies par les modèles BFDH et des énergies d'attachement de construire le cristal théorique correspondant à la forme de croissance.

Il suffit pour cela d'intégrer dans la relation [Eq. B – 62] les équations [Eq. B – 52] pour le modèle BFDH et l'équation [Eq. B – 56] pour le modèle des énergies d'attachement.

## II.3 MECANIQUE MOLECULAIRE

Les modèles précédents ont montré comment relier la structure cristalline au faciès des cristaux, pour le modèle des énergies d'attachement il est nécessaire d'évaluer la contribution énergétique de chacune des liaisons intermoléculaires pour chacune des faces considérées. Pour cela, deux méthodes sont principalement utilisées, la première est la résolution de l'équation de Schrödinger, appelée dynamique moléculaire et la seconde par une technique de mécanique moléculaire. Si la première méthode permet d'obtenir des résultats sans introduire de paramètres extérieurs, elle nécessite pour des systèmes de plus d'une centaine d'atomes des temps de calcul importants. La mécanique moléculaire permet de travailler sur des systèmes de plusieurs milliers d'atomes, c'est cette dernière technique qui a été utilisée et qui sera détaillée dans cette partie.

### II.3.1 Energie du cristal

La principale caractéristique des cristaux est la présence d'interactions à longues distances entre les molécules constitutives du cristal et ce de manière périodique. Le calcul de l'énergie de tels systèmes implique l'évaluation de toutes les interactions entre espèces à l'intérieur de la maille cristalline, de manière périodique et infinie. Etant donné l'impossibilité de réaliser un tel calcul, il est nécessaire de définir un rayon de coupure, c'est-à-dire de construire un cristal de rayon défini au delà duquel les interactions sont négligeables.

### II.3.2 Champ de force

Le champ de forces utilisé dans cette étude est un champ de forces empirique. Ce type de modèle est utilisé pour les systèmes qui possèdent un grand nombre d'atomes ou de molécules et pour lesquels les calculs à partir de champs de force ab initio prendraient trop de temps. L'énergie est calculée sans tenir compte des distributions électroniques mais en fonction de la position des noyaux des atomes. La mécanique moléculaire ne rend pas compte des propriétés qui dépendent de la distribution électronique dans la molécule.

Cette méthode est basée sur l'approximation de Born-oppenheimer qui permet de décrire l'énergie comme une fonction de la position des noyaux atomiques. Elle correspond à un modèle mécanique dans lequel les atomes sont considérés comme des sphères dures non inter-pénétrables et les liaisons comme des ressorts. La géométrie du système correspond à un minimum d'énergie de contrainte et est définie par la relation [Eq. B - 63].

$$\Psi(r^N) = \sum E_{\text{élongation}} + \sum E_{\text{angles}} + \sum E_{\text{torsion}} + \sum E_{\text{non covalantes}} \quad \text{[Eq. B - 63]}$$

Les trois premiers termes de l'équation [B - 63] servent à modéliser les contributions intramoléculaires (liaisons covalentes) représentées par des potentiels harmoniques dont la fonction est de type loi de Hooke. Le premier terme de l'équation [Eq. B - 64] correspond aux mouvements d'élongation (Figure B - 17.a), le paramètre  $l_i$  étant la distance entre deux atomes constitutifs de la liaison et  $l_{i,0}$  la distance de référence lorsqu'il n'y a pas de contrainte.

$$E_{\text{élongation}} = \frac{1}{2} k_s (l_i - l_{i,0})^2 \quad \text{[Eq. B - 64]}$$

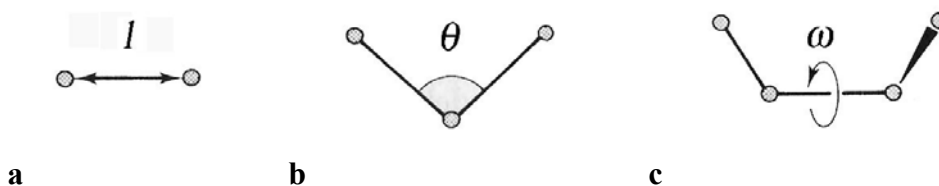
Le deuxième terme [Eq. B - 65] modélise les mouvements angulaires de la liaison formée par trois atomes (Figure B - 17.b) liés autour d'un seul.

$$E_{\text{angles}} = \frac{1}{2} k_b (\theta_i - \theta_{i,0})^2 \quad \text{[Eq. B - 65]}$$

Enfin, le troisième terme [Eq. B - 66] modélise la manière dont l'énergie varie lorsqu'il y'a une rotation autour de la liaison (Figure B - 17.c). Cette rotation est considérée comme le degré de liberté de la molécule car elle est souvent responsable avec les liaisons intermoléculaires des variations de structures et d'énergies obtenues dans les systèmes, elle est primordiale dans la recherche de conformations.

$$E_{\text{torsion}} = \frac{E_{0T}}{2} (1 \pm \cos(\omega_i - n\lambda)) \quad \text{[Eq. B - 66]}$$

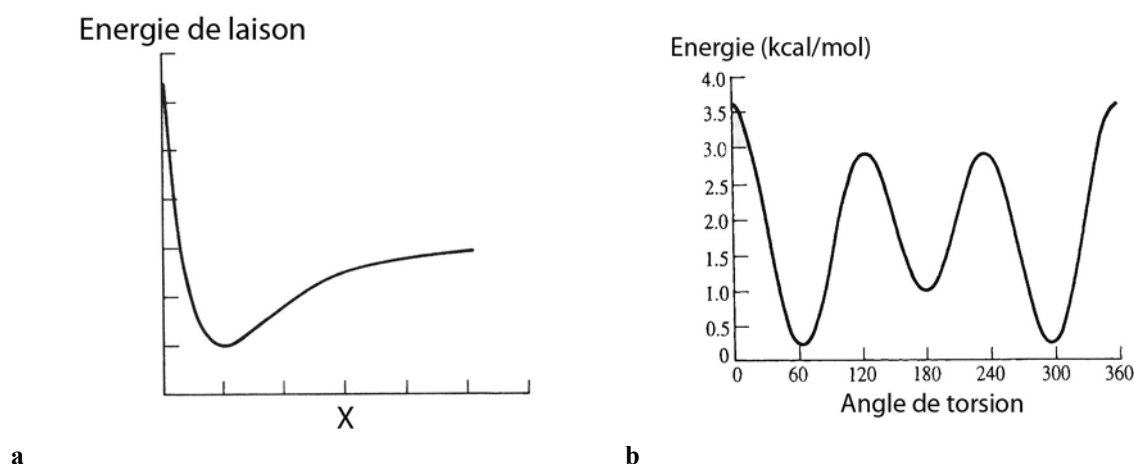
Les paramètres des différents termes  $k_s$ ,  $k_b$  et  $E_T$  étant les constantes harmoniques qui constituent les paramètres empiriques du champ de force.



**Figure B - 17 : représentation schématique des contributions intramoléculaires prises en compte en mécanique moléculaire. a) élongation de la liaison, b) variation angulaire et c) rotation autour de la liaison.**

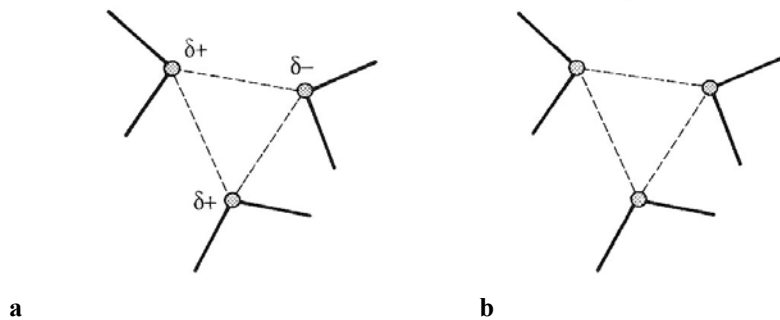
La variation de l'énergie d'interaction pour un potentiel harmonique en fonction du paramètre considéré (distance ou angle) est représentée sur la Figure B - 18.a. Elle fait apparaître un minimum d'énergie pour une valeur bien précise (dépendante du champ de force utilisé) qui correspond alors à la position dans laquelle la molécule ne présente pas de contrainte.

Dans le cas de la contribution de la rotation autour de la liaison, la forme du potentiel utilisé entraîne une variation différente de celle des deux premières contributions. La variation (Figure B - 18.b) est sinusoïdale et possède plusieurs minima d'énergie.



**Figure B - 18 : variation de l'énergie de la liaison en fonction de la position des atomes constitutifs, a) pour un potentiel harmonique (élongation et mouvements angulaires) et b) pour une rotation autour de la liaison (exemple de la liaison O-C-C-O de la molécule C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).**

Le quatrième terme de l'équation [Eq. B - 63] rend compte des énergies des liaisons non covalentes qui sont calculées pour chaque paires d'atomes, de molécules différentes ou de la même molécule mais étant séparés par au moins trois liaisons. Les forces d'interactions qui s'exercent entre les molécules au sein des milieux condensés sont de deux ordres. Les interactions de type Coulombiennes et les interactions dipôle-dipôle dites forces de van der Waals. Les deux contributions sont considérées de manière indépendante, la première correspond aux forces électrostatiques (Figure B - 19.a) et est modélisée grâce à un potentiel Coulombien et la seconde est liée aux interactions de type van der Waals (Figure B - 19.b) à l'aide d'un potentiel de type Lennard-Jones auquel il est souvent rajouté un potentiel Lennard-Jones modifié pour modéliser la contribution des liaisons hydrogènes.

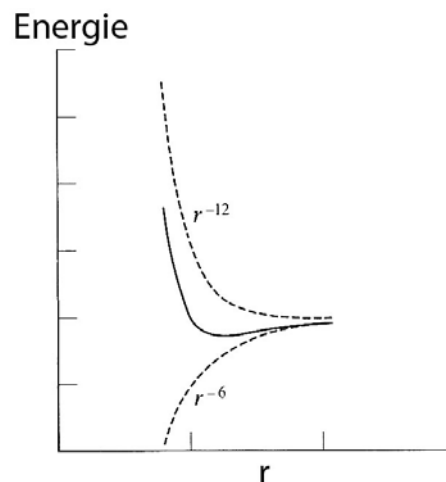


**Figure B - 19 : représentation schématique des contributions intermoléculaires prises en compte en mécanique moléculaire. a) de type électrostatiques et b) de type van der Waals**

Les interactions électrostatiques entre deux molécules sont calculées comme la somme des interactions entre paires de point de charge en utilisant une loi de type Coulombienne, équation [Eq. B - 67].

$$E_{Coulombienne} = \sum_{i=1} \sum_{j=i+1} \left( \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right) \quad [\text{Eq. B - 67}]$$

Le calcul de cette contribution est donc dépendant en grande partie de la méthode utilisée pour le calcul des charges, ce qui sera abordé dans la partie suivante. Dans l'équation [Eq. B - 67]  $q_i$  et  $q_j$  sont les charges résiduelles des atomes  $i$  et  $j$ .



**Figure B - 20 : variation de l'énergie exprimée par le potentiel de type Lennard-Jones en fonction de la distance entre les atomes, et faisant apparaître la contribution répulsive en  $r^{-12}$  et la contribution attractive en  $r^{-6}$ .**

Les interactions de type van der Waals regroupent les interactions dispersives (forces de London) et les interactions dipôle-dipôle. Ces interactions sont en fait partagées entre les forces attractives et les forces répulsives. Les forces attractives (interactions dispersives) étant des interactions longues distances alors que les forces répulsives n'interviennent qu'à courte distance.

Ces interactions sont modélisées grâce à un potentiel de type Lennard-Jones équation [Eq. B - 68] en  $r^{-6}$ , pour le terme attractif et en  $r^{-12}$  pour le terme répulsif comme il est représenté sur la fig. B-19.

Elle peut être modifiée par l'équation [B-64] pour être exprimée en fonction de la séparation entre les atomes.

$$E_{\text{van der Waals}} = \sum_i \sum_j \left[ \left( \frac{A^{ij}}{r_{ij}^{12}} \right) - \left( \frac{C^{ij}}{r_{ij}^6} \right) \right] \quad [\text{Eq. B - 68}]$$

Dont le terme  $A^{ij}$ , correspondant à la constante répulsive et dépendante de la nature des atomes i et j et  $C^{ij}$ , le terme attractif associé à la nature des atomes i et j.

Les interactions de type hydrogène sont elles aussi évaluées avec un potentiel de type Lennard-Jones modifié, au lieu de se présenter sous forme 6-12, l'équation [Eq. B - 69] se présente sous forme 10-12, c'est-à-dire avec un terme répulsif en  $r^{-12}$  et un terme attractif et en  $r^{-10}$ .

$$E_{\text{Hydrogène}} = \sum_i \sum_j \left[ \left( \frac{A_1^{ij}}{r_{ij}^{12}} \right) - \left( \frac{C_1^{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) \right] \quad [\text{Eq. B - 69}]$$

Le terme attractif est plus fort dans ce cas que pour celui associé aux interactions de type van der Waals dont les termes  $A_1^{ij}$  et  $C_1^{ij}$ , correspondent à la constante répulsive et attractive dépendant de la nature des atomes i et j.

L'originalité de chaque champ de force réside dans les valeurs des différents paramètres empiriques, les potentiels utilisés pour modéliser les contributions de chaque interactions étant dans la majorité des cas les mêmes. Ces valeurs sont issues de données thermodynamiques et de calculs quantiques et sont le plus souvent ajustées à l'aide de données de spectroscopie (diffraction des rayons X,...). Ces jeux de paramètres sont calibrés sur des molécules appartenant à une même famille de composés, les différents champs de force sont spécifiques à des familles de molécules Tableau B - 2.

**Tableau B - 2 : liste des principaux champs de force utilisés et le type de molécules étudiées.**

<b>Champ de force</b>	<b>Utilisation</b>
<i>Champ de force classique</i>	
AMBER	Protéines, ADN
CHARMM	Molécules organiques et macromolécules
CVFF	Molécules organiques et macromolécules
GROMACS	
GROMOS	Molécules biologiques
GenMol	Molécules organiques et biologiques
<i>Champ de force de seconde génération</i>	
CFF	Molécules organiques, polymères, métaux,
MMFF	Molécules organiques
MM2, 3, 4	Molécules organiques

### *II.3.3 Calcul des charges*

Les interactions électrostatiques résultent de la distribution inégale des charges atomiques au sein de la molécule, c'est-à-dire la localisation des électrons par rapport au noyau. Cependant cette charge atomique partielle n'est pas observable expérimentalement.

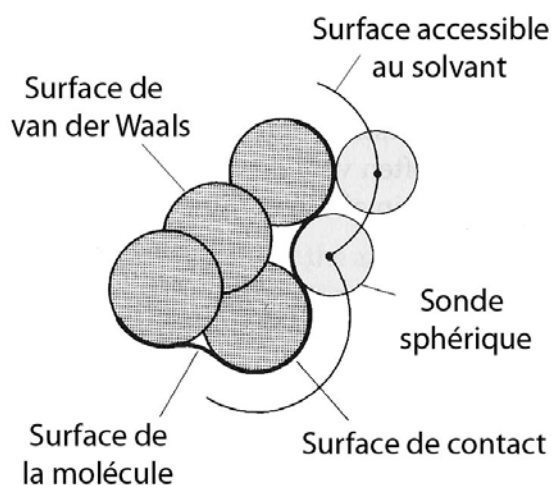
Pour cela, un grand nombre de techniques peuvent être utilisées afin de déterminer cette répartition, telles que des techniques de dynamique quantique ou de simulation Monte-Carlo, semi empirique (AMPAC ou MOPAC) ou même empirique.

GenMol utilise pour le calcul des charges la méthode de Del Ré qui tient compte de la nature mais aussi de l'environnement des atomes et détermine la répartition des charges atomiques. Cette méthode permet de tenir compte de l'effet inductif des charges sigma.

### *II.3.4 Modélisation des surfaces*

Les programmes de modélisation moléculaire sont dans la majorité des cas associés à une plateforme graphique permettant d'avoir une représentation visuelle de la surface des cristaux. Cette approche qualitative donne des informations sur la cristallographie des surfaces représentées en faisant apparaître la nature chimique des atomes présents en surface. Il existe cependant différentes manières de modéliser une surface et le choix est d'autant plus important que dans le cas des surfaces cristallines, suivant la conformation de la molécule à l'intérieur du cristal et la face considérée, des atomes se retrouvent masqués par les atomes environnants.

L'observation des surfaces (Figure B - 21) de van der Waals ou de la surface accessible au solvant facilite l'approche de la modélisation.



**Figure B - 21 : représentation schématique de la modélisation de la surface de van der Waals et de la surface accessible au solvant d'une molécule.**

La surface de van der Waals est construite à partir du recouvrement des sphères de van der Waals de chaque atome, elle correspond à une représentation CPK (Corey, Pauling et Kultun). Une deuxième approche consiste à balayer cette surface avec une sonde formée par une sphère de van der Waals. En fonction de la taille de la sonde, des zones mortes auxquelles des molécules de taille supérieure ou équivalente ne pourront pas avoir accès, vont apparaître. La surface accessible au solvant correspond alors à la surface tracée par le centre de la sonde lorsque celle-ci est au contact de la surface. La sonde ne pouvant pas pénétrer la surface de van der Waals de la molécule.

Connolly en 1983 propose un algorithme permettant le calcul ou une approximation de ces surfaces. La surface accessible au solvant est habituellement décrite pour une sonde de 1,4 Å de rayon, équivalente à une molécule d'eau.

## II.4 MESURE EXPERIMENTALE DE L'ENERGIE DU CRISTAL

Lors d'une étude de modélisation utilisant la mécanique moléculaire, la mesure de l'énergie du cristal s'avère être une donnée indispensable. La nature empirique des champs de force utilisés et le nombre infini de molécules présentes dans la nature font qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de champ de force universel adapté à tous les types de molécules. Il faut donc valider le choix du champ de force [WIN98, PIN04] utilisé en comparant l'énergie du cristal calculée par le modèle à celle mesurée expérimentalement. La mesure de l'enthalpie de sublimation est un des moyens d'obtenir une valeur expérimentale de l'énergie du cristal.

Plusieurs techniques permettent de mesurer cette valeur, des techniques dite directes (mesure par calorimétrie) ou des techniques dite indirectes (mesure de la pression de vapeur saturante ou cycle de Born Haber (c'est à dire en mesurant d'abord l'enthalpie de fusion puis l'enthalpie d'évaporation, l'enthalpie de sublimation est alors égale à la somme des deux). La technique de mesure par calorimétrie permet d'obtenir une bonne précision de l'énergie [PFE97] mais est assujettie aux artéfacts liés à une mesure macroscopique du phénomène, tels que la mesure d'enthalpie de réaction ou de réarrangement conformationnels des molécules effusées. La technique utilisée dans cette étude est une technique de mesure indirecte par la

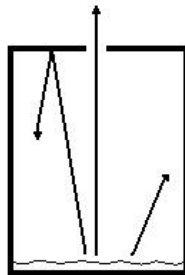
mesure des pressions de vapeur saturantes. Cette technique nécessite l'emploi d'une cellule d'effusion de Knudsen dont il convient de rappeler quelques notions de base.

#### II.4.1 Cellule d'effusion de Knudsen

Les cellules d'effusion de Knudsen sont utilisées comme méthode indirecte de mesure de la pression de vapeur mais aussi dans les procédés de croissance épitaxiale par jet moléculaire dite M.B.E. Ces cellules permettent de contrôler [VAS02] le jet moléculaire et donc la quantité de molécules effusées (déposées sur la surface) au cours du temps. Elle est très utilisée en microélectronique [TAK04] ou en catalyse pour réaliser des dépôts de faible quantité, de l'ordre de quelques monocouches, sur des substrats cristallins.

La description théorique de la cellule de Knudsen est simple (Schéma B - 4), elle est formée d'un réservoir inerte dont la dimension doit être grande par rapport au diamètre de l'orifice circulaire pour ne pas perturber la pression à l'intérieur du réacteur (pour un réservoir de quelques centimètres cubes, le diamètre de l'orifice est de l'ordre du millimètre). L'ensemble est maintenu à température constante dans un espace sous vide. La mesure de la masse effusée pendant une période et à une température donnée permet à partir de la formule d'effusion de déterminer la pression de vapeur soit en mesurant la différence de masse entre le début et la fin de l'expérience soit en mesurant directement à l'aide d'une balance à quartz le flux [CAR67].

Afin de respecter les conditions d'utilisation des lois cinétiques des gaz aussi bien que le contrôle des conditions expérimentales, un certain nombre de contraintes [CHA02] sont à remplir pour permettre la réalisation d'une cellule permettant une effusion correcte tant au niveau géométrique que thermique. Le choix du matériau est important car celui-ci doit être inerte vis-à-vis du composé étudié et doit avoir une bonne conductivité thermique afin d'éviter les gradients de température à l'intérieur de la cellule. Par ailleurs, la mesure de la température de travail doit se faire au plus près de l'échantillon.



**Schéma B - 4 : sublimation de l'échantillon en régime de quasi-équilibre dans une cellule de Knudsen.**

L'ensemble de la cellule est isolé du reste de l'enceinte pour éviter les pertes thermiques. Enfin, l'orifice d'effusion doit être petit vis-à-vis de la surface évaporante, le rapport entre la surface de l'orifice et la surface de l'échantillon doit être inférieur à  $10^{-2}$ .



Dans ces conditions, à partir des lois de la thermodynamique, telle que la relation de Clausius-Clapeyron (ou seconde loi de la thermodynamique), il est possible à l'équilibre d'écrire la relation [Eq. B - 70] :

$$\frac{\partial \ln(P)}{\partial (\frac{1}{T})} = \frac{-\Delta H_{sub.}}{R} \quad [\text{Eq. B - 70}]$$

ou

$$\frac{dP}{P} = \frac{\Delta H_{sub.} dT}{RT^2} \quad [\text{Eq. B - 71}]$$

dans laquelle P est la pression de vapeur saturante,  $\Delta H_{sub.}$  l'enthalpie de sublimation, R la constante des gaz parfaits et T la température en Kelvin.

En considérant l'enthalpie mesurée indépendante de la température, l'équation [Eq. B - 71] peut être intégrée.

$$\ln\left(\frac{P}{P_{ref.}}\right) = \frac{-\Delta H_{sub.}}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{ref.}}\right) \quad [\text{Eq. B - 72}]$$

La mesure à différentes températures [CAT78] de la pression de vapeur saturante permet de déterminer l'enthalpie de sublimation. A partir de l'équation de Knudsen [Eq. B - 73] cette valeur est exprimée en fonction de la température et du flux  $\phi$  qui correspond à la masse effusée par unité de temps. L'hypothèse de départ étant que le flux de molécules sublimées à partir de la surface de l'échantillon est le même que le flux de gaz effusé au travers de l'orifice.

Afin de maintenir à l'intérieur de la cellule le quasi-équilibre thermodynamique, il faut que les équilibres thermiques et chimiques dans la cellule soient établis (régime stationnaire), que la composition dans chacune des phases soit uniforme et constante. Enfin, cette équation est valable pour un orifice d'effusion idéal.

$$P = \frac{1}{A^{\circ}} \phi \left(\frac{2\pi k T}{M}\right)^{1/2} \quad [\text{Eq. B - 73}]$$

dans laquelle  $A^{\circ}$  est l'aire de l'orifice d'effusion, k la constante de Boltzman et M la masse de la molécule.

Un moyen de mesurer directement le flux est de déterminer la masse effusée au cours du temps en recueillant les molécules sur une cible. Dans ce cas la masse collectée sur la cible [MOR97] est proportionnelle au rapport de l'équation B - 74

$$m \propto R^2 / (R^2 + D^2) \quad [\text{Eq. B - 74}]$$

pour laquelle R est le rayon de la cible et D est la distance entre celle-ci et l'orifice d'effusion. La masse et le flux mesuré sont proportionnels, à un facteur géométrique près faisant intervenir la distance à la cible [Eq. B - 74] mais aussi la géométrie de la cellule et de l'orifice d'effusion.

Ce facteur est donc constant pour une configuration donnée et sur tout le domaine de température étudié. A partir de l'équation de la pression d'équilibre entre une molécule dans la phase vapeur et un cristal de dimension infini [AQU01], la pression de vapeur saturante est donnée par l'équation [Eq. B – 75] dans le domaine de température supérieur à la température de fusion :

$$P_{eq.} = (2\pi m)^{3/2} (kT)^{-1/2} v^3 \exp\left(-\frac{\Delta H_{vap.}}{kT}\right) \quad \text{[Eq. B - 75]}$$

et pour des températures inférieures à la fusion, donc dans les conditions de la sublimation, l'équation [Eq. B - 76] :

$$P_{eq.} = (2\pi m)^{3/2} (kT)^{-1/2} v^3 \exp\left(-\frac{\Delta H_{sub.}}{kT}\right) \quad \text{[Eq. B - 76]}$$

la relation [Eq. B – 73] peut être modifiée pour exprimer le flux en fonction de la pression et de la température :

$$\phi = \frac{P}{A'\sqrt{T}} \quad \text{[Eq. B - 77]}$$

en combinant les équations [Eq. B – 76] et [Eq. B – 77], l'expression devient alors :

$$\phi_{eq.} = A \exp\left(-\frac{\Delta H_{sub.}}{kT}\right) \quad \text{[Eq. B - 78]}$$

dans laquelle  $\phi_{eq.}$  est le flux à l'équilibre et A est un facteur regroupant le terme préexponentiel de l'équation [Eq. B – 76] et du coefficient A' de l'équation [Eq. B – 77] et dépendant de la géométrie du montage expérimental et de la technique de mesure [Eq. B – 74].

Tous ces paramètres servent à corriger la mesure de la pression de vapeur saturante et n'ont une influence que sur sa mesure. Ils ne perturbent donc pas la mesure de l'enthalpie de sublimation. C'est cette relation qui sera utilisée dans la partie expérimentale pour mesurer l'enthalpie de sublimation des cristaux d'irbesartan à partir du flux.

### III. CRISTALLISATION EN PRESENCE D'ADDITIF

Les effets d'additifs sur la cristallisation en solution des molécules organiques et minérales ont depuis longtemps été étudiés. Ce sont Buckley en 1935 et Whetstone en 1954 [DAV91] qui furent les premiers à publier l'intérêt de modificateurs de croissance sur la cristallisation du sulfate d'ammonium, du chlorure de sodium et des nitrates de potassium et de sodium, parallèlement aux travaux de Wells montrant l'importance du solvant sur la morphologie des cristaux et notamment la relation structurale entre le cristal et le solvant conduisant à la modification du faciès.

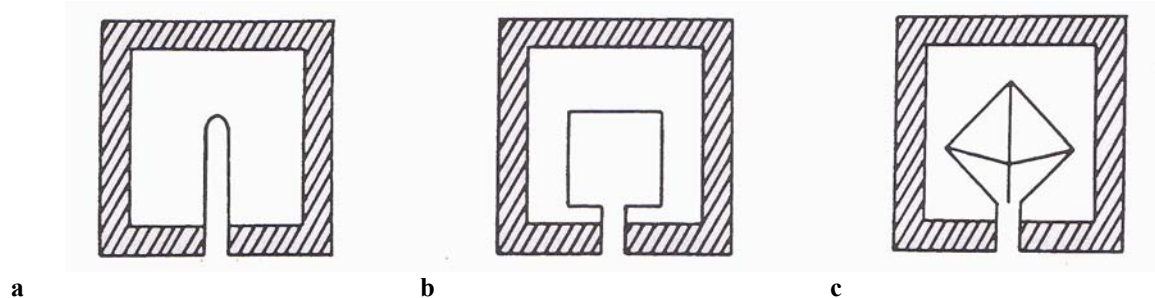
Des approches phénoménologiques [KER68] ont permis de décrire des modèles cinétiques, basés sur des mécanismes d'action des additifs sur la croissance. Bliznakov en 1954 introduit la notion d'adsorption préférentielle dans les sites de pas répétable. Vermilya et Cabrera en 1958 [CAB58], proposent leur modèle de gradin filtrant repris ensuite en 1961 par Chernov.

Les travaux de l'équipe du Weizmann Institute en 1985 en introduisant la notion d'additif "fait sur mesure" [WEI03] classiquement appelés additifs "Tailor-made" et en utilisant une approche structurale, décrivent un méthodologie permettant à partir de la connaissance de la structure du soluté de choisir ou de synthétiser un additif capable d'agir de manière efficace.

#### III.1 Définition

Les additifs se différencient des impuretés par leur présence volontaire dans le milieu de cristallisation, si dans le deuxième cas l'effet est subi, dans le premier il est voulu.

Il est important de noter que le solvant peut jouer les deux rôles car il est avec plus ou moins d'affinité directement en contact avec le soluté et la surface du cristal. Il faut donc tenir compte de sa présence lors de la cristallisation. Dans cette partie nous parlerons seulement des effets d'additifs mais il est bien évident que dans le cas d'impureté les mécanismes mis en jeu seront les mêmes.



**Figure B - 22 : Cristal de Chlorure de sodium enrobé d'une couche protectrice et perforée en un point, a) une solution fortement sousaturée est introduite, b) une solution faiblement sousaturée et c) une solution faiblement sousaturée et additivée avec du Chlorure de Cadmium.**

Les additifs agissent par adsorption sur la surface des cristaux, Boistelle [BOI85] par une expérience simple montra que l'incorporation de l'additif si elle pouvait se produire n'est pas la cause de la modification de la morphologie et du faciès des cristaux. En plaçant du Chlorure de Sodium dans une couche protectrice perforée en un point, et en y introduisant une solution fortement sousaturée (Figure B - 22.a) le cristal se dissout rapidement et laisse apparaître un trou de forme sphérique. En introduisant une solution faiblement sousaturée la dissolution lente fait apparaître un cube (Figure B - 22.b) et enfin, la même solution mais additivée avec du Chlorure de Cadmium (Figure B - 22.c) la forme du trou est différente.

Cette expérience montre bien que l'additif s'il agit en s'adsorbant sur les faces du cristal modifie bien la croissance de celui-ci mais la cause de cet effet n'est pas son incorporation et la structure cristalline reste inchangée.

Nous considérerons donc par additifs les molécules agissant par adsorption et désorption sur les faces du cristal, et non les molécules s'incorporant dans la structure cristalline conduisant à la formation d'un solvate ou un co-cristal qui pourrait, en modifiant la structure cristalline, changer la morphologie et le faciès cristallin.

### III.2 Effets d'additifs

La présence d'additifs dans une solution va influencer tous les paramètres de la cristallisation, que ce soit la solubilité, la nucléation ou la croissance. Une multitude d'exemples sont cités dans la littérature sur l'observation des effets d'additifs. La liste présentée ci-dessous ne se veut pas exhaustive mais donne juste des exemples expérimentaux permettant d'illustrer les effets des additifs sur la cristallisation. Elle montre aussi que l'utilisation d'un additif pour modifier la croissance d'un cristal pourra devenir problématique si celui-ci agit de manière néfaste sur la nucléation de la phase considérée. L'étude d'un additif ne peut donc pas se limiter à une étape particulière mais elle doit porter sur chacune des étapes de la cristallisation.

L'utilisation d'additif a un effet sur la solubilité et la cinétique de dissolution, Garcia [GAR00] observe une modification de la cinétique de la transition de l'irbesartan phase A en phase B en présence de chlorure de dodécyl ammonium et d'acide adipique. Zbaida et coll. [ZBA00] utilisent la modification de la cinétique de dissolution d'un énantiomère de l'hydrochlorure de méthionine pour purifier le conglomérat par dissolution sélective puis recristallisation.

L'action sur la nucléation peut être utilisée de différentes manières, afin de faire cristalliser préférentiellement une phase métastable. Staab et coll. [STA90] cristallisent la phase  $\beta$  du N-(2-acetamido-4-nitrophenyl) pyrrolidone en présence d'additif de type "Tailor-made" alors que la phase obtenue sans additif est la phase  $\alpha$ . Les additifs permettent aussi de purifier des énantiomères en inhibant la cristallisation d'un seul énantiomère. Weissbuch et coll. [WEI87] isolent par cristallisation l'énantiomère (S) de l'hydrochlorure d'histidine à partir d'une solution racémique.

Enfin, l'effet le plus utilisé est l'emploi d'additifs modificateur de croissance, Pfeffer et Boistelle [PFE96] ont étudié la modification de la morphologie et du faciès de l'acide adipique en quantifiant l'effet des additifs, choisis à partir d'une approche structurale, en utilisant un morphodrome. Garnier et coll. [GAR02] ont réussi à modifier le faciès des cristaux de  $\beta$ -lactose en inhibant l'effet de l' $\alpha$ -lactose sur la croissance en utilisant des additifs de type "Tailor-made". L'utilisation de molécules polyfonctionnelles en s'adsorbant sur plusieurs sites à la surface du cristal augmente leur effet sur la croissance. Seyssiecq et coll. [SEY99] ont montré l'influence de la distance entre les groupements hydroxyde, d'acides carboxylique sur la croissance de la gibbsite.

\* Morphodrome : représentation du faciès et de la morphologie cristalline en fonction de la sursaturation et du milieu de cristallisation

Dans tous les cas, les additifs agissent sur les faces des cristaux en ralentissant leur vitesse de croissance, même si théoriquement un additif est susceptible de permettre une augmentation de la vitesse de croissance d'une face, il existe un seul cas dans la littérature pour lequel cela a été mesuré. Troost [TRO68] mesure une augmentation de la vitesse de croissance de la face (100) du triphosphate de sodium hexahydraté en présence de 5 et 30 mg/l de dodécylbenzène sulphonate de sodium.

Il est important de noter que dans certain cas la molécule elle-même pourra jouer le rôle d'additif et modifier la cristallisation du cristal, c'est le cas de l'  $\alpha$ -glycine. Towler [TOW04] observe que lorsque la concentration en  $\alpha$ -glycine augmente, elle empêche sa nucléation. Les mêmes explications sont données par Weissbuch [WEI06] pour expliquer la modification de la vitesse de croissance des faces {011} de l' $\alpha$ -Resorcinol. Ce phénomène est appelé l'auto empoisonnement de l'anglais "self poisoning".

Des méthodes expérimentales afin de quantifier expérimentalement les effets des additifs ont été mises en œuvre.

### III.3 Sélection d'additifs : approche structurale

La stratégie généralement utilisée pour la sélection d'additif [HOR99] a été développée en parallèle par les équipes de Davey et Leiserowitz à l'UMIST et au Weizmann institute respectivement, elle est basée sur une approche structurale.

Les faces à croissance rapide sont identifiées à partir de la structure cristalline et permettent de caractériser les interactions intermoléculaires les plus fortes suivant la direction cristallographique selon laquelle l'additif devra agir (perpendiculairement aux faces à croissance rapide).

L'utilisation de la modélisation moléculaire permet alors la sélection des additifs capables de s'incorporer dans la structure suivant cette direction. La sélection d'additif peut être effectuée soit en recherchant des groupements fonctionnels qui formeront des interactions fortes avec la surface du cristal, soit des additifs de géométrie particulière. Ils pourront être similaire au soluté ou posséder plusieurs groupements chimiques interagissant avec la surface sur les motifs du pas répétables.

Deux méthodes sont utilisées pour évaluer l'énergie d'interaction entre l'additif et les faces du cristal. La première est l'intégration de l'additif dans la structure, pour cela, il est incorporé ([CLY03] et [WEI01]) dans une tranche (Esl) d'une face (hkl) et lors de l'adsorption de cette couche sur le cristal, son efficacité est quantifiée en calculant la différence entre l'énergie d'attachement ( $E^{\text{att}}$ ) et celle obtenue ( $E^{\text{att}}$ ) après incorporation de l'additif dans la couche. Cependant cette méthode est limitée aux additifs possédant une structure proche de celle du soluté (tailor-made).

La seconde méthode est l'adsorption de surface, l'additif est adsorbé [WAR97] sur la face du cristal et l'énergie d'interaction entre la surface et l'additif est calculée. La face peut alors être plus ou moins complexe, face lisse, ou présence d'une marche ou d'un cran.

Les additifs sélectionnés pourront être évalués expérimentalement.

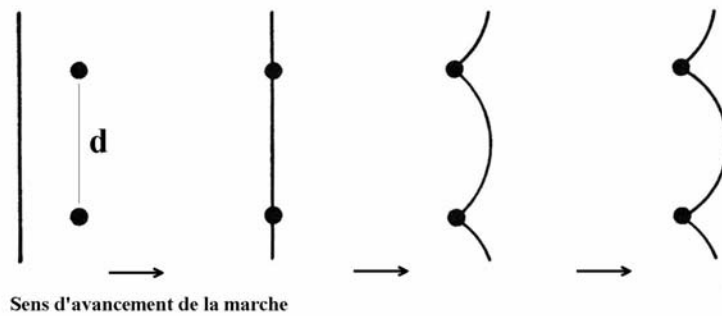
### III.4 Mécanismes d'action, approche phénoménologique

Dans le cas de la croissance par germination bidimensionnelle  $R \propto \exp(-\gamma^2/\ln\sigma)$  et dans le cas du mécanisme BCF,  $R \propto \gamma^{-1}$ , l'adsorption d'additif [KER68] sur les gradins devrait avoir pour effet de diminuer l'énergie libre totale de la lisière ( $\gamma$ ) entraînant une augmentation de la vitesse de croissance or il n'existe pas de cas dans la littérature, si ce n'est celui de la face (100) du triphosphate de sodium hexahydraté relaté par Troost [TRO68] mais jamais reproduite depuis, pour lequel une augmentation de la vitesse de croissance d'une face a été mesurée.

Il y a donc des grandeurs cinétiques plus sensibles à l'adsorption d'additif et qui agissent en sens opposé.

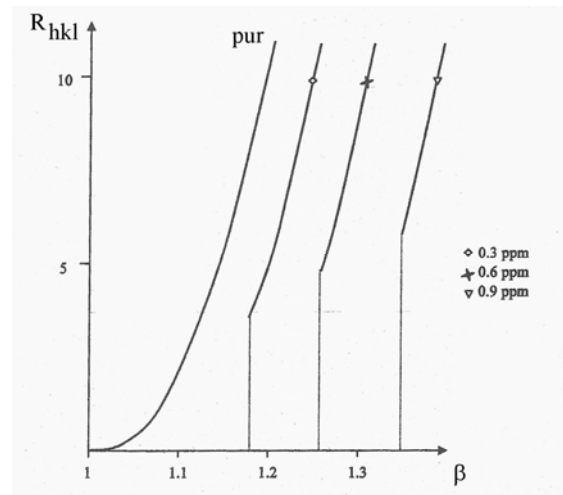
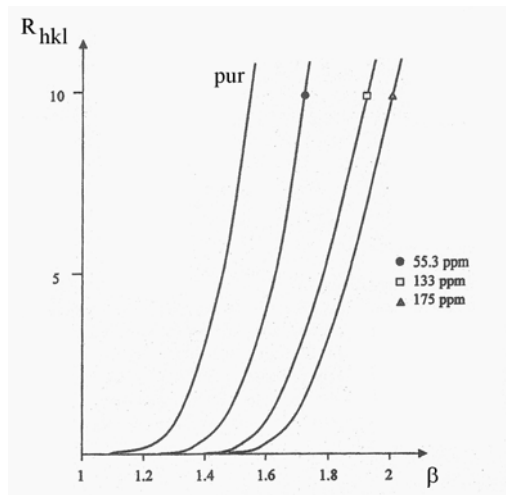
La manière dont les marches de croissance vont se déplacer sera influencée par la présence ou non d'additifs. Cabrera et Vermilyea [CAB58] ont décrit la façon dont les additifs en s'adsorbant à la surface du cristal influencent l'avancée de la marche (Figure B - 23).

Les additifs étant adsorbés en surface sont fixes. La marche qui avance doit alors s'incurver entre deux particules. Le rayon de courbure de la marche est modifié et devient inférieur à celui originel. Pour recommencer à croître, il faut que le milieu ambiant atteigne une sursaturation supérieure afin de compenser la diminution du rayon du germe.



**Figure B - 23 : Modèle du gradin filtrant, l'avancement de la marche est ralenti par les additifs (points noirs) adsorbés sur les terrasses, la marche s'incurve.**

La sursaturation nécessaire est donc supérieure à celle prédite par l'équation de Gibbs-Thomson, la vitesse de croissance de la face sera inférieure à celle du milieu pur et possédera une zone de sursaturation pour laquelle il n'y aura pas de croissance, on parlera de zone morte. Les vitesses de croissances d'une face en fonction du mécanisme de croissance et de la concentration en additif sont représentées par la Figure B - 24.



a

B

**Figure B - 24 : évolution de la vitesse de croissance d'une face en fonction de la sursaturation et de la concentration en additif a) cas d'une croissance par germination bidimensionnelle, augmentation de la zone morte, b) cas d'une croissance de type BCF inhibition de la croissance et apparition d'une zone morte (cas de la paraffine dans l'éther de pétrole d'après [AQU01]).**

Une face croissant par germination bidimensionnelle verra une augmentation de la zone morte avant le début de la croissance (Figure B - 24.a) celle-ci sera proportionnelle à la concentration en additif. Dans le cas d'une croissance de type BCF, il y aura une inhibition de la croissance et l'apparition d'une zone morte (Figure B - 24.b) qui est aussi proportionnelle à la concentration en additif.

Les équations cinétiques de la croissance cristalline pourront être exprimées non plus en fonction de  $\sigma$  mais en fonction de  $(\sigma - x)$  dans laquelle  $x$  est une valeur proportionnelle à la concentration en additif et à la température.

## IV CONCLUSIONS

Nous avons présenté dans cette partie une revue théorique et pratique des principaux aspects de la cristallisation en solution et notamment le passage des molécules de soluté vers le cristal.

La première partie a été consacrée à la description des mécanismes qui régissent l'apparition et la croissance des cristaux au sein de la solution ainsi que des propriétés physico-chimiques qui les gouvernent. Les différents mécanismes ainsi que les différentes approches ont été décrits pour la nucléation comme pour la croissance.

La deuxième partie a présenté la modélisation moléculaire en introduisant la définition de l'état cristallin et des défauts des cristaux réels montrant le caractère aléatoire de certains mécanismes de croissance.

Nous avons ensuite détaillé les modèles classiques de prédiction du faciès et de la morphologie des cristaux, avant de décrire les outils informatiques permettant de réaliser de tels calculs et la méthodologie permettant par l'expérience de valider les énergies calculées.

Enfin, dans la dernière partie une revue a été faite sur l'influence des additifs sur la croissance (morphologie et faciès). Après avoir défini la notion d'effet d'additif, leurs principaux effets et les méthodologies utilisées pour leur sélection ont été présentés. Enfin les approches phénoménologiques permettant de quantifier leurs effets ont été exposées.



## **C. MATERIELS ET METHODES**

# I. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'IRBESARTAN

L'Irbesartan est un principe actif commercialisé par la société Sanofi-Aventis pour le traitement de l'hypertension. Son activité antihypertensive, résulte du blocage spécifique et compétitif des récepteurs angiotenseurs II AT1.

Sa formule brute est  $C_{25}H_{28}N_6O$

2-butyl-3-[4-[2-(1H-tétrazol-5-yl)phényl]benzyl]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-èn-4-one.

Elle possède une masse moléculaire de 428,54 g/mol.

La molécule d'irbesartan possède divers groupements fonctionnels et notamment un cycle tétrazole monosubstitué. Cet hydrogène pourra se trouver sur l'azote en position 1 ou sur celui en position 2 ce qui conduit en solution à un équilibre des deux tautomères dont le chemin réactionnel peut être représenté par le Schéma C - 1.



**Schéma C - 1 : tautomères présents en solution, H correspond au tautomère du desmrotrope A et H' correspond au tautomère du desmrotrope B.**

Chacun des deux tautomères peut être isolé sous forme solide, les cristaux obtenus correspondent au desmrotrope issu de la cristallisation du tautomère H (Schéma C - 1) pour la forme A et à celle du tautomère H' (Schéma C - 1) pour la forme B.

Il s'agit dans ce cas de pseudo-polymorphisme, car les deux formes cristallines sont issues de formes tautomériques différentes, on parlera de desmotropie.

De nombreux travaux de modélisation étudient la réaction de transfert du proton lors de la tautomérie. Les travaux récents réalisés par R. Bauer et coll. en 2002 [BAU02] et W. M. F. Fabian et coll. En 2004 [FAB04], ont montré que non seulement l'équilibre en solution mais aussi la vitesse d'échange du proton dépendent de l'environnement de la molécule et donc des conditions expérimentales telles que la nature du solvant, la température. De plus, cet échange du proton peut être réalisé via un transfert de molécule à molécule ou via le solvant.

L'étude par analyse calorimétrique différentielle (DSC) réalisée par Sanofi-Aventis fait apparaître pour la phase B (ANNEXE C-2) un point de fusion à 186°C et une enthalpie de fusion de -130,0 J/g et pour la phase A (ANNEXE C-1) un point de fusion à 181°C et une enthalpie de fusion de -97,2 J/g. La phase B nécessite plus d'énergie pour provoquer sa fusion et fond à une température plus haute que celle de la phase A, selon les règles de Burger, s'il s'agissait de polymorphisme, le système devrait se comporter comme un système monotropique dont la phase B devrait être la phase stable (la moins soluble) et la phase A la phase métastable. Or il s'agit ici de pseudopolymorphisme nous ne pourrions donc pas parler de phase stable et métastable mais que de phase la moins soluble et la plus soluble.

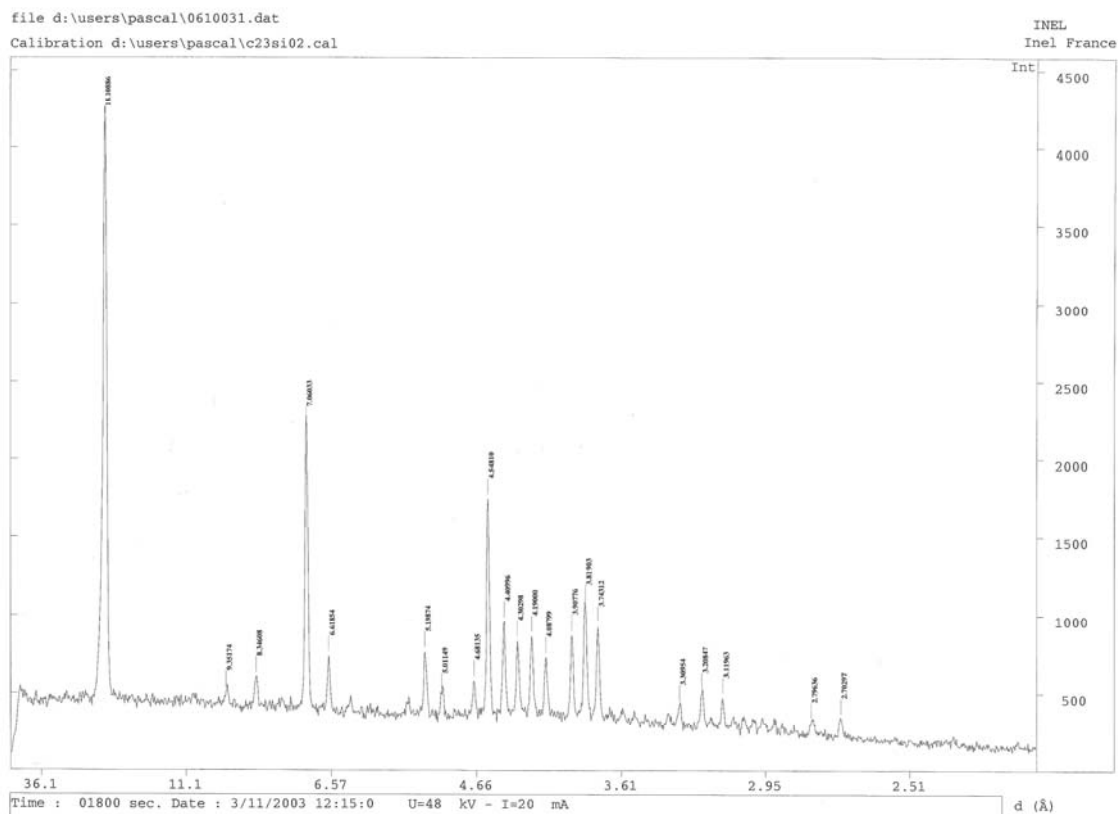
## II. CARACTERISATION DE L'ETAT SOLIDE

### II.1 Diffraction des rayons X

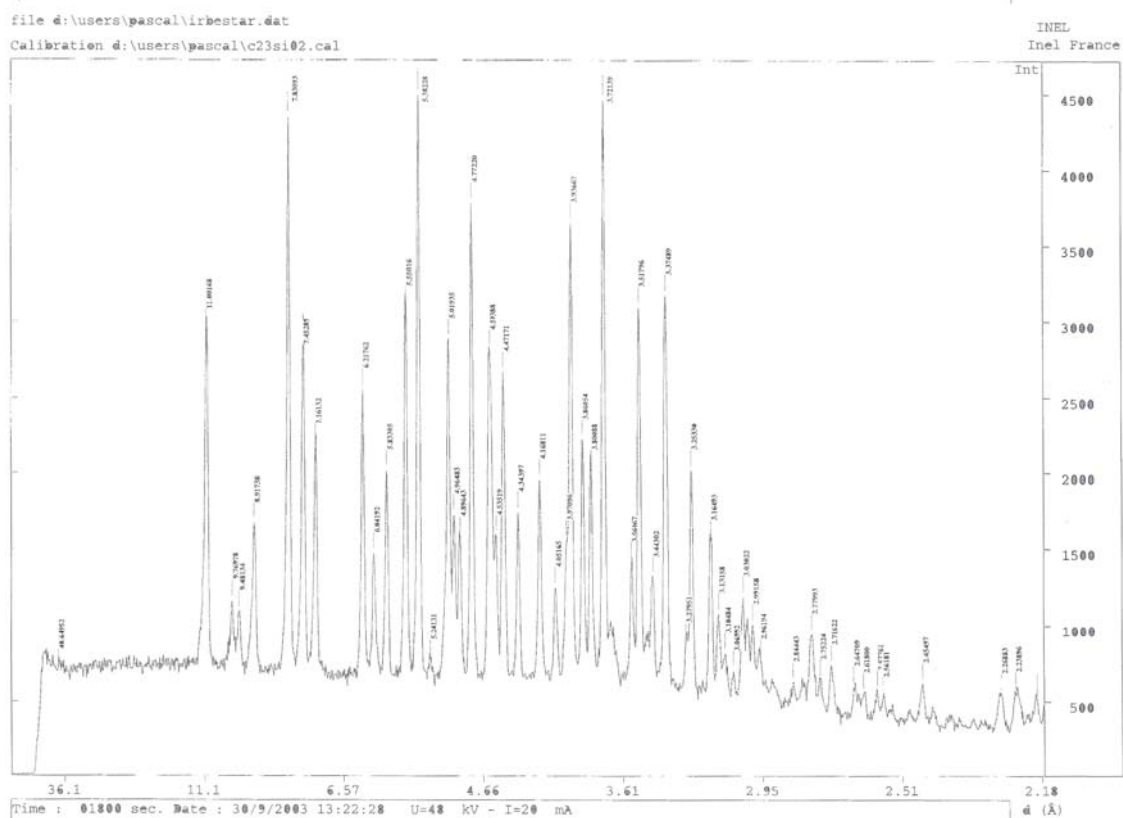
La diffraction des rayons X est une technique de caractérisation du solide qui est tout aussi bien utilisée sur des poudres cristallines que sur des monocristaux. L'utilisation sur des poudres permet une identification de la substance cristalline (Figure C - 1) alors que l'utilisation sur des monocristaux permet sa résolution structurale : groupe d'espace, position et conformation de la molécule dans la maille.

Dans la technique sur poudre, les cristaux sont considérés comme parfaitement désorientés, entraînant la diffraction du faisceau incident suivant tous les plans réticulaires. Les faisceaux diffractés sont alors recueillis soit sur des films photographiques, soit à l'aide de compteurs électroniques linéaires ou courbes. Dans ce derniers cas, un ordinateur analyse directement les données et fournit en quelques minutes soit les angles de diffraction, soit les distances entre plans réticulaires. De façon pratique, le diffractogramme, ou cliché de poudre selon l'ancienne terminologie, se présente comme un enregistrement continu où, à partir d'une ligne de base, émerge un certain nombre de pics. Ces pics sont d'autant plus nombreux que la symétrie du cristal est faible. Chacun de ces pics a une intensité caractéristique, du moins pour les plus intenses, mais l'orientation préférentielle que peuvent prendre les cristaux à cause de leur morphologie, peut induire des variations d'intensité très importantes. Chaque phase ou polymorphe a un diffractogramme propre. Les pics de diffraction sont caractéristiques du composé et de sa phase cristalline.

Le diffractomètre utilisé dans cette étude est de type Debye Scherrer, comprenant un générateur de rayons X à anode de cuivre ( $\lambda=1,54 \text{ \AA}$ ), un monochromateur de quartz courbe, un collimateur et un détecteur courbe Inel à ionisation de gaz. On rappelle que dans cette technique les cristaux sous forme de poudre fine sont introduits dans un capillaire en verre de Lindemann de 0,5 mm de diamètre. Toutes les réflexions sont enregistrées simultanément et en continu durant 1800 secondes. Les diffractogrammes sont ensuite traités par le logiciel WinInel.



a)



b)

Figure C - 1 : Clichés de diffraction des rayons X des cristaux d'irbesartan, a) de la phase A, b) de la phase B.

## II.2 Microscopies

### II.2.1 Microscopie électronique à balayage

La microscopie électronique à balayage (MEB) a servi à observer l'aspect extérieur des cristaux ainsi que leur agglomération (Figure C - 2). Dans le cadre de ce travail, un microscope électronique à balayage à effet de champs (JEOL 6320F) pouvant grossir jusqu'à 650000 fois a été utilisé. Ce microscope, disponible au laboratoire, permet de travailler si nécessaire à basse tension, 1 à 4 kV au lieu de 15 kV habituellement, afin d'éviter de charger la surface des cristaux et de les dégrader. Dans le cas de cristaux organiques, non conducteurs, la métallisation de leur surface par une couche d'or ou de carbone est nécessaire pour leur observation. Cette couche est déposée par sublimation du métal et dépôt de celui-ci sur l'échantillon. Cette étape permet lors de l'observation d'évacuer les charges électroniques produites par le canon à électrons du microscope.

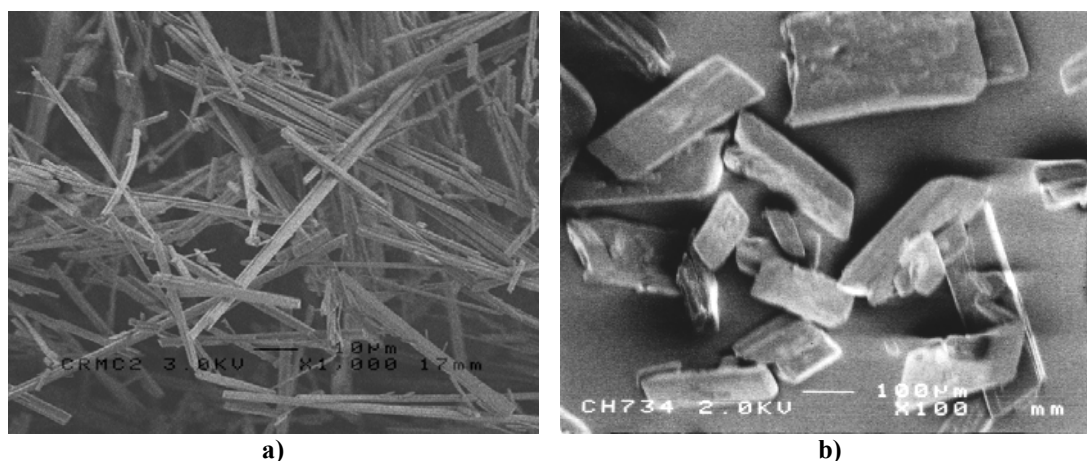


Figure C - 2 : Photos en microscopie électronique à balayage des cristaux d'irbesartan, a) de la phase A, b) de la phase B.

### II.2.2 Microscopie à force atomique

#### II.2.2.1 Principe

La microscopie à force atomique a permis d'observer l'état de surface des cristaux obtenus dans différentes conditions. Cette technique permet d'atteindre la même résolution que la microscopie électronique à balayage mais donne une représentation tridimensionnelle de l'objet de façon plus aisée (topographie de la surface). Elle permet d'observer les cristaux en suspension et ne nécessite aucun traitement particulier de la surface cependant il faut que la surface de l'échantillon ne présente pas, dans la direction de l'axe z, de variations supérieures à 10 % de la taille du scanner. Elle apporte des informations sur les mécanismes d'agglomération et de croissance des cristaux. Le microscope utilisé pour cette étude est un Nanoscope III, équipé d'un scanner de 12 ou de 120  $\mu\text{m}$  avec une pointe (Nanoprobe<sup>R</sup>) en  $\text{Si}_3\text{N}_4$ . Dans certaines conditions il est possible d'observer le réseau cristallin.

Cette technique microscopique à champ proche permet de déterminer les propriétés physico-chimiques de l'échantillon (nature des faces, mécanismes de croissance, ...) et de travailler de manière in ou ex-situ.

Le principe de fonctionnement du microscope est basé sur la détection des forces interatomiques entre les atomes de l'échantillon et ceux de la pointe du microscope. Les forces exercées sur la pointe augmentent rapidement lorsque celle-ci s'approche de la surface. En fonction de cette distance (Figure C - 3), différentes forces interviennent, d'abord les forces à grande distance, supérieures à 1 nm, les forces capillaires, et électrostatiques et de van der Waals, puis les forces de courte distance, inférieures à 1 nm de type Coulombiennes.

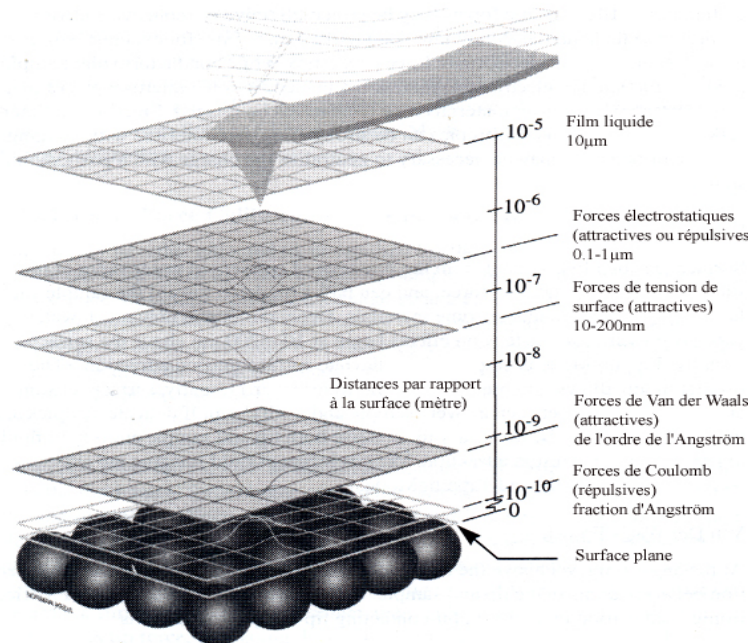


Figure C - 3 : forces interagissant entre la pointe du microscope et l'échantillon.

Le balayage de la surface de l'échantillon est réalisé par une pointe associée à un microlevier (cantilever) dont la constante de raideur est très faible et la fréquence de résonance élevée. Les déplacements dans les trois directions de l'espace de l'échantillon sont contrôlés par trois céramiques piézoélectriques (sensibilité inférieure à 1 nm/V).

- 1 Laser
- 2 Miroir
- 3 Microlevier
- 4 Miroir d'alignement
- 5 Photodétecteur

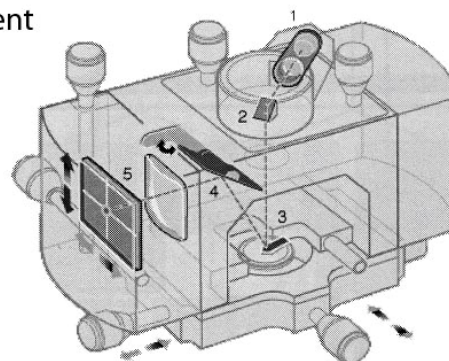


Figure C - 4 : représentation de la "tête" de l'AFM montrant le fonctionnement de la mesure de la topographie.

Les déplacements de la pointe (Figure C - 4) sont mesurés grâce à un laser focalisé à l'extrémité du levier. La réflexion de celui-ci sur un photodétecteur constitué de quatre (ou deux) cellules photoélectriques permet de détecter les mouvements de la pointe à la surface de l'échantillon.

Plusieurs modes de balayage sont permis en fonction de la nature de l'échantillon et du type d'analyse désirée. Dans cette étude en raison de la nature de l'échantillon, seul le mode non contact est utilisé.

Le mode tapping<sup>R</sup> (ou intermittent) est un des deux modes non contact. Il s'agit ici de faire osciller l'échantillon à une fréquence proche de la fréquence de résonance de la pointe et avec une amplitude suffisamment grande afin que la pointe puisse traverser la couche adsorbée à la surface de l'échantillon. La pointe se retrouve donc périodiquement en contact avec l'échantillon, l'oscillation se fait grâce au piézoélectrique situé au niveau du porte échantillon. Lorsque celle-ci est en contact avec l'échantillon, il y a une diminution de l'amplitude d'oscillation. La boucle d'asservissement va alors maintenir l'amplitude d'oscillation et la fréquence constantes en déplaçant verticalement les céramiques du piézoélectrique.

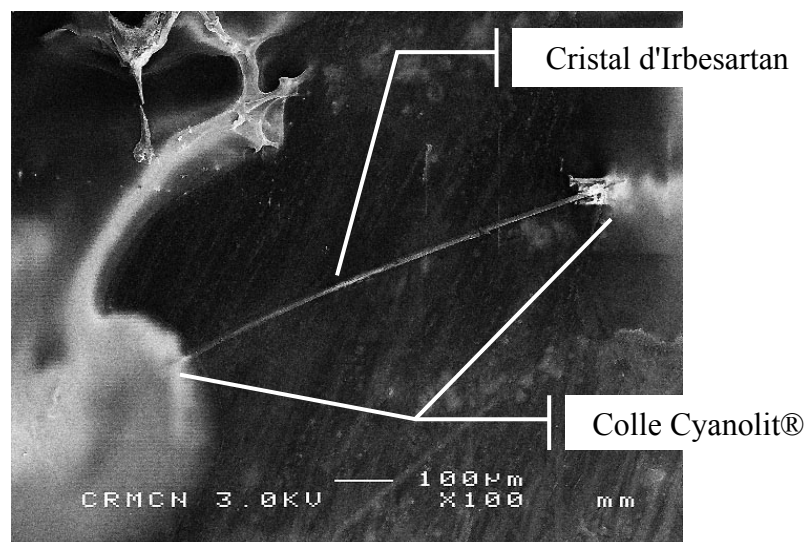


Figure C - 5 : image au MEB d'une préparation pour AFM d'une aiguille d'Irbesartan phase A.

### II.2.2.2 Préparation des échantillons

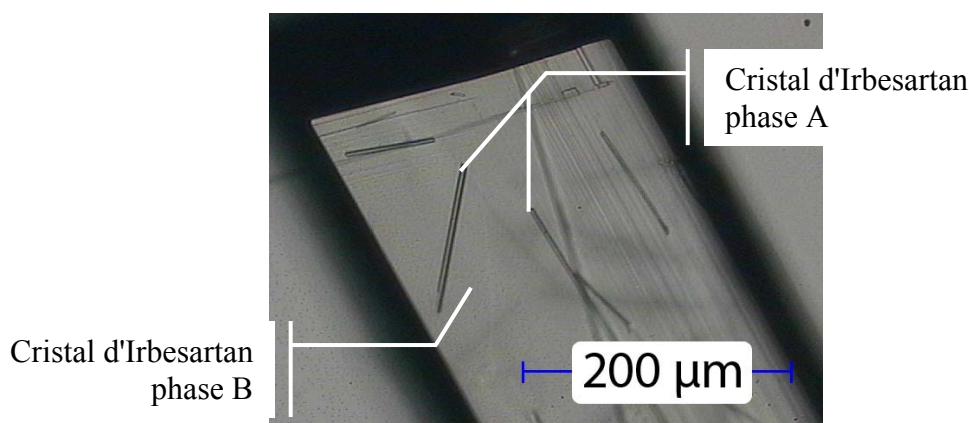
#### *a) Préparation par collage*

Les cristaux sont extraits de la suspension par séchage, puis déposés sur une lamelle de verre avant d'être collés par leur extrémités (Figure C - 5) avec de la colle (Cyanolite®). Ils sont rincés à l'eau et séchés rapidement avec de l'air sec avant d'être placés sur le porte échantillon. Le mode tapping<sup>®</sup> utilisé permet d'éviter les problèmes de friction et d'adhésion de la pointe sur l'échantillon, qui sont rencontrés dans le mode contact, et d'imager des cristaux fragiles.

Cette première méthodologie ne permet pas d'imager les faces terminales des aiguilles en raison de la colle.

*b) Préparation par nucléation hétérogène de la phase A sur un monocristal de la phase B*

Une deuxième technique de préparation est utilisée (Figure C - 6). A partir d'une solution d'Irbesartan dans un mélange propan-2-ol/eau à 60/40 (% massique), des cristaux d'Irbesartan phase B et A se sont formés et ont cru. Certains cristaux d'Irbesartan phase A ont nucléé ou se sont agglomérés sur les cristaux de la phase B déjà présents dans la suspension. Ces cristaux se retrouvent alors suffisamment fixés sur la phase B pour pouvoir être observés. Le cristal de la phase B, qui joue le rôle de support est collé sur le porte échantillon avec de la colle cyanolite®.



**Figure C - 6 : image au microscope optique d'une préparation pour AFM d'une aiguille d'Irbesartan phase A agglomérée sur un cristal de la phase B**

### **II.3 Mesure des enthalpies de sublimation**

La mesure des enthalpies de sublimation constitue une donnée indispensable afin de valider les études de modélisation en mécanique moléculaire, car elle permet de comparer la valeur de l'énergie du cristal mesurée et celle calculée par le champ de force (voir équation B-59). La nature empirique des champs de force fait qu'ils ne sont jamais adaptés à tous les types de molécule, la corrélation entre les deux valeurs confirmera donc la validité énergétique d'un champ de force.

L'enthalpie de sublimation peut être mesurée de différentes manières en fonction des approximations réalisées. Elle peut être mesurée par des techniques dite "directes" de calorimétrie [PFE97] ou en utilisant un cycle de Born-Haber (c'est à dire en mesurant d'abord l'enthalpie de fusion puis l'enthalpie d'évaporation, l'enthalpie de sublimation est alors égale à la somme des deux) ou une technique dite "indirecte", par la mesure de la variation des pressions de vapeur saturante\*\*. L'utilisation de la relation de Clausius-Clapeyron [Eq. B-71] permet alors de remonter à l'enthalpie de sublimation.

$$\frac{dP}{P} = \frac{\Delta H_{sub} dT}{RT^2} \quad [\text{Eq. B-71}]$$

\*\* Nous ne présenterons ici que le développement expérimental en rappelant les équations de bases. La théorie est présentée au chapitre II.4.1.

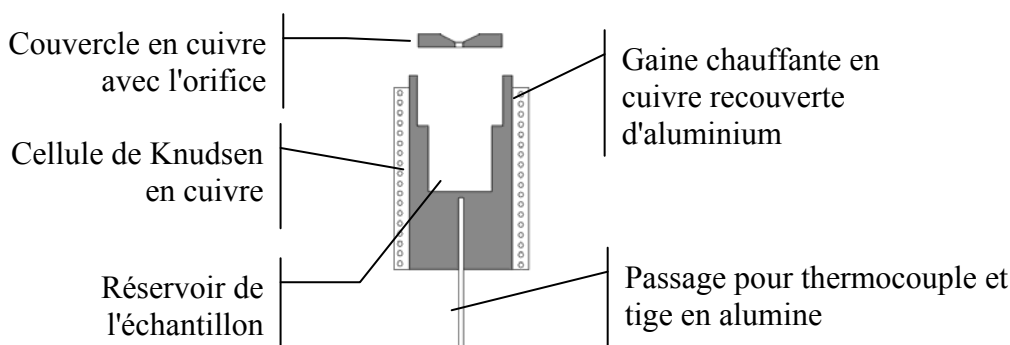


En considérant l'enthalpie mesurée indépendante de la température, l'équation peut être intégrée.

$$\ln\left(\frac{P}{P_{ref.}}\right) = \frac{-\Delta H_{sub.}}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{ref.}}\right) \quad [\text{Eq. B- 72}]$$

C'est cette dernière technique qui pour des raisons expérimentales, dont il sera discuté plus tard, a été choisie. Le montage expérimental réalisé au laboratoire est constitué d'une cellule de Knudsen (Schéma C - 2) en cuivre de 2 cm diamètre et de 5cm de hauteur. La cellule est chauffée par un fil de cuivre gainé avec une fibre de verre et enroulé en serpentin autour de la cellule. Ce dispositif de chauffage nous permet d'atteindre des températures supérieures à 200°C.

Le système de contrôle de température est régulé par le thermocouple (chromel/alumel) placé au dessous du réservoir de l'échantillon. La partie chauffante est aussi entourée d'une feuille d'aluminium pour garantir un gain thermique. La boucle thermique est asservie en température par un Eurotherm® 2116 et alimentée par une alimentation stabilisée (T1250 GWM).



**Schéma C - 2 : montage expérimental utilisé, montrant la cellule de Knudsen et la partie chauffante.**

La cellule est placée dans une enceinte ultravide et est isolée de celle-ci afin d'éviter les transferts thermiques par les supports de la cellule. La pression dynamique de travail est obtenue grâce à une pompe à diffusion et est comprise entre 4 et  $5 \cdot 10^{-7}$  torr. Enfin le flux de matière qui s'échappe par l'orifice d'effusion est mesuré par l'intermédiaire d'une balance à quartz placée à environ 5 cm au-dessus de l'orifice d'effusion. La balance est régulée en température par un bain thermostaté (Huber polystat cc3) à 10°C. Cette circulation d'eau permet au quartz de mesure de constituer un point froid où les molécules sublimées vont se condenser.

Le composé étudié est placé à l'intérieur de la cellule de Knudsen en quantité suffisante de l'ordre de quelques grammes. La cellule est alors placée dans l'enceinte ultravide. Ensuite le vide primaire est réalisé grâce à une pompe à palette et une pompe à diffusion permet d'atteindre un vide de l'ordre de  $10^{-7}$  torr, la cellule est chauffée jusqu'à atteindre une température suffisante pour permettre la sublimation de la molécule. Le flux est alors mesuré et l'opération répétée à différentes températures de manière croissante afin d'éviter une recristallisation de la phase étudiée en une autre phase.

Cependant, cette technique devient intrinsèquement plus difficile, lorsque les pressions de vapeur saturante du composé étudié sont faibles.

Le montage expérimental a été validé sur une molécule test l'acide adipique (ANNEXE C-3).

# III. TECHNIQUES UTILISEES POUR L'ETUDE DE LA CRISTALLISATION

## III.1 Mesure des solubilités

### III.1.1 Mesure en milieu agité, par ajout de poudre

La solubilité d'une population de cristaux en milieu agité est déterminée dans des cellules à double enveloppe de 50 ml (Schéma C - 3). La température des trois cellules placées en série, est réglée par un bain thermostaté. L'agitation assurée par un barreau aimanté permet de d'homogénéiser le milieu. La première cellule sert de cellule témoin et permet de contrôler la température grâce à une sonde de type PT 100, les autres sont des cellules de travail. Après avoir rempli les cellules avec une même quantité de solvant et une quantité identique de cristaux de la phase A dans l'une et de la phase B dans l'autre, la température de travail est réglée de manière à dissoudre la majeure partie des cristaux mais pas totalement, ensuite la température est augmentée par palier progressivement jusqu'à dissolution complète.

Cette méthode permet notamment de comparer directement pour une même concentration, les températures d'équilibre de deux phases cristallines.

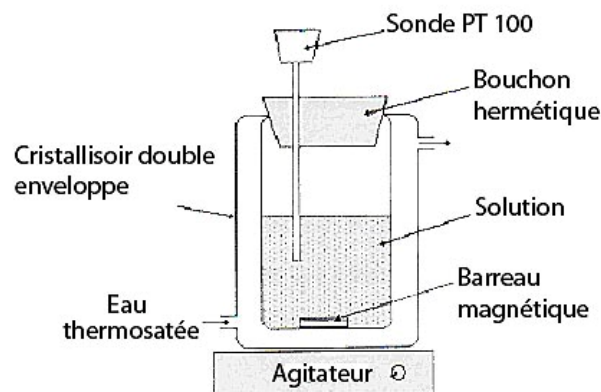


Schéma C - 3 : Cellule thermostatée à double enveloppe

### III.1.2 Mesure en milieu stagnant, par encadrement

Cette méthode consiste à rechercher la température d'équilibre d'un monocristal dans une solution de concentration donnée. On atteint cette température d'équilibre, lorsque le cristal introduit, n'est ni en croissance ni en dissolution. Pour cela, on prépare une solution (soluté dissous dans solvant) de concentration connue dans une cellule hermétique de petit volume (3ml). Cette dernière est ensuite placée sur une platine à effet Peltier (Figure C - 7) permettant de régler, via un boîtier de commande, la température de la solution à  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ . L'introduction dans la solution d'un monocristal de la phase dont on veut déterminer la solubilité, permet de rechercher la température pour laquelle le cristal est ni en croissance ( $T_{\text{crois.}}$ ) ni en dissolution ( $T_{\text{dis.}}$ ), il s'agit de la température d'équilibre

$$(T_{eq.} = \frac{T_{crois.} + T_{diss.}}{2})$$

[Eq. C - 1]

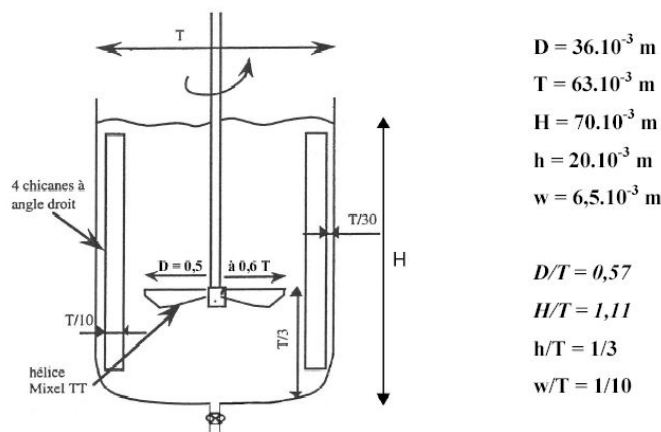
obtenue par la méthode par encadrement ou "Bracketing" [BEC84, BEC00]. L'observation du comportement du cristal se fait à l'aide d'un microscope optique inverse (Nikon TE-300) (Figure C - 7) avec des grossissements de x4 et x10. Les images du comportement en solution des cristaux peuvent être enregistrées sur un ordinateur grâce au logiciel Microvision via une caméra CCD. Pour s'assurer que la température obtenue corresponde réellement à l'équilibre et non à un équilibre apparent dû à un empoisonnement des faces du cristal par des impuretés, la solution est portée à une température plus haute. Si la dissolution du cristal « redémarre », cela signifie donc que les faces du cristal ne sont pas empoisonnées. Ainsi, connaissant la concentration de soluté en solution et la température d'équilibre, il est possible de tracer la courbe de solubilité de la forme cristalline étudiée. Cette méthode a été utilisée pour vérifier les points des courbes de solubilité obtenues par la méthode de pesée (voir C.III.1.1).

**Figure C - 7 : Microscope optique équipé d'une platine à effet Peltier et d'une caméra CCD reliée à une unité informatique permettant une acquisition automatisée des images.**

## **III.2 Mesure des fréquences de nucléation**

### *III.2.1 Réacteur de cristallisation*

Les expériences de cristallisation sont réalisées dans un réacteur batch parfaitement agité (Schéma C - 4). Il est constitué du réacteur en verre de volume 200 ml, à doubles parois assurant une thermorégulation ( $\pm 0,05^\circ\text{C}$ ) par circulation d'eau provenant d'un bain thermostaté (Julabo F25). Il est muni d'une vanne de soutirage permettant d'évacuer la solution ou suspension, qui est ensuite filtrée sur un fritté ( $0,22\mu\text{m}$ ). Le cristalliseur est muni d'un mobile d'agitation et de contre pales (ou chicanes). Ces dernières au nombre de quatre évitent que la rotation du mobile d'agitation entraîne la formation d'un vortex. L'agitation du mélange est assurée par un moteur (Janke et Kunkel RW 20 DZM) à axe central qui entraîne à des vitesses variables (0 à 2000 tr/min) un agitateur constitué d'une hélice à trois pales profilées. Cette dernière est une Mixel TT® de diamètre 36 mm, générant un écoulement axial dans le réacteur. Ce type d'hélice a l'avantage d'engendrer au sein du mélange une forte circulation pour une faible consommation énergétique et un faible cisaillement.



**Schéma C - 4: Schéma et dimensions du réacteur utilisé pour la mesure des fréquences de nucléation de l'Irbesartan**

Les mesures des fréquences de nucléation sont réalisées à l'aide du montage expérimental présenté sur la Figure C - 8. Le réacteur, agité en continu à une vitesse de 300 tr/min est équipé d'une sonde turbidimétrique et d'une sonde de température (PT100). La suspension de départ est maintenue à 60°C jusqu'à complète dissolution des cristaux d'Irbesartan.



**Figure C - 8, Réacteur de cristallisation de 200 ml à double enveloppe régulée en température par un bain thermostaté.**

Lorsque la solution est limpide (cristaux totalement dissous), la cuve du bain thermostaté est purgée puis remplie avec de l'eau à la température de nucléation choisie. Le bain est alors remis en circulation. Cette opération permet de limiter la rampe de température à celle du volume de la solution. La nucléation est détectée à l'aide de la sonde turbidimétrique plongée dans le volume de la solution au 2/3 de la hauteur du liquide. L'évolution de la turbidité ainsi que la température de la solution sont enregistrées en continue grâce au logiciel Labview. La cristallisation est arrêtée lorsque la turbidité atteint la valeur limite de 100%. Les cristaux sont alors filtrés et analysés par diffraction des rayons X.

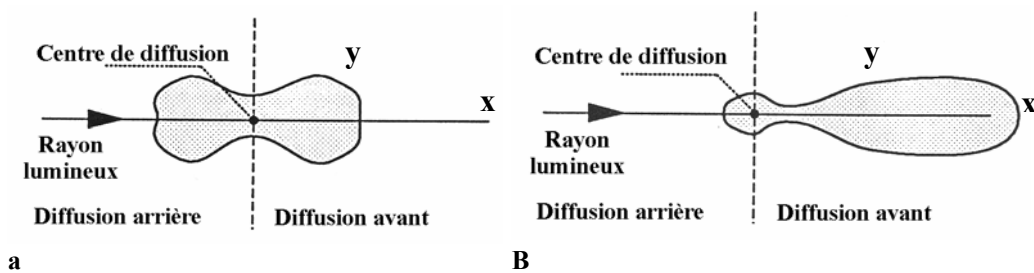
### III.2.2 Mesure des temps de latence par turbidimétrie

C'est en 1899 que Rayleigh, étudiant la diffusion de la lumière d'un milieu contenant des particules en suspension, en vint à conclure que les molécules de tout milieu matériel, même privé de poussières, produisent de la diffusion.

La turbidité d'un milieu est définie comme l'expression de ses propriétés optiques, c'est à dire sa capacité à disperser ou absorber la lumière. La présence de particules ou de gouttes en suspension dans le milieu va avoir une incidence sur ces propriétés. La turbidité est donc caractéristique de la concentration des particules en suspension.

Les turbidimètres, suivant le type de fonctionnement, vont mesurer soit l'absorption de l'énergie lumineuse dans l'axe optique, soit la diffusion de lumière qui provient des particules.

Leurs propriétés de diffusion permettent la détection de turbidités très faibles. Le profil de diffusion d'une particule dépend en premier lieu de sa taille et de la longueur d'onde de la source lumineuse utilisée [STR84].



**a** **B**  
Schéma C - 5 : schéma montrant la diffusion de la lumière par une particule a) de taille inférieure à la longueur d'onde  $\lambda$ , b) de taille proche de la longueur d'onde  $\lambda$ .

Plusieurs cas peuvent alors se présenter :

Lorsque le diamètre de la particule ( $d$ ) est plus petit ( $< \lambda/20$ ) que la longueur d'onde  $\lambda$  de la lumière, il en résulte une pure diffusion de Rayleigh. Ce dernier a montré en 1899 que son intensité décroît selon la puissance quatrième de la longueur d'onde. Sa direction est préférentiellement orientée en avant et en arrière par rapport au sens de propagation du rayonnement lumineux incident (Schéma C - 5.a).

Si le diamètre de la particule est du même ordre de grandeur que la longueur d'onde  $\lambda$  de la lumière, il en résulte une diffusion de Mie qui lui est inversement proportionnelle. Cette diffusion est préférentiellement orientée dans la direction du rayonnement lumineux, dans ce cas vers l'avant [CRA94] (Schéma C - 5.b).

Enfin si le diamètre de la particule est plus grand que la longueur d'onde de la lumière, la diffusion vers l'avant devient pratiquement indépendante du diamètre, tandis que la diffusion arrière diminue d'autant plus fortement, selon l'accroissement du diamètre de la particule.

Les caractéristiques de diffusion de la lumière dépendent donc de la longueur d'onde et de la taille des objets à étudier. Plus la longueur d'onde est petite, plus l'effet de diffusion est fort. Un phénomène de diffusion fort facilite la mesure. Mais comme l'absorption augmente pour les petites longueurs d'onde, on utilise dans la pratique, pour les sondes de mesure de la diffusion, des sources de lumière dont la longueur d'onde se rapproche du domaine infrarouge (env.  $0,88 \mu\text{m}$ ).

La mesure de la turbidité donne une information quantitative sur la concentration des particules présentes dans un milieu. La mesure de la turbidité est une mesure relative. Le système de mesure est calibré sur une valeur de référence. Par conséquent, toutes les valeurs mesurées sont fonction de la valeur de référence.



Figure C - 9 : Turbidimètre Mettler-Toledo FSC 402.

Le turbidimètre utilisé dans cette étude est le Mettler-Toledo FSC 402, prêté par Sanofi-Aventis, Porcheville (Figure C - 9), équipé d'une sonde rétro-diffusion (Figure C - 10) afin de nous affranchir des erreurs de mesures causées par le phénomène de diffusion multiple [CRA94].

Ce type de sonde (OFS12H\_407N Mettler-Toledo) présente une construction simple, puisque la source de lumière et le détecteur se trouvent l'un à côté de l'autre. Les distances de mesure sont extrêmement courtes, rendant l'effet d'absorption pratiquement inexistant. On ne peut cependant mesurer que des turbidités relativement fortes, car le signal émis de la diffusion arrière est beaucoup plus petit que celui de la diffusion avant.



Figure C - 10 : Sonde de mesure de turbidité d'une solution par rétro-diffusion.

La mesure des fréquences de nucléation, peut se faire soit en comptant les cristaux (avec un microscope, à l'aide d'un compteur Coulter, diffusion de la lumière, ...), soit en mesurant le temps nécessaire avant le début de la nucléation, ce temps est appelé temps de latence ou d'induction.

C'est cette technique que nous avons utilisé, dans ce cas, l'hypothèse est qu'au bout d'un temps  $\tau$ , il s'est formé un germe par centimètre cube de solution, la fréquence de nucléation est alors égale à 1.

La relation de la nucléation tridimensionnelle classique (Eq. B - 24) peut alors s'écrire de la manière suivante:

$$J \cdot \tau = 1 = \tau \cdot n N_0 \exp\left(\frac{-16\pi V^2 \gamma^3}{3(kT)^3 \ln^2 \beta}\right) \quad [\text{Eq. C - 2}]$$

L'équation précédente (Eq. C-2) permet d'écrire la relation entre le temps d'induction et la sursaturation de la manière suivante:

$$\ln \tau = K_0 + \frac{16\pi V^2 \gamma^3}{3(kT)^3 \ln^2 \beta} \quad [\text{Eq. C - 3}]$$

En reportant le  $\ln t$  en fonction de  $\frac{1}{\ln^2 \beta}$  pour des cristallisations à température constante, la courbe obtenue est une succession de droite dont les pentes sont caractéristiques du mécanisme de nucléation.

Le domaine de nucléation primaire homogène est identifié car il intervient pour les fortes sursaturations et possède la plus grande énergie d'activation, ce qui se traduit par la pente la plus forte. Dans ce cas la droite, de la forme  $[a''x + b'']$  est directement reliée à l'énergie interfaciale moyenne  $\gamma$  entre le cristal et la solution et à la constante cinétique  $K_0$ .

La pente de la droite ( $a''$ ) étant égale à :

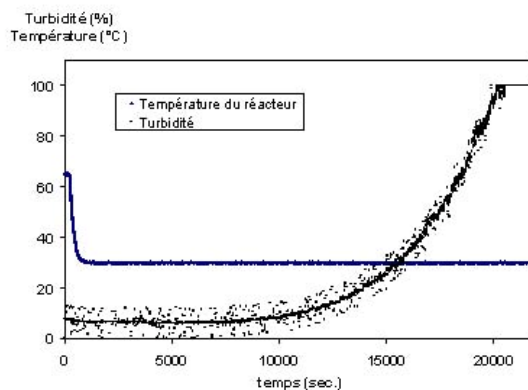
$$a'' = \frac{16\pi V^2 \gamma^3}{3(kT)^3} \quad [\text{Eq. C - 4}]$$

Et l'ordonnée à l'origine ( $b''$ ) égale à :

$$b'' = K_0 = -\ln(n.N_0) \quad [\text{Eq. C - 5}]$$

Le domaine de nucléation primaire hétérogène a une pente plus faible et intervient à faible sursaturation. Ce domaine est caractérisé par le facteur d'efficacité de mouillage  $f'$  ou par son angle de mouillage (Eq. B - 25). Cet angle a une signification physique uniquement lorsque la surface de mouillage est unique et identifiable. Il suffit alors de faire le rapport des pentes pour obtenir la valeur de  $f'$  et remonter à l'angle de mouillage.

Le suivie en ligne de la turbidité par la sonde permet de mesurer l'évolution de celle-ci au cours du temps (Figure C - 11). Ainsi, lorsque les cristaux vont apparaître, la présence dans la solution de particules solides provoquera l'augmentation de la turbidité. Le temps de latence sera alors égal au temps entre le moment où la sursaturation est établie et le moment où la turbidité commence à augmenter.



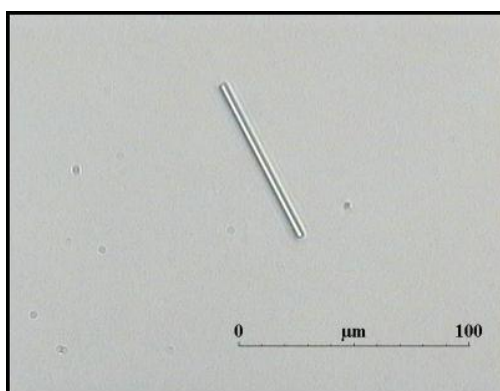
**Figure C - 11 : évolution de la turbidité et de la température au cours de la cristallisation.**

### III.3 Mesure des cinétiques de croissance

Les vitesses de croissance des cristaux sont mesurées en milieu stagnant dans des cellules hermétiques de 3 ml qui sont régulées en température par une platine à effet Peltier (Figure C - 7) permettant un contrôle de  $\pm 0.1^\circ\text{C}$ . Une solution saturée en Irbesartan est introduite dans la cellule etensemencée avec des cristaux d'Irbesartan de la phase A. La température est alors légèrement augmentée afin de dissoudre les plus petits cristaux.

Lorsqu'il ne reste plus qu'un seul cristal visible au microscope, la température est à nouveau augmentée légèrement pour vérifier que le cristal est bien à l'équilibre. Le cristal est alors dissout jusqu'à ce qu'il atteigne une longueur de 100  $\mu\text{m}$ . Après dissolution, le cristal est maintenu à sa température d'équilibre pendant au moins 48 heures afin d'augmenter la précision de la mesure et de se rapprocher de l'équilibre thermodynamique (Figure C - 12).

Une fois ceci terminé, une rampe de température de  $2^\circ\text{C}$  toutes les 24 heures est appliquée afin de créer différents niveaux de sursaturation dans la solution.



**Figure C - 12 : Image en microscopie optique de la solution à l'équilibre ensemencée par un cristal d'Irbesartan phase A d'une centaine de microns.**

L'observation du cristal est réalisée au moyen du microscope optique inverse (Nikon TE-300) équipé d'un objectif x4 et relié à une caméra CCD. Une acquisition d'image toute les heures par l'intermédiaire du logiciel Microvision permet de visualiser l'évolution du cristal.

### III.4 Cristallisation en milieu stagnant

Afin d'étudier les effets d'additifs sur la cristallisation de l'irbesartan des cristallisoirs de 30 ml remplis de 20 ml de solution et fermés hermétiquement ont été placés à température constante,  $20^\circ\text{C}$  et  $5^\circ\text{C}$ . Pour chaque additif testé, les solutions sont préparées à différentes concentrations en soluté et additifs.

Ceci a permis d'observer l'influence des additifs sur la nucléation et le faciès cristallin de l'irbesartan.



## IV Modélisation moléculaire

### IV.1 Modélisation du faciès et de la morphologie cristalline

Le logiciel utilisé pour l'étude de modélisation moléculaire est le logiciel GenMol (Générateur de Molécules) [PEP90]. Il permet à partir de la structure tridimensionnelle d'une molécule obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal et de la connaissance du groupe d'espace de la phase cristalline, de générer un cristal théorique. Le module de prédiction de la morphologie et du faciès cristallin (Shape) utilise les modèles géométriques que sont les modèles BFDH et PBC mais aussi le modèle énergétique des énergies d'attachement (Eatt) détaillés précédemment. Les contributions énergétiques sont calculées par une technique de mécanique moléculaire, le logiciel possède son propre champ de force et utilise pour le calcul des charges atomiques, une méthode dérivée du modèle de Del Ré [DEL58]. Les paramètres empiriques dépendent de l'environnement local de l'atome, GenMol® possède plus de 3000 paramètres locaux.

A partir de la structure 3D et en suivant la symétrie du groupe d'espace, le logiciel génère un cristal théorique hémisphérique afin de limiter les effets de bord et de rayon supérieur au rayon de Cutoff. Le logiciel calcule alors l'énergie de cristal et les énergies d'attachement de chacune des faces répondant aux conditions de sélection du modèle.

L'interface graphique, Visual (CD) permet de visualiser les cristaux générés par le logiciel ainsi que la morphologie et le faciès cristallin avec une indexation des différents plans. La visualisation des surfaces, qui permet une étude cristalochimie du cristal, peut se faire sous plusieurs formes, la visualisation simple des atomes de surface en mode bâtonnets ou CPK ou bien par la création de surface de Connolly ou de van der Waals qui permet de visualiser la surface (et donc les atomes) accessibles aux molécules de solvant (dont le rayon peut être paramétré).

### IV.2 Modélisation de l'adsorption

La modélisation des effets d'additifs sur la croissance des cristaux tient compte de considérations qualitatives obtenues par la cristalochimie des surfaces et de données quantitatives. Pour cela il faut pouvoir calculer l'énergie d'adsorption d'une molécule ou d'un groupement chimique à la surface du cristal, c'est-à-dire évaluer les contributions non liantes (van der Waals, électrostatiques et Hydrogène).

Le logiciel possède différents modules dits de "docking" qui permettent de modéliser l'adsorption de molécules à la surface d'un cristal.

Le premier a été utilisé pour modéliser l'adsorption du solvant sur les différentes faces du cristal théorique prédit par le modèle des énergies d'attachement.

Dans ce module le cristal est fixe et est centré dans un repère orthonormé, la molécule à adsorber reste mobile. Le programme génère aléatoirement une série de positions de départ à l'intérieur d'un volume correspondant à celui de la maille. La molécule s'approche ensuite du cristal et se positionne par rotation et translation locale de manière à minimiser l'énergie d'interaction avec la surface du cristal.

Un programme d'analyse permet alors de classer les tirs en fonction de l'écart moyen entre chaque position en Angstrom représentant une solution stable (Root-Mean-Square, RMS) et de leur énergie d'interaction.

Pour chaque face du cristal une série de 500 tirs par molécule à "docker" est réalisée afin d'avoir un nombre de solutions représentatives, et pour l'analyse un RMS de 3 Angstroms est utilisé.

Le deuxième module de "docking" est utilisé pour déterminer l'énergie d'adsorption de différents additifs, sélectionnés en fonction de leurs groupements chimiques, sur les mêmes faces testées précédemment.

Dans ce module le cristal est fixe et est centré dans un repère orthonormé, la molécule à adsorber reste mobile. Le programme génère une grille, qui correspond aux positions de départ de la molécule à "docker". L'écart entre chaque position est de 0,2 Angstroms. La molécule à adsorber est alors placée sur chaque position et sa position est optimisée par rotation et translation locale de manière à minimiser l'énergie d'interaction avec la surface du cristal.

L'utilisation combinée d'un algorithme de mécanique moléculaire et d'un algorithme génétique permet d'obtenir la solution possédant le minimum d'énergie.

Cet algorithme génère, à partir de solutions dites « parents », des solutions dites « enfants » c'est-à-dire possédant une part de la solution de parents différents. Pour chaque face du cristal il a été créé une série de 1000 parents générant chacun 1000 solutions, la solution retenue étant la solution la plus énergétique en valeur absolue.

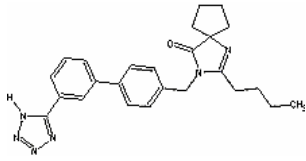
Trois cycles de "docking" sont effectués pour chaque série afin d'obtenir une solution représentative.

## **V Additifs de type "Tailor-Made"**

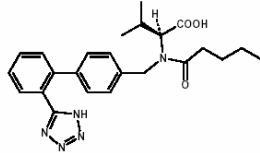
Certains additifs de type "Tailor-Made" ont été testés durant cette thèse, il s'agit de trois principes actifs provenant de la même classe pharmaceutique. Le Losartan potassique, le Valsartan et le Candesartan (Tableau C - 1) présentant le même synthon que l'Irbesartan constitué par deux cycles aromatiques et un cycle tétrazole. Les trois molécules sélectionnées diffèrent de l'Irbesartan par les groupements positionnés en position para du cycle aromatique.

Ces molécules ont été fournies par la société CHEMOS GmbH, elles se présentent sous forme de poudres cristallisées sauf pour le Valsartan qui est amorphe.

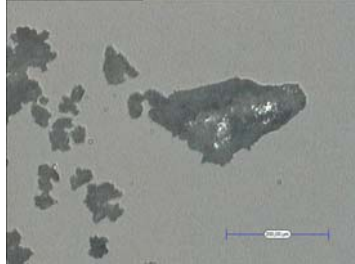
**Tableau C - 1 : formule chimique des additifs de "type tailor-made" utilisés, observation au microscope optique des cristaux et Cliché de diffraction obtenus par diffraction des Rayons X sur poudre du Valsartan respectivement b), e) et h), du Losartan K, c), f) et i) et du Candésartan, d), g) et j). Formule chimique de l'Irbesartan a).**



**a**



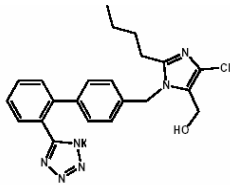
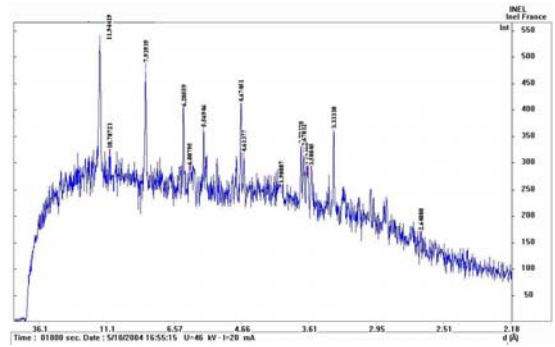
**b**



**e**

**Poudre amorphe**

**h**

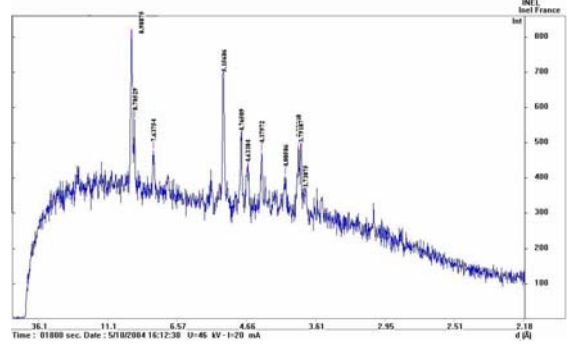


**c**

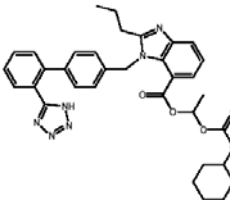


**f**

**i**



**d**



**g**

**j**

## **D. RESULTATS ET DISCUSSIONS**

# I. SOLUBILITE

La première étape lors d'une étude de cristallisation est la détermination du diagramme de phase. Cela passe par la mesure des équilibres solide / liquide du système en fonction des paramètres du procédé. Durant ce travail, le paramètre du procédé utilisé est la température. Elle nous a permis de dissoudre ou cristalliser les cristaux d'Irbesartan.

La solubilité est un paramètre thermodynamique, elle ne dépend donc pas de l'hydrodynamique du réacteur mais des interactions entre le solvant et le soluté ainsi que de la tension interfaciale entre le liquide et le solide.

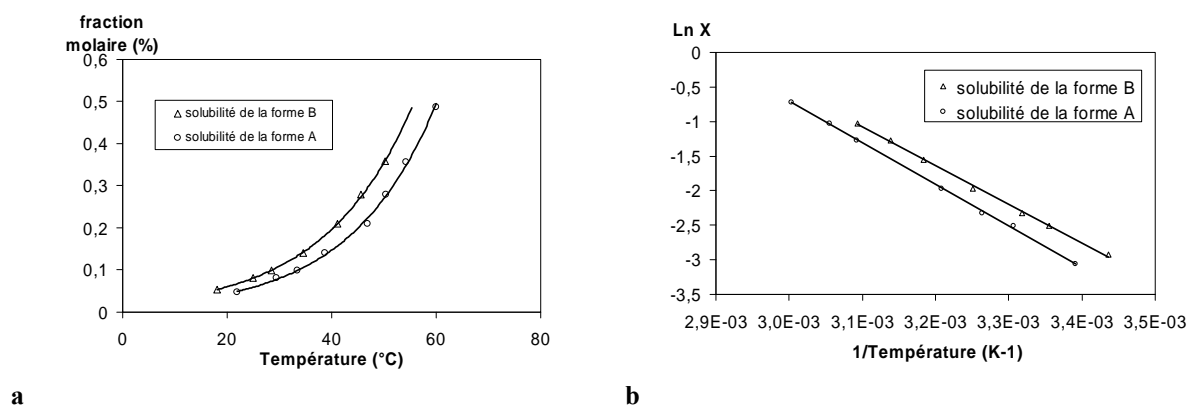
Dans un premier temps, l'étude de la solubilité dans le solvant de cristallisation sera décrite, permettant de déterminer quelques grandeurs physiques caractéristiques du système. Ensuite, l'influence du solvant ou de la quantité d'additifs sur la solubilité sera abordée.

Enfin, il sera discuté des indications données par la mesure de la solubilité dans les différents milieux sur l'équilibre tautomérique au sein de la solution.

## I.1 Solubilité de l'Irbesartan dans le Propan-2-ol

La connaissance du diagramme de phase de la molécule est une donnée essentielle afin de pouvoir contrôler l'influence des conditions de cristallisation sur la nucléation et la croissance. La méthode utilisée pour la mesure des solubilités, décrite dans le paragraphe précédent, nous a permis de déterminer les solubilités apparentes des deux desmotropes dans le Propan-2-ol. En effet, la présence de l'équilibre tautomérique en solution et la vitesse, trop rapide, du transfert du proton ne permet pas de connaître la concentration réelle de chaque tautomère dans la solution [BAU98]. Cet équilibre est par ailleurs fortement influencé par la nature du solvant. Ainsi, à partir d'une solution d'Irbesartan, il est possible, suivant le solvant utilisé, d'obtenir l'un ou l'autre des tautomères par cristallisation.

Les solubilités des phases A et B en fonction de la température sont présentées sur la Figure D - 1.a. Elles montrent que la solubilité de la phase A est inférieure à celle de la phase B et que ces deux courbes ne se croisent pas dans tout le domaine de concentration et de température étudié. Les solubilités des phases A et B présentent donc une variation monotropique l'une par rapport à l'autre.



a b  
Figure D - 1, a) solubilité de l'Irbesartan forme A et B dans le Propan-2-ol en fonction de la température, b) régression linéaire de type van't Hoff [ $\ln X=f(1/T)$ ].

Les solubilités obtenues sont en contradiction avec les règles de Burger, qui donnent la phase B, plus stable que la phase A en raison de sa température et de son énergie de fusion plus élevées (chap. C.I). La phase B devrait donc être moins soluble que la phase A.

Deux raisons peuvent expliquer ces observations, la première est que les règles de Burger ne s'appliquent que dans le cas de polymorphes, or les phases A et B de l'Irbesartan ne sont pas des polymorphes mais des desmotropes. Le deuxième est que les équilibres tautomériques sont fortement influencés par le solvant de cristallisation. Ainsi, l'Irbesartan phase A dans le Propan-2-ol est le moins soluble alors que dans l'eau, c'est la phase B\*\*\*.

La présence de l'équilibre tautomérique ne permet donc pas de connaître les concentrations réelles de chaque tautomère en solution. Les solubilités mesurées par cette technique sont des solubilités apparentes. Cependant, pour une même concentration et température, une solution préparée à partir de cristaux de la phase A ou B aura la même composition en tautomère H et H'. La cinétique de transfert du proton est supposée suffisamment rapide pour que l'équilibre soit atteint instantanément. Cette cinétique fait qu'une fois en solution, les tautomères ne peuvent pas être caractérisés, l'énergie nécessaire au transfert du proton doit donc être faible.

Les solubilités mesurées dans cette étude seront des solubilités apparentes de la phase A ou B en présence d'une quantité  $x$  de tautomère H' ou H respectivement. Le pourcentage molaire apparent qui est mesuré ( $X_{app.}$ ) est égal à (Eq. D-1) :

$$X_{app.} = \left[ \frac{n_{Irbesartan}}{n_{solvant} + n_{Irbesartan}} \right] \times 100 = \left[ \frac{(n_H + n_{H'})}{n_{total}} \right] \times 100 \quad [\text{Eq. D - 1}]$$

dans laquelle  $n_{Irbesartan}$ ,  $n_H$ ,  $n_{H'}$  et  $n_{solvant}$  sont respectivement le nombre de mole d'Irbesartan, de tautomère H, de tautomère H' et de solvant. La concentration apparente est définie par (Eq. D-2) :

$$[A]_{app.} = [H] + [H'] = \left( \frac{x}{1-x} \right) [H'] + [H'] = \left( \frac{1}{1-x} \right) [H'] \quad [\text{Eq. D - 2}]$$

avec  $x$  la fraction en tautomère H dans la solution. De la même manière, la sursaturation est aussi une sursaturation apparente et sera définie par la relation suivante :

$$\beta_{app.} = \frac{([H] + [H'])}{([H] + [H'])^*} \quad [\text{Eq. D - 3}]$$

Dans laquelle l'indice \* se réfère aux conditions à l'équilibre. Afin de poursuivre l'étude certaines hypothèses sont nécessaires, l'effet de la concentration sur l'équilibre tautomérique est supposé négligeable (solutions diluées), l'équilibre tautomérique est atteint instantanément (voir [BAU98]). Seuls la température et le milieu de cristallisation modifient l'équilibre en solution. Dans ces conditions, la valeur de la solubilité est à un facteur près la valeur réelle.

\*\*\* la dissolution de cristaux de la phase A ou de la phase B donne une solution de même composition en tautomère H et H'.

Si l'on suppose l'effet de la température sur l'équilibre tautomérique négligeable, il est possible d'appliquer la régression linéaire de van't Hoff exprimant le logarithme népérien de la concentration en fonction de l'inverse de la température. Elle renseigne sur le polymorphisme et l'idéalité des solutions. Dans le Propan-2-ol, les deux courbes de solubilité de la phase A et B sont bien ajustées par la régression linéaire de van't Hoff (Figure D - 1.b). Les phases A et B de l'Irbesartan se comportent comme des solutions idéales et les systèmes ne présentant pas de transition polymorphique.

Il est donc possible de déterminer l'enthalpie de dissolution de chacune des phases. L'enthalpie de dissolution de l'Irbesartan dans le Propan-2-ol est de  $-49,9$  kJ/mol. pour la phase A et  $-46,3$  kJ/mol. pour la phase B.

Cependant cette hypothèse sera écartée pour la suite de ce manuscrit.

## I.2 Influence du milieu de cristallisation sur la solubilité de l'Irbesartan

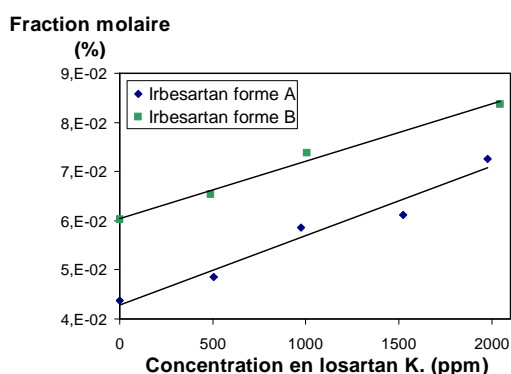
Cette partie est consacrée à l'étude de la solubilité de l'Irbesartan à  $20^{\circ}\text{C}$  dans différents média de cristallisation. Elle a pour but de quantifier la variation de la solubilité apportée par l'ajout d'une quantité définie d'additif ou de co-solvant. Pour cela les additifs utilisés sont le Losartan potassique (additif de type Tailor-made) et l'eau.

### I.2.1 Influence du Losartan®

L'influence de l'additif Tailor-made, le Losartan potassique sur la solubilité (Figure D - 2) est présentée en fonction de la quantité d'additif en ppm.

Dans ce cas, l'ajout de quelques centaines de ppm d'additif à la solution augmente la solubilité de manière significative puisque avec 500 ppm de Losartan potassique, la solubilité de la phase A de l'Irbesartan passe de 0,043 % molaire dans le Propan-2-ol à 0,048 % molaire et augmente jusqu'à 0,073 % molaire pour 2000 ppm de Losartan potassique.

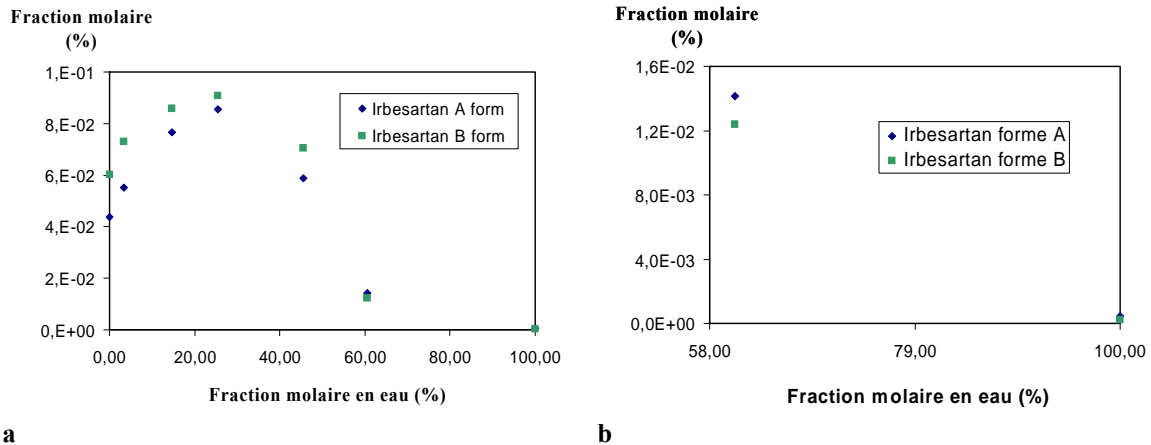
Cette évolution de la solubilité est linéaire jusqu'à 2000 ppm d'additif et le rapport des solubilités entre la phase A et la phase B n'est pas modifié de manière significative. La phase A reste la moins soluble donc la plus stable pour ce système.



**Figure D - 2 : évolution de la solubilité de l'Irbesartan en fonction de la concentration en Losartan potassique à  $20^{\circ}\text{C}$  dans le Propan-2-ol.**

### 1.2.2 Influence de l'eau

Dans le mélange Propan-2-ol/eau (Figure D - 3.a) l'évolution de la solubilité en fonction de la teneur en eau du mélange n'est pas linéaire comme cela a été observé dans le cas précédent. La solubilité de l'Irbesartan dans le mélange augmente jusqu'à un maximum aux alentours de 20% en eau dans le binaire Propan-2-ol/eau puis diminue jusqu'à atteindre un minimum de solubilité.



**a** **b**  
**Figure D - 3 : évolution de la solubilité de l'Irbesartan en fonction de la fraction molaire en eau à 20°C, a) entre 0 et 100% et b) entre 58 et 100%.**

De plus, une inversion du rapport des solubilités entre la phase A et la phase B est observée (Figure D - 3.b) aux alentours de 60% en eau dans le binaire.

La solubilité de la phase A est inférieure à celle de la phase B pour les fortes concentrations en Propan-2-ol alors que c'est le contraire pour les faibles concentrations en Propan-2-ol.

### 1.3 Cristallisation en phase vapeur

Les expériences présentées précédemment montrent que les propriétés du milieu de cristallisation ont une influence sur la solubilité mais aussi sur l'équilibre tautomérique. Suivant le solvant, la phase stable sera la phase A ou B. Quel est donc réellement l'effet du solvant sur l'équilibre et qu'en serait-il en l'absence de solvant ?

Le montage expérimental réalisé pour mesurer les enthalpies de sublimation (cellule de Knudsen) a permis d'obtenir des cristaux ayant nucléés et crû en phase gaz. Ces cristaux apparaissent en fin d'expérience lorsque la cellule est refroidie ou lors de la remise sous pression de l'enceinte.

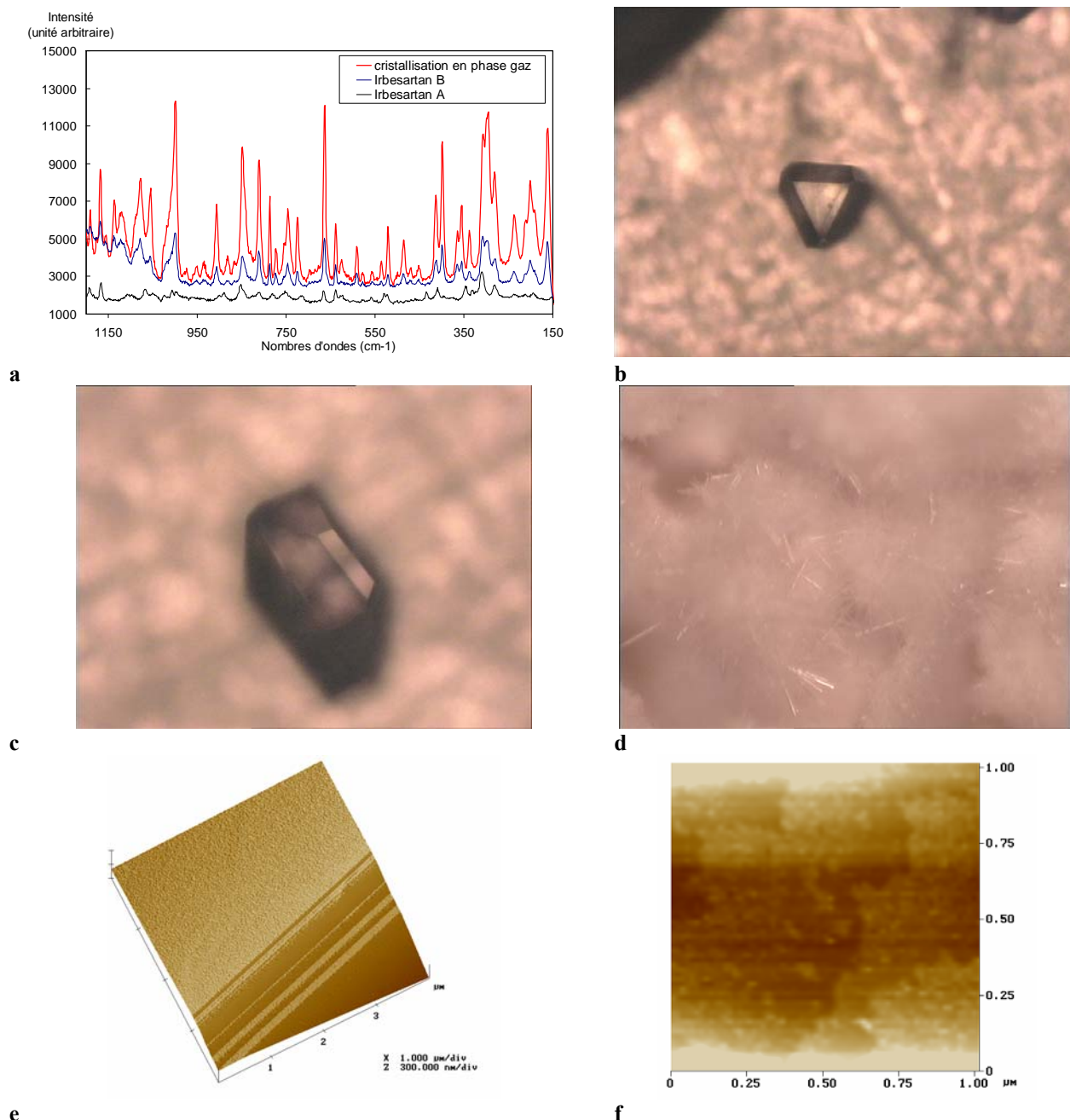
Pour réaliser la mesure de l'enthalpie de sublimation des cristaux de la phase A, préalablement broyés sont placés dans la cellule de Knudsen. Lors de l'expérience, la température est augmentée par palier de manière à éviter de se retrouver sursaturé dans l'enceinte. Cependant à l'arrêt de l'expérience, l'enceinte est refroidie puis remise sous pression, lorsque celle-ci atteint une température d'environ 50°C.

C'est lors de cette étape que la cristallisation peut avoir lieu, sans savoir toutefois si la cristallisation est provoquée par le refroidissement ou par la remise sous pression brutale de l'enceinte. Des cristaux sont présents sur les parois et au fond du réservoir.



Les cristaux au fond du réservoir sont des aiguilles caractéristiques de la phase A qui ont crû (Figure D - 4.d). Le cliché de diffraction des rayons X obtenu correspond à celui des cristaux de la phase A.

En revanche, les cristaux ayant nucléés et crû sur les parois de la cellule (Figure D - 4.b et c) ne correspondent pas à la morphologie et au faciès des cristaux d'Irbesartan phase A ou B obtenus par cristallisation en solution.



**Figure D - 4 :** a) identification des cristaux obtenus par recristallisation en phase vapeur par microscopie Raman, image en microscopie optique des cristaux d'Irbesartan phase B qui ont nucléés en phase gaz et agglomérés sur les parois de la cellule de Knudsen, en cuivre, b) la largeur de l'image correspond à 2,5 mm, c) la largeur de l'image correspond à 1 mm. Image des cristaux d'Irbesartan phase A présent dans la cellule au début de l'expérience (cristaux broyés) et qui ont crû en phase gaz (la largeur de l'image correspond à 1 mm), e) et f) observations AFM des cristaux d'Irbesartan phase B ayant crû en phase gaz.

Une identification par microscopie Raman, de plusieurs de ces cristaux montre qu'il s'agit systématiquement de cristaux de la phase B (Figure D - 4.a). L'observation par AFM de la surface de ces cristaux fait apparaître des surfaces planes (Figure D - 4.e et f) dont la rugosité RMS de surface est de 13,7 Å. Deux hauteurs de marches différentes apparaissent sur cette face, certaines d'environ 15 Å et d'autres d'environ 9 Å.

La même expérience réalisée à partir de cristaux de la phase B a conduit à la cristallisation sur les parois du réservoir de cristaux de morphologie identique. Une analyse par diffraction des rayons X, des cristaux dans le réservoir de la cellule et par microscopie Raman, des cristaux présents sur les parois montre qu'il s'agit dans les deux cas de cristaux de la phase B. Aucun cristal de la phase A n'a été observé.

## I.4 Discussions

La solubilité dans les mélanges ternaires dépend des interactions entre chaque binaires [ESP94]. L'évolution des propriétés du milieu est donc en partie dépendante des propriétés du binaire Propan-2-ol/eau. Ces propriétés évoluent en fonction du ratio entre les deux constituants et vont se traduire au niveau macroscopique par une évolution de la viscosité du fluide et de son enthalpie de mélange.

L'observation de l'enthalpie de mélange à 20°C montre que celle-ci possède deux extremums et trois points critiques. Elle augmente dans un premier temps jusqu'à 25% (le pourcentage molaire en eau équivaut au nombre de moles d'eau / moles de solution) pour atteindre 168 J.mol<sup>-1</sup> qui est le premier point critique (point 1 sur la Figure D - 5) et diminue ensuite pour atteindre son minima à -690 J.mol<sup>-1</sup> pour 90% en eau, troisième point critique (point 3 sur la Figure D - 5). Elle est positive entre 0 et 50% (deuxième point critique point 2 sur la Figure D - 5) et devient négative ensuite.

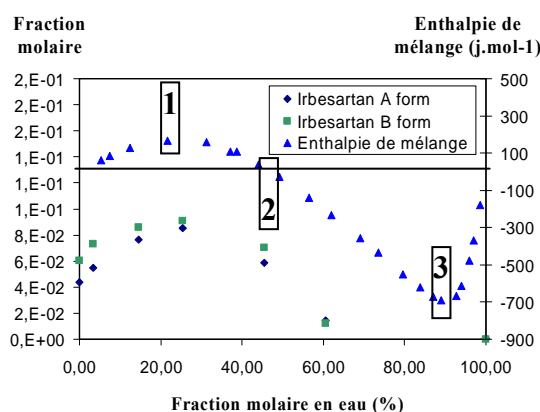
L'enthalpie de mélange résulte de deux phénomènes : d'une part la rupture des interactions intermoléculaires solvant<sup>1</sup> / solvant<sup>1</sup> (dans le cas de l'eau ceci correspond à la rupture des liaisons hydrogènes) qui contribuent à une variation positive de l'enthalpie et d'autre part à la formation de liaisons solvant<sup>1</sup> / solvant<sup>2</sup> conduisant à une variation négative de l'enthalpie.

Dans ce système, la formation de liaisons hydrogène est le phénomène prédominant. Dans le domaine où l'enthalpie de mélange est positive, le nombre de création de liaisons est inférieur au nombre de liaisons détruites. Cette zone est donc favorable au phénomène de démixtion. Pour compenser ceci, l'entropie du système augmente.

Il faut maintenant s'intéresser à l'affinité de l'Irbesartan pour chacun des deux solvants. La molécule possède des fonctions chimiques à caractère hydrophile et hydrophobe, il est donc difficile de prévoir les solvants avec lesquels elle aura le plus d'affinité cependant l'analyse cristallographique du cristal de la phase A montre que les faces les plus développées (Figure D - 9.b) possèdent en surface des groupements aliphatiques (Figure D - 11.a) et les faces les moins développées, faces terminales des aiguilles (Figure D - 11.b), des groupements hydrophiles.

Néanmoins, l'affinité d'une molécule pour un solvant est aussi donnée par la solubilité. Dans le Propan-2-ol, la solubilité de l'Irbesartan phase A est de 4,36.10<sup>-2</sup> % à 20°C alors que dans l'eau elle n'est que de 4,6.10<sup>-4</sup> %, l'affinité de la molécule pour le Propan-2-ol est donc plus importante que pour l'eau.

Dans le mélange Propan-2-ol/eau, la comparaison de la solubilité et de l'enthalpie de mélange, à 20°C, en fonction du ratio de solvants dans le binaire montre que ces grandeurs sont corrélées (Figure D - 5).



**Figure D - 5 : comparaison de la variation de la solubilité à 20°C de l'Irbesartan avec celle de l'enthalpie de mélange, en fonction de la fraction molaire en eau. Points particuliers : 1 et 3 extremum positif et négatif et 2 enthalpie de mélange nulle**

Ce sont donc les propriétés du mélange qui influencent dans ce cas la solubilité de l'Irbesartan.

Dans le cas du Losartan®, la variation de la solubilité est linéaire avec la concentration en additif, cette évolution peut être liée à l'adsorption du Losartan® potassique sur les sites d'adsorption à la surface du cristal. En s'adsorbant sur les faces du cristal, il abaisse la tension interfaciale cristal / solution. La diminution de celle-ci entraînant l'augmentation de la solubilité, cette évolution est linéaire en fonction de la quantité d'additif présent dans la solution. Jusqu'à atteindre un palier correspondant à la saturation en additif des sites d'adsorption de la surface.

Elle peut être aussi liée à un effet du pH, due à la présence de Losartan® dans la solution, dans ce cas la variation de solubilité est encore provoquée par une modification des propriétés du solvant.

Il est donc possible de distinguer deux effets influençant la solubilité d'un composé. Le premier est lié à la modification des propriétés du milieu, il permettra tout aussi bien de diminuer que d'augmenter la solubilité. Le second ne modifie pas les propriétés du milieu mais c'est l'adsorption d'additif à la surface du cristal qui en diminuant la tension interfaciale augmente la solubilité.

Dans le cadre des systèmes tautomériques, un des points essentiels est l'équilibre entre les espèces. Pour l'Irbesartan, la possibilité de cristalliser les deux tautomères indépendamment l'un de l'autre impose de connaître l'influence du média de cristallisation sur cet équilibre.

Différents cas ont été rencontrés mais nous allons tout d'abord nous intéresser à la manière dont se comporte la molécule en l'absence de solvant.

Lors des expériences de sublimation, l'obtention de cristaux d'Irbesartan de la phase B à partir de cristaux de la phase A par recristallisation en phase gaz montre que la réaction de transformation du tautomère H (tautomère correspondant au desmotope de la phase A) en tautomère H' (tautomère correspondant au desmotope de la phase B) peut avoir lieu même

sans la contribution de solvant. Il s'agit donc dans ces conditions d'un mécanisme intramoléculaire.

Une transformation de la molécule lors de sa désorption n'est pas envisagée car des cristaux de la phase A ayant crû ont été retrouvés en fin d'expérience ceci n'est possible que si les deux tautomères sont présent dans la phase gaz.

En revanche, lors de la sublimation de cristaux de la phase B, les cristaux présents sur la paroi du réservoir sont des cristaux de la phase B et aucun cristal de la phase A n'a été identifié.

Il n'est cependant pas possible de conclure de manière rigoureuse de la présence ou non en phase gaz du tautomère H à partir du tautomère H' car les temps expérimentaux (ceci étant en partie due à la configuration du montage expérimental) ne sont pas les mêmes et la cristallisation n'est pas réalisée de manière contrôlée (température, sursaturation, pression). De plus, la cristallisation s'effectue de manière hétérogène (sur la paroi) et subit donc l'influence du matériau qui pourrait provoquer une nucléation préférentielle. Cela a déjà été observé dans le cas du polymorphisme [LAK03].

Il est possible d'émettre certaines hypothèses quant à ces observations. Le système, lorsque la molécule ne subit aucune contrainte liée à son environnement direct, évolue vers le tautomère de plus basse énergie qui est le tautomère H' (correspondant au desmotope de la phase B).

Une deuxième possibilité est que la réaction de transfert du proton n'est pas possible en phase gaz. La phase A est une solution solide dans laquelle les deux tautomères sont présents, sa sublimation met dans la phase gaz les deux tautomères qui suivant la cinétique de cristallisation vont pouvoir nucléer.

En solution, l'évolution de l'équilibre tautomérique peut être évaluée par le ratio des solubilités en fonction du milieu de cristallisation.

Dans le Propan-2-ol, le ratio des solubilités entre la phase A et la phase B ne varie pas avec la température et reste inférieur à 1.

Lorsqu'un ajout d'additif, du Losartan® est effectué, ce ratio ne varie pas et la phase la moins soluble reste la phase A quelque soit la concentration en additif. Ceci va dans le sens des observations précédentes selon lesquelles il ne modifie pas les propriétés du milieu mais agit sur la tension interfaciale.

En revanche lorsque de l'eau est ajoutée au Propan-2-ol, ce ratio évolue et va même s'inverser pour une concentration en eau supérieure à 50 % molaire correspondant au deuxième point critique. Ce point est celui pour lequel le nombre de liaisons formées devient supérieur au nombre de liaisons détruites, il correspond à la zone à partir de laquelle les interactions de l'eau seront prédominantes (or la phase stable dans l'eau est la phase B). Toutefois, la polarité du solvant joue un rôle important sur la cristallisation et notamment sur le polymorphisme, il serait donc intéressant de comparer l'évolution de la polarité dans le binaire eau/Propan-2-ol.

Il apparaît une fois de plus que la nature du solvant, ses propriétés ou celles du mélange ont une forte influence sur les équilibres tautomériques. L'absence de solvant n'empêche pas la réaction mais pourrait modifier sa réversibilité imposant au système d'évoluer vers le tautomère thermodynamiquement le plus stable. En revanche, en solution la présence de solvant favorise la transformation de l'un vers l'autre suivant la nature du solvant. Une solution aura donc la même composition qu'elle soit préparée à partir de la phase A ou de la phase B.

## II. MODELISATION MOLECULAIRE

La connaissance du diagramme de phase permet généralement en contrôlant la croissance des cristaux d'obtenir des monocristaux de taille suffisante pour déterminer la position des atomes de la molécule dans le cristal. Ceci est réalisé par diffraction des rayons X, la taille de ces cristaux est importante car elle va déterminer la puissance et l'intensité nécessaire à la résolution cristalline. L'obtention de la structure du cristal ainsi que son indexation permet de connaître sa cristallographie, les interactions mises en jeu dans le système, les atomes de surfaces et de prédire la morphologie et le faciès cristallin. Ces données sont indispensables dans le cas de la recherche d'additifs de cristallisation. Elles vont permettre de sélectionner des molécules susceptibles d'interagir avec les groupements fonctionnels présents à la surface des cristaux lors de la cristallisation. Dans un premier temps, ces données nous serviront à identifier les contributions intermoléculaires du système et la cristallographie des faces du cristal afin de déterminer la morphologie et le faciès théoriques. Une approche de l'effet du solvant sur la croissance sera aussi détaillée.

### II.1 Prédiction de la morphologie et du faciès cristallin

#### II.1.1 Modélisation dans le vide

La structure cristalline de l'Irbesartan phase A a été obtenue à partir de monocristaux de forme aciculaire, de 25  $\mu\text{m}$  de large et 500  $\mu\text{m}$  de long [GAR00], par diffraction de rayon X au synchrotron de Grenoble (ESRF). Ces cristaux ont permis de déterminer l'empilement cristallin et les coordonnées relatives de chaque atome.

La structure du cristal de la phase B a été réalisée par Böcskei et coll. [BOC98]. La superposition des deux conformations (Figure D - 6.a) dans leur configuration cristalline montre dans les deux cas que le cycle tétrazole et la chaîne aliphatique se trouvent dans le même plan et présentent un angle de  $45^\circ$  avec le cycle benzénique central. La superposition des deux molécules (Figure D - 6.b) suivant ce cycle fait apparaître pour ces deux groupements fonctionnels un angle de  $90^\circ$  entre les deux conformations.

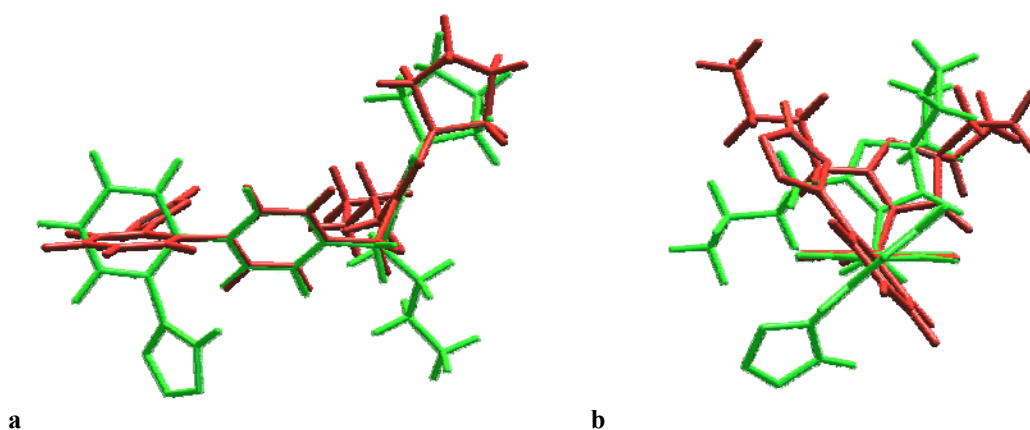


Figure D - 6 : Superposition des molécules d'Irbesartan phase A (vert) et B (rouge) suivant le cycle aromatique montrant l'alignement du cycle tétrazole et de la chaîne aliphatique et une différence de  $90^\circ$  entre ces deux groupements par rapport au cycle benzénique.

Il résulte de ces deux conformations des empilements cristallins et des cristaux de morphologie et de faciès différents.

L'Irbesartan phase B cristallise dans le système triclinique du groupe d'espace P-1, les modèles classiques BFDH et des énergies d'attachement prédisent des cristaux tabulaires de morphologie relativement isotrope malgré la liaison hydrogène [Annexe 1].

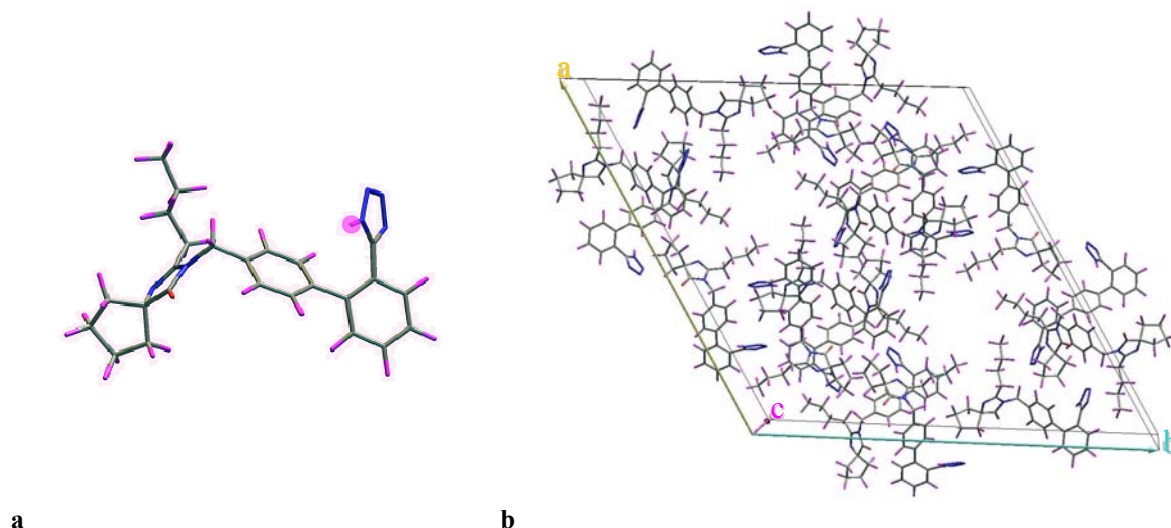
Durant cette étude la phase cristalline étudiée est la phase A, nous nous intéresserons donc uniquement à la modélisation de cette phase.

L'Irbesartan phase A (Figure D - 7.a) cristallise dans le système trigonal du groupe d'espace R-3, dont les paramètres de maille sont données dans le Tableau D - 1.

**Tableau D - 1 : paramètres de la maille cristalline de l'Irbesartan phase A, du système trigonal**

a	b	c
37,09 Å	37,09 Å	9,65 Å

L'unité asymétrique est constituée d'une molécule et la maille cristalline possède 18 molécules (Figure D - 7.b). La présence d'un axe hélicoïdal d'ordre 3 engendre suivant l'axe c, la formation de deux canaux hydrophobes d'environ 8 Å de diamètre dans lesquels sont orientés les groupements aliphatiques.

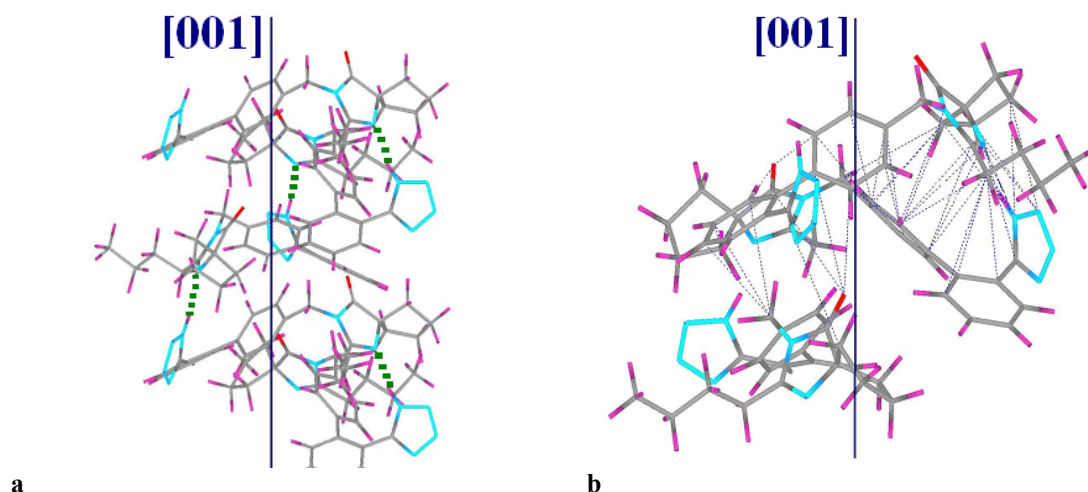


**Figure D - 7 : a) représentation tridimensionnelle de l'Irbesartan forme A obtenue par diffraction des rayons X, b) maille cristalline de l'Irbesartan forme A.**

L'observation des liaisons intermoléculaires à l'intérieur du cristal montre qu'elles se trouvent globalement orientées (Figure D - 8) suivant la direction cristallographique [001]. Ainsi la liaison hydrogène de type N-H...N représentée en pointillé sur la Figure D - 8.a, entre l'hydrogène du cycle tétrazole et l'azote  $sp^2$  suit la symétrie de l'axe hélicoïdal d'ordre 3, la distance entre les deux azotes est de 2,726 Å.

Les interactions de type van der Waals et coulombiennes, représentées en pointillé sur la Figure D - 8.b, sont beaucoup plus nombreuses et présentent le même décalage par rapport à cet axe même si la nature de ces interactions (interactions dispersives) ne permet pas de leur attribuer une direction particulière.

La direction [001] apparaît comme une direction cristallographique particulière selon laquelle la majorité de l'énergie du cristal est concentrée. Ceci montre la forte anisotropie structurale du cristal.



**Figure D - 8 : a) liaisons intermoléculaires de type Hydrogène représentées en pointillé à l'intérieur du cristal d'Irbesartan forme A, projection colinéaire à la direction [001]. b) liaisons intermoléculaires de type van der Waals et coulombienne représentées en pointillé à l'intérieur du cristal d'Irbesartan forme A, projection dans un plan parallèle à la direction [001].**

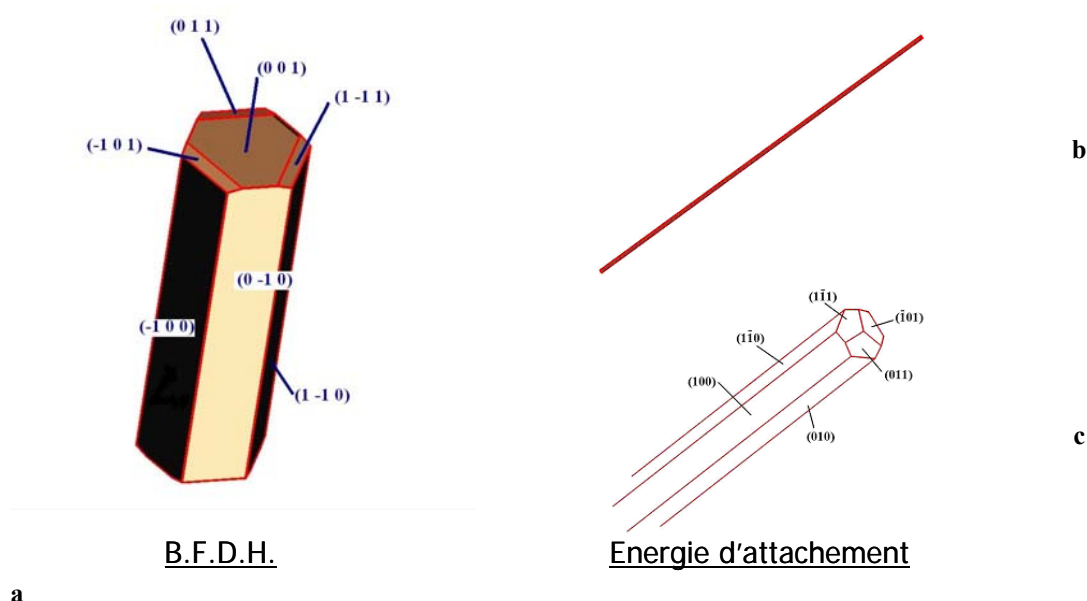
L'utilisation des modèles classiques de prédiction du faciès et de la morphologie cristalline dans le vide (B.F.D.H. et énergies d'attachement) prédisent pour l'Irbesartan phase A des cristaux à faciès aciculaire (Figure D - 9). Le cristal prédit par le modèle BFDH est une aiguille dont le rapport des importances morphologiques entre les faces terminales et les faces latérales est de 1 pour 3. Les faces latérales sont les faces de type  $(hk0)$ , c'est-à-dire  $(010)$ ,  $(100)$  et  $(1-10)$ . Les faces terminales des aiguilles étant formées par les faces  $(1-11)$ ,  $(-101)$ ,  $(011)$  et  $(001)$ .

Le modèle des énergies d'attachement prédit les mêmes faces latérales mais pour les faces terminales, la face  $(001)$  n'apparaît plus sur la morphologie du cristal. Le faciès obtenu (Figure D - 9.b et .c) est un cristal fortement anisotrope, le rapport des importances morphologiques entre les faces latérales et les faces terminales devenant de 100 pour 1 (Tableau D - 2) ce qui est supérieur de 2 ordres de grandeur à celui prédit par le modèle BFDH.

**Tableau D - 2 : valeur des distances entre plans (Å) et des énergies d'attachement (kcal/mol.) calculées pour chacune des faces de l'Irbesartan phase A**

h	k	l	Energie d'attachement	Energie de la couche	Distance interréticulaire
1	-1	0	-0,20	-56,8	32,12
0	1	0	-0,28	-56,72	32,12
1	0	0	-0,37	-56,63	32,12
1	1	0	-8,55	-48,45	18,54
0	1	1	-11,68	-45,32	9,24
0	0	1	-15,08	-41,92	9,65
1	-1	1	-15,08	-41,92	8,56
-1	0	1	-17,19	-39,81	9,24

Les deux modèles utilisés dans cette étude conduisent à la prédiction de cristaux à faciès aciculaires dont la direction cristallographique [001] correspond à l'axe d'allongement des aiguilles.



**Figure D - 9 : Morphologie et faciès des cristaux d'Irbesartan forme A, prédites par modélisation a) modèle BFDH, b) modèle des énergies d'attachement, c) agrandissement du cristal obtenu par le modèle des énergies d'attachement.**

Les modèles utilisés, tiennent uniquement compte des données structurales de l'empilement cristallin (symétrie et contributions énergétiques) et ne prennent pas en compte les conditions d'obtention de ces cristaux (sursaturation, solvant, ...). Ils représentent donc les caractéristiques internes au système cristallin et apportent des informations sur l'anisotropie des interactions et de la structure du cristal.

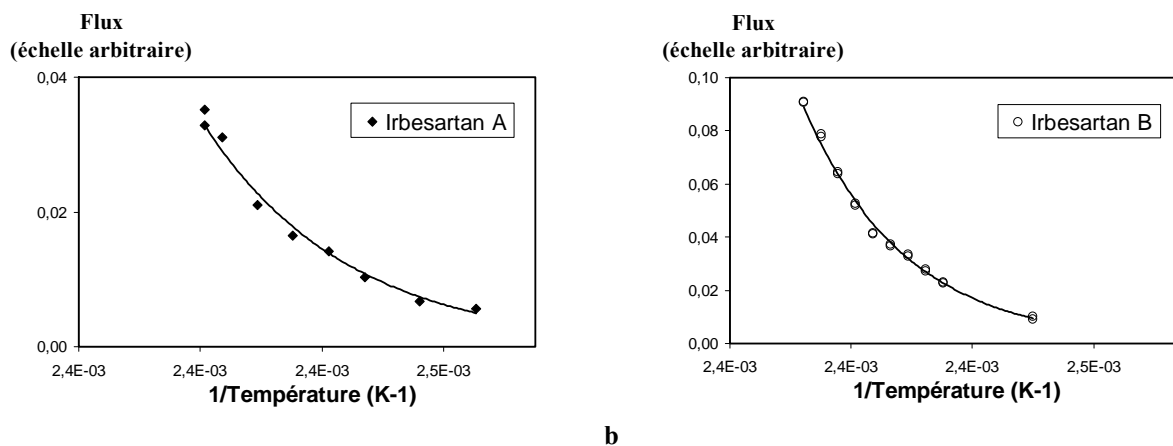
Cette partie montre donc que la forte anisotropie structurale de la phase A de l'Irbesartan conduit à la prédiction de cristaux à faciès aciculaire par le modèle BFDH. Cette anisotropie est accentuée par la quantification des énergies d'interaction par le modèle des énergies d'attachement.

### *II.1.2 Validation du champ de force*

Il est nécessaire afin de valider les énergies calculées par modélisation moléculaire, donc les paramètres du champ de force, de pouvoir comparer ces énergies données par le modèle aux énergies réelles du cristal. Comme il a été vu dans la partie B-II.3 sur les rappels bibliographiques, les paramètres des champs de force empiriques sont donnés pour des familles de composé. Il n'existe pas à l'heure actuelle de champ de force empirique "universel" valable pour tous les types de molécules. Afin de valider les énergies calculées à l'aide du champ de force, il est nécessaire de confronter les valeurs calculées aux données mesurées expérimentalement. Cette comparaison est possible par l'intermédiaire de l'énergie du cristal.



Lors du calcul de l'énergie du cristal par modélisation un paramètre important à prendre en compte correspond aux interactions longues distances. Le modèle utilisé ne permet pas de construire un cristal infini, ceci implique de déterminer le rayon de coupure (rayon de Cutoff) au delà duquel l'augmentation de la taille du cristal n'influence plus son énergie interne. Pour l'Irbesartan phase A, le rayon de coupure a été évalué à 29 Å. L'énergie du cristal calculée par GenMol® est de -57 kcal/mol pour la phase A et -72,3 kcal/mol pour la phase B.



**Figure D - 10 : flux obtenue lors de la sublimation de cristaux d'Irbesartan en fonction de l'inverse de la température en Kelvin a) pour la phase A, b) pour la phase B. Les courbes sont des ajustements exponentiels.**

Parmi les différentes techniques présentées dans le chapitre B permettant de mesurer l'énergie du cristal, seule la technique dite "indirecte" de mesure des pressions de vapeur saturante est envisageable dans le cas du système étudié.

Une méthode de mesure directe par calorimétrie n'est pas possible avec l'Irbesartan car lors de la sublimation, l'énergie mesurée sera la somme de la chaleur de sublimation et de l'énergie de réaction liée au transfert du proton. Etant donné la cinétique d'équilibre de cette réaction en solution, les énergies mises en jeu sont supposées faibles mais la bibliographie et les résultats obtenus expérimentalement suggèrent que la réaction est fortement facilitée par la présence du solvant. De plus l'obtention de cristaux de la phase B lors du refroidissement d'une phase vapeur générée par sublimation de la phase A montre que la transformation du tautomère A en tautomère B se fait même en l'absence de solvant.

Seules les méthodes dites "indirectes" peuvent alors être utilisées. Une mesure par analyse DSC montre (Annexes C-1 et C-2), à pression atmosphérique, une dégradation de la molécule juste après sa fusion au dessus de 190°C. Il est donc impossible de mesurer l'enthalpie de vaporisation de la molécule donc de déterminer, par l'intermédiaire d'un cycle de Born Haber (Enthalpie de sublimation = Enthalpie de fusion + Enthalpie de vaporisation), l'enthalpie de sublimation.

La seule méthode expérimentale qui peut être utilisée est donc par la méthode "indirecte" de mesure des pressions de vapeur saturante.

Le montage expérimental réalisé pour cette étude est décrit dans la partie (C.II.3) et a permis de mesurer les enthalpies de sublimation de l'Irbesartan des phases A et B.

Pour des conditions de pression de l'ordre de  $10^{-7}$  torr, la dégradation de la molécule se produit à une température inférieure qui se situe aux alentours de 150°C pour la phase A. Il résulte de cette dégradation un produit non caractérisé mais qui se présente sous la forme d'un solide vitreux de couleur brune.

Le domaine d'étude a donc été limité à des températures comprises entre 130 et 148°C. Dans ces conditions expérimentales (Figure D - 10), l'enthalpie de sublimation, déterminée à partir de la relation entre le flux de matière et la température Eq. B-78, (Tableau D - 1) pour la phase A est de 47,1 kcal/mol et la phase B est de 60,8 kcal/mol pour une précision de mesure estimée à  $\pm 5$  kcal/mol.

La relation Eq. B-59 permet de relier l'enthalpie de sublimation à l'énergie du cristal, les valeurs obtenues sont de -53,0 kcal/mol pour la phase A et de -66,8 kcal/mol pour la phase B.

La différence entre les valeurs mesurées et celles calculées est d'environ de 8%. Dans les deux cas les énergies calculées par GenMol® et donc les paramètres du champ de force, sont en accord avec l'énergie du cristal mesurée expérimentalement.

**Tableau D - 1 : comparaison des enthalpies de sublimation mesurées expérimentalement par effusion dans une cellule de Knudsen et énergie du cristal calculée par GenMol® pour l'Irbesartan**

Molécule	Enthalpies de sublimation	Energie du cristal (mesurée)	Energie du cristal (calculée)	Différence (%)
Irbesartan phase A	47,1 kcal/mol.	-53,0 kcal/mol.	-57,0 kcal/mol.	7
Irbesartan phase B	60,8 kcal/mol.	-66,8 kcal/mol.	-72,3 kcal/mol.	8

Les données thermodynamiques obtenues par DSC montrent que la température et l'enthalpie de fusion de la phase B sont supérieures à celles de la phase A indiquant que les cristaux de la phase B possèdent une énergie interne plus élevée que ceux de la phase A. Les énergies de cristal, calculées par modélisation et mesurées par sublimation sont cohérentes avec ces résultats.

De plus, ce résultat permet de montrer que les énergies calculées par le GenMol® en utilisant son champ de force sont cohérentes avec l'énergie du cristal qui a été mesurée par sublimation. Il constitue une validation des paramètres empiriques du champ de force et donc de la valeur des énergies calculées.

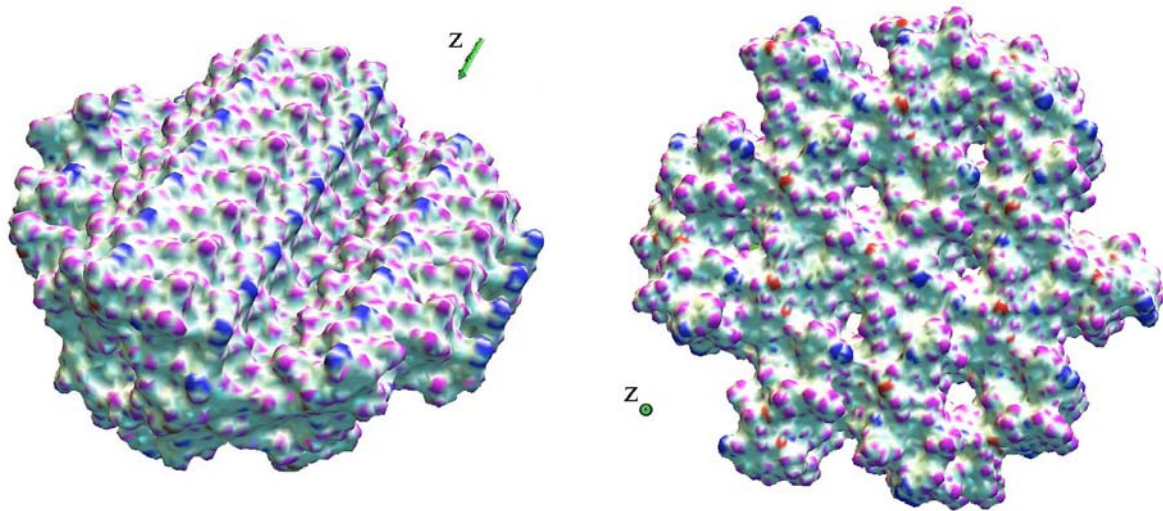
### *II.1.3 Effet du solvant sur la croissance des faces*

Cette partie a pour but d'évaluer l'influence du solvant de cristallisation sur la croissance du cristal. A la vue des résultats précédents, les faces du cristal étudiées sont celles prédites par le modèle des énergies d'attachement. L'adsorption d'une molécule de solvant va donc être réalisée sur les différentes faces du cristal. Il n'est cependant pas nécessaire de faire cette étude sur toutes les faces du cristal en raison de la symétrie de l'empilement cristallin, certaines faces auront la même cristalochimie de surface.

La modélisation des surfaces du cristal par le modèle des surfaces de Connolly fait apparaître seulement deux types de face ayant une cristalochimie différente.

Les faces latérales de l'aiguille (Figure D - 11.a) correspondant aux faces (010), (-110) et (100) qui font apparaître en surface, les azotes du cycle tétrazole, orientées colinéairement à l'axe z ainsi que les chaînes aliphatiques orientées en direction du centre du canal et perpendiculairement à l'axe z. Les plans cristallographiques coupent le canal hydrophobe en son milieu ce qui se traduit par un caractère majoritairement hydrophobe de ces faces.

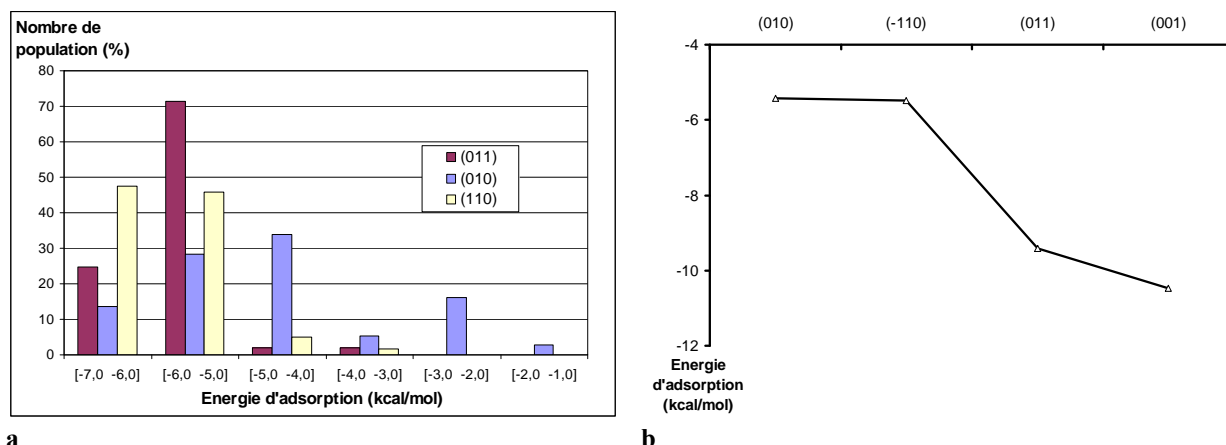
Le deuxième type de surface correspond aux faces terminales (Figure D - 11.b) de l'aiguille (011), (-101) et (1-11) qui sont constituées par le cycle tétrazole orienté perpendiculairement à la face et dont la symétrie d'ordre  $-3$  fait apparaître alternativement les azotes accepteurs de la liaison hydrogène ou les hydrogènes de cette même liaison. Elles sont aussi formées par les oxygènes du groupement amide. Le caractère chimique de ces faces est donc majoritairement hydrophile et les groupements chimiques sont susceptibles de former des liaisons hydrogènes.



**a** **b**  
**Figure D - 11 : Modélisation de la surface de Connolly a) des faces latérales (010), (-110) ou (100), b) des faces terminales (011), (-101) ou (1-11) des cristaux en aiguilles données par le modèle des énergies d'attachement**

A partir de ces observations, des faces correspondant aux faces terminales et latérales ont été sélectionnées. Une molécule de solvant a alors été adsorbée sur ces faces, pour cela deux modules de "docking" ont été utilisés. Le premier calcule l'énergie d'interaction de la molécule avec la surface en fonction de sa position alors que le second recherche uniquement la solution la plus énergétique sans tenir compte de sa position, les résultats obtenus avec ces deux modules divergent.

Les énergies obtenues avec le premier module sont classées par tranche énergétique sur la Figure D - 12.a, en fonction de la position de la molécule sur la face (position spatiale).



**Figure D - 12 : Adsorption d'une molécule de solvant (Propan-2-ol) sur des faces terminales et des faces latérales du cristal théorique a) premier module de "Docking", les énergies d'adsorption sont réparties par classe énergétique, b) second module de "Docking" énergie d'adsorption sur le site le plus énergétique de la face considérée, les énergies calculées sont des approximations et ne correspondent pas aux valeurs exactes calculées par le champ de force).**

Les résultats montrent que les énergies d'interaction entre le solvant et les faces du cristal sont comprises entre  $-3,0$  et  $-7,0$  kcal/mol. pour la face terminale étudiée comme pour les faces latérales. L'énergie d'interaction maximale entre le solvant et le cristal est de l'ordre de  $-6,5$  kcal/mol. Pour les trois types de face, la majorité des valeurs se concentrent dans la classe d'énergie comprise entre  $-6,0$  et  $-5,0$  kcal/mol. Pour les faces (011) (face terminale) et (110) (face latérale) les valeurs d'énergies sont principalement réparties dans deux classes  $[-7,0; -6,0]$  et  $[-6,0; -5,0]$  kcal/mol., seule la répartition du pourcentage du nombre de population par niveau d'énergie diffère légèrement d'une face à l'autre.

Ces résultats semblent montrer que le solvant n'a pas d'affinité particulière pour une des faces étudiées.

Le deuxième module de "docking" (Figure D - 12.b) calcule une interaction de  $-5,4$  kcal/mol., pour les faces latérales et une valeur de  $-9,4$  kcal/mol., pour les faces terminales, comme étant les solutions les plus énergétiques. La différence énergétique entre les interactions avec les faces terminales et les faces latérales est de 4 kcal/mol. Elle correspond à l'énergie d'une liaison hydrogène. La solution obtenue montre que le solvant forme une liaison hydrogène avec l'oxygène de la fonction amide.

Pour ce module, le solvant a une affinité plus grande pour les faces terminales que pour les faces latérales.

Il faut noter toutefois que ces deux résultats sont contradictoires et bien que le second module donne une solution cohérente, elle est en désaccord avec le résultat obtenus expérimentalement.

### II.1.4 Comparaison des résultats de modélisation et expérimentaux

Les cristaux obtenus expérimentalement se présentent sous forme d'aiguilles d'une dizaine de microns de large et d'une longueur pouvant dépasser le centimètre. L'importance morphologique des faces terminales par rapport aux faces latérales est du même ordre de grandeur que celui obtenu pour le modèle des énergies d'attachement (Figure D - 13.a et .c) et peut être estimé à 1 pour 100.

L'indexation à l'aide d'un goniomètre n'est pas réalisable pour des cristaux de cette taille (largeur de 10  $\mu\text{m}$ ), seule une comparaison visuelle des cristaux a été possible. L'observation des aiguilles au MEB (Figure D - 13.b) et l'agrandissement du cristal modélisé (Figure D - 13.d) montre une grande similarité des morphologies obtenues.

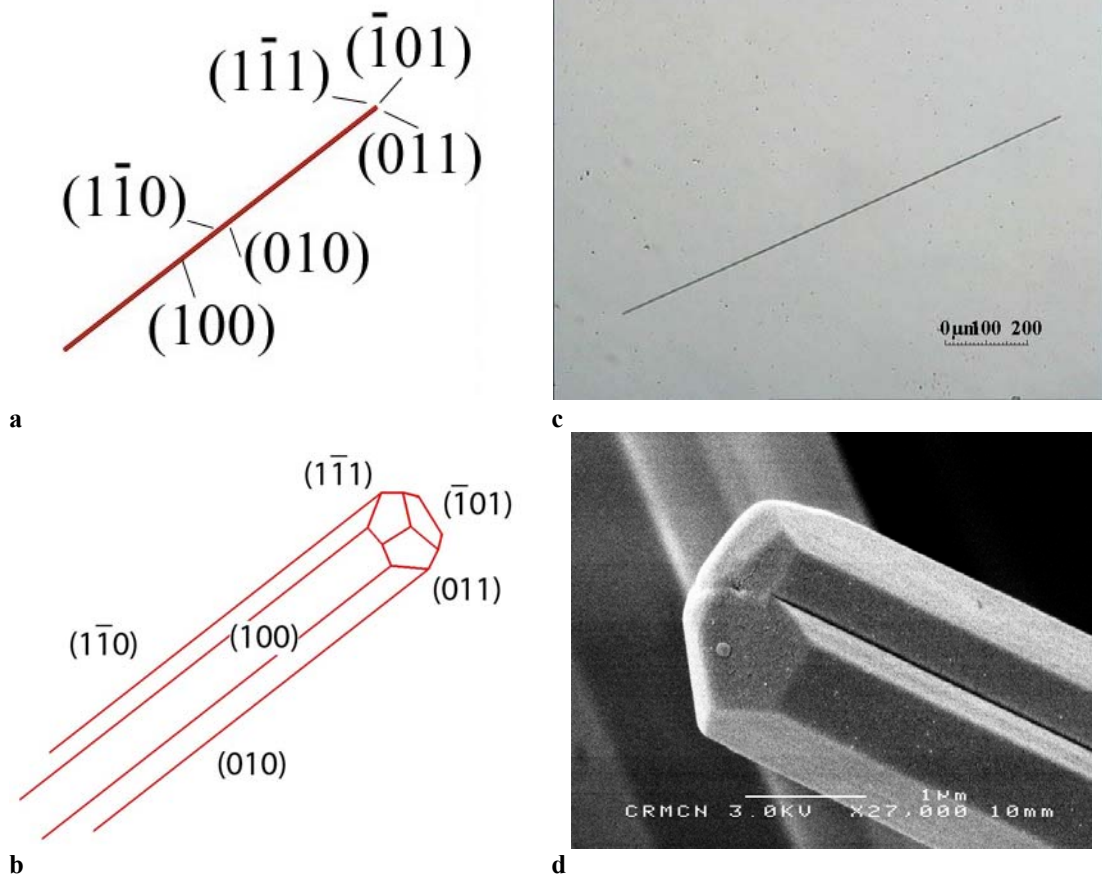


Figure D - 13 : comparaison entre a) et b) le cristal prédit par le modèle des énergies d'attachement et les cristaux c) et d) obtenus expérimentalement

## II.2 Discussions

Le système cristallin étudié présente une forte anisotropie structurale qui est due à la symétrie du groupe d'espace du cristal mais aussi aux contributions intermoléculaires qui sont orientées dans leur ensemble dans une seule direction, selon l'axe z. Ceci conduit à la prédiction, par les modèles classiques BFDH et Eatt, de cristaux à faciès aciculaire dont le rapport des importances morphologiques entre les faces latérales et les faces terminales est de 100 pour 1.

Ce faciès présente une bonne corrélation avec celui des cristaux obtenus expérimentalement dans le Propan-2-ol, même si l'indexation des cristaux expérimentaux n'a pu être réalisé en raison de leur petite taille.

L'étude de l'adsorption du solvant sur les faces latérales et les faces terminales ne montre aucune différence d'énergie d'adsorption lorsque l'on utilise le premier module de "docking". Ceci peut être dû au fait que dans ce module l'algorithme de minimisation n'arrive pas à franchir les minima locaux et donc s'arrête à une solution moins énergétique. Cependant la valeur de l'énergie d'interaction en fonction de la position de la molécule adsorbée donne des informations importantes sur la distribution des interactions. Le deuxième module utilisé donne un résultat intéressant sur cette énergie d'interaction. En effet, une différence d'énergie d'interaction entre les faces latérales et les faces terminales est calculée. La différence énergétique obtenue est d'environ 4 kcal/mol ce qui correspond à l'énergie d'une liaison hydrogène. Dans ce cas la solution trouvée correspond à ce qui est attendue qualitativement c'est-à-dire la possibilité de former une liaison Hydrogène avec l'oxygène de la fonction amide de la molécule d'Irbesartan.

Les résultats du second module montrent que le solvant crée une interaction plus énergétique avec les faces terminales qu'avec les faces latérales. Cette interaction se fait avec le groupement amide, il existe donc deux sites d'adsorption par maille mais qui ne rentrent pas en compétition avec la liaison Hydrogène des molécules d'Irbesartan qui se forme avec un autre groupement.

De plus, dans le cas du premier module de "Docking", la totalité de la surface est prise en compte, elle représente donc la répartition des interactions. Dans le cas d'un solvant celui-ci est en contact avec toute la surface du cristal, il faut donc tenir compte de la totalité des interactions. Le premier module, la totalité des interactions ne donne pas d'adsorption préférentielle sur un type particulier de face, 90% des interactions sont comprises entre -5,0 et -7,0 kCal/mol.

L'adsorption du solvant sur les sites préférentiels n'est pas suffisant pour ralentir la vitesse de croissance des faces terminales et modifier le faciès cristallin de l'Irbesartan, le faciès des cristaux obtenus présente toujours une forte anisotropie. Ceci confirme que dans notre cas, le faciès cristallin est contrôlé par les propriétés intrinsèques du cristal.

### III. MECANISMES DE CRISTALLISATION DES CRISTAUX ACICULAIRES

La cristallisation des cristaux aciculaire a été très peu étudiée dans la littérature et notamment leurs mécanismes de croissance. La caractéristique principale de ce type de cristaux est l'absence de face à croissance lente dans une direction, soit pour des raisons cristallographiques, il n'y a pas de faces à croissance lente (faces de type F) dans la direction des aiguilles, soit parce qu'elles croissent relativement rapidement par rapport aux faces latérales. H. M. Cuppen et coll. [CUP04] ont montré par calcul numérique que dans le cas de la phase I-A de l'aspartame, les faces latérales possèdent une forte barrière énergétique de nucléation bidimensionnelle par rapport aux faces terminales. Les travaux réalisés récemment par E. Verdurand et coll. [VER04] ont mis en évidence dans leur système, la présence d'un mécanisme de nucléation secondaire activé qui produit des cristaux formés de faisceaux d'aiguilles "agglomérées" selon une direction préférentielle.

Dans cette partie afin de comprendre les mécanismes de cristallisation de ces systèmes aciculaires, nous avons étudié l'étape de nucléation et de croissance de l'Irbesartan phase A. Le but de cette étude est donc d'essayer de comprendre quelles peuvent être les conséquences au niveau de la cristallisation de cette forte anisotropie structurale.

#### III.1 Nucléation

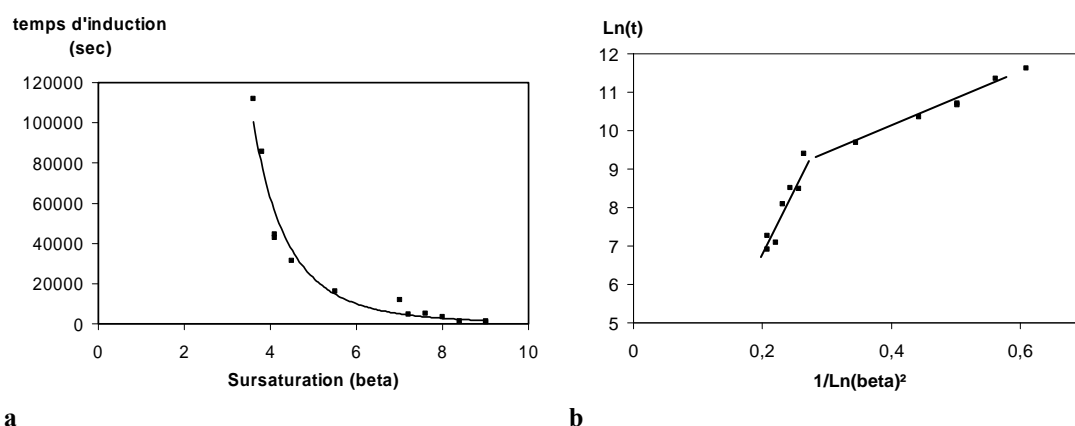
Dans un premier temps, nous nous sommes attachés à déterminer les différents domaines de la nucléation primaire et à mesurer les paramètres caractéristiques. Pour cela la mesure des temps de latence, des fréquences de nucléation et des limites de zones métastables ont été déterminées.

L'évolution du temps d'induction de l'Irbesartan dans le Propan-2-ol est présenté sur la Figure D - 14.a, en fonction de la sursaturation pour une température de cristallisation de 20°C.

L'augmentation de la sursaturation entraîne une diminution brutale du temps d'induction, il apparaît un domaine de sursaturation pour une température de cristallisation donnée qui est délimité par une sursaturation  $\beta^*$  en dessous de laquelle les temps d'induction sont très longs et au dessus de laquelle les temps d'induction deviennent rapidement très faibles. Dans les conditions opératoires utilisées la sursaturation  $\beta^*$  peut être évaluée à 3. Cette sursaturation délimitera la zone métastable de nucléation primaire.

Pour interpréter, les résultats obtenus il est nécessaire de remonter aux équations classiques de la nucléation [Eq. C - 2]. Ainsi en traçant le logarithme népérien des temps d'induction en seconde en fonction du logarithme népérien de la sursaturation à la puissance moins deux, les différents domaines de nucléation peuvent être délimités. En effet, la courbe se présente sous la forme d'une droite faisant apparaître une ou plusieurs ruptures de pente et dont chaque pente est caractéristique des différents mécanismes de nucléation primaire. La droite dont la pente est la plus grande, pour les fortes sursaturations, correspond à la nucléation primaire homogène et servira à déterminer la valeur de l'énergie interfaciale du germe. Le second domaine correspond à la nucléation primaire hétérogène.

Dans ces conditions, l'Irbesartan présente seulement deux domaines de nucléation primaire, la nucléation primaire homogène étant observée pour des sursaturations supérieures à 7,2 et la nucléation primaire hétérogène pour des sursaturations comprises entre 3,6 et 7,2.

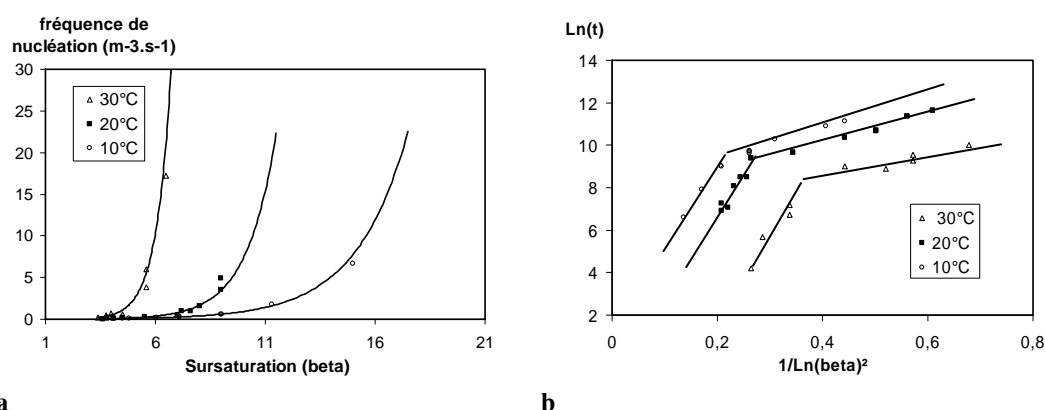


**Figure D - 14, a) évolution du temps d'induction (sec.) en fonction de la sursaturation à 20°C dans le Propan-2-ol, b) évolution du logarithme népérien du temps d'induction (seconde) en fonction du logarithme népérien de la sursaturation à la puissance -2, à 20°C dans le Propan-2-ol et à une vitesse d'agitation de 300tr/min.**

L'utilisation de l'équation [Eq. C - 4] donne pour le germe, une tension interfaciale d'une valeur de 9,8 mJ/m² et pour le facteur d'efficacité de mouillage [Eq. B - 25], une valeur de 0,176.

Les mêmes mesures ont été réalisées à des températures de 10 et 30°C (Figure D - 15.b). Les variations observées sont identiques, la présence de deux domaines de nucléation primaire, homogène à forte sursaturation et hétérogène à faible sursaturation. La limite de la zone métastable de nucléation primaire homogène, apparaît donc pour des sursaturations supérieures à 4,3; 3,6 et 2,5 pour les températures de cristallisation respectives de 10; 20 et 30°C.

Le tableau (Tableau D - 3) résume ces principales données.

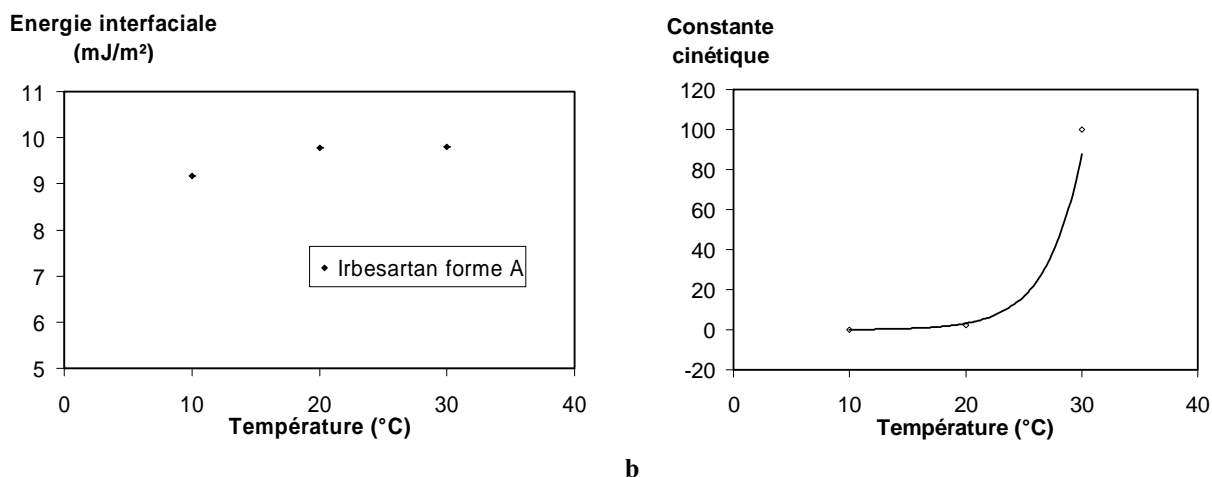


**Figure D - 15, a) fréquences de nucléation primaire en fonction de la sursaturation, à 10, 20 et 30°C dans le Propan-2-ol et à une vitesse d'agitation de 300tr/min. b) évolution du logarithme népérien du temps d'induction (secondes) en fonction du logarithme népérien de la sursaturation à la puissance -2, à 10, 20 et 30°C dans le Propan-2-ol et à une vitesse d'agitation de 300tr/min.**



A partir des temps d'induction, il est possible de calculer les fréquences de nucléation, la Figure D - 15.a, montre le nombre de nucléi formés par unité de volume et du temps dans le cristallisoir pour une sursaturation et une température de cristallisation fixées.

L'augmentation de la température entraîne une augmentation des fréquences de nucléation ainsi, la nucléation est plus facile à haute température. Cependant, les tensions interfaciales obtenues à partir des données de la Figure D - 15.b, sont de 9,2; 9,8 et 9,8 mJ/m<sup>2</sup> (à ±1 mJ/m<sup>2</sup>) pour respectivement 10, 20 et 30°C. La tension interfaciale (Figure D - 16.a) ne varie donc pas de manière significative dans ce domaine de température.



a b  
Figure D - 16, a) tensions interfaciales obtenues expérimentalement en fonction de la température, b) évolution du facteur pré-exponentiel en fonction de la température de cristallisation

La variation des fréquences de nucléation va donc s'expliquer par l'évolution du facteur pré-exponentiel dont les valeurs sont de 0,128; 2,43 et 100,0 m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup> pour respectivement 10, 20 et 30°C. Cela signifie que l'augmentation des fréquences de nucléation avec la température est principalement due au facteur pré-exponentiel ( $K_0$ ).

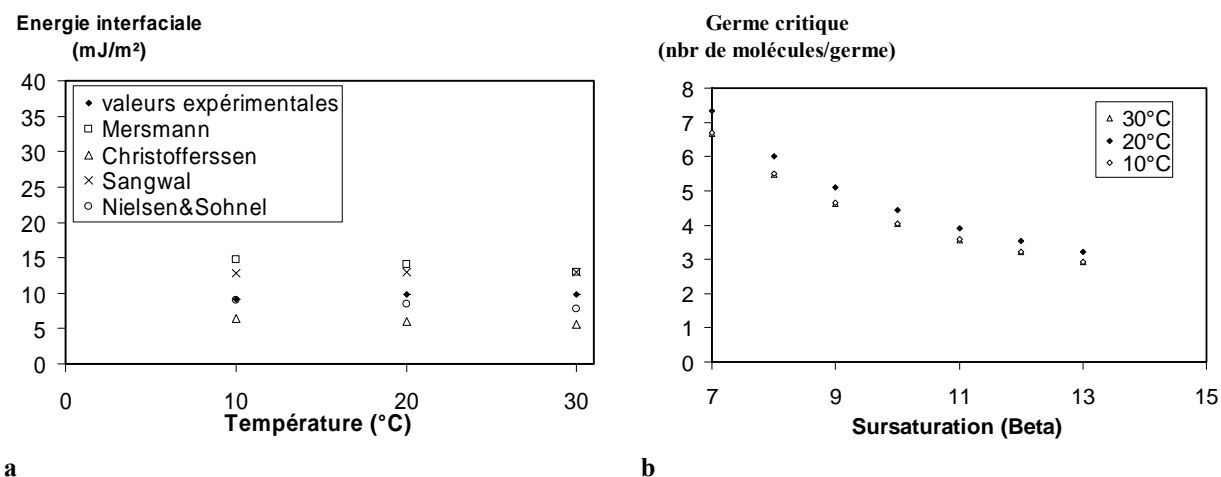
Dans le domaine de nucléation primaire hétérogène, les germes prennent naissance sur un support, l'Eq. B - 26 permet de déterminer l'angle formé entre le nucléi et le support, dépendant de l'énergie d'adsorption du germe sur le support.

Dans notre cas, seul le terme d'efficacité de mouillage sera utilisé car il n'est pas possible (sans des expériences complémentaires) de savoir si les nucléi se forment sur une ou plusieurs surfaces ainsi que la surface en question, seul le facteur d'efficacité de mouillage peut être commenté.

Tableau D - 3 : facteur d'efficacité de mouillage du germe tridimensionnel de nucléation primaire hétérogène et limite des zones métastables de nucléation primaire de l'Irbesartan forme A dans le Propan-2-ol

Température (°C)	facteur f	LZMNPHet (beta)	LZMNPHomo (beta)
30	0,138	2,5	6
20	0,176	3,6	7,2
10	0,233	4,3	9

Le facteur d'efficacité de mouillage ( $f'$ ) du germe diminue avec la température (Tableau D - 3). Lorsque le facteur d'efficacité de mouillage tend vers 1, le mouillage devient moins efficace. Ainsi, le mouillage du germe est plus efficace lorsque la température augmente, l'adsorption du germe est facilitée à forte température et donc la nucléation hétérogène également.



**a** **b**  
**Figure D - 17, a) comparaison entre les tensions interfaciales obtenues expérimentalement et avec les modèles de Mersmann, Nielsen et Sohnel, Christofferssen et Sangwal en fonction de la température, b) évolution du nombre de molécule dans le germe critique en fonction de la sursaturation dans le domaine de nucléation primaire homogène à 10, 20 et 30°C.**

La taille du germe critique en fonction de la température ne varie pas, en revanche le nombre de molécules dans le germe critique (Figure D - 17.b) passe de 7 pour une sursaturation de 7 et diminue jusqu'à 3 pour une sursaturation de 13.

Les valeurs des énergies interfaciales ont été comparées (Figure D - 17.a) aux modèles existants de Nielsen et Sohnel [NIE71], Sangwal [SAN89], Mersmann [MER90] et Christofferssen [CHR91]. Les résultats obtenus montrent que les modèles donnent des valeurs de la tension interfaciale du même ordre de grandeur que celles mesurées expérimentalement. De plus, dans notre cas le modèle de Nielsen et Sohnel donne la meilleure correspondance avec les résultats expérimentaux pour un facteur  $n'$  égal à 4 ( $n'$  étant le nombre de molécules de solvant remplacées par des proches voisins dans le germe).

## III.2 Croissance

Dans le cas des solutions non agitées, la croissance est généralement contrôlée par la diffusion volumique des unités de croissance de la solution vers la surface du cristal. La mesure des cinétiques de croissance n'apporte alors aucune information sur l'intégration des unités de croissance à la surface des cristaux. Dans le cas de la croissance de l'Irbesartan les vitesses mesurées expérimentalement en milieu stagnant dans le Propan-2-ol et à température constante montrent une évolution non linéaire de la vitesse en fonction de la sursaturation. Le facteur limitant la croissance des faces terminales n'est donc pas la diffusion volumique mais bien l'intégration des unités de croissance dans les crans.

L'hypothèse de départ de notre expérience est qu'il n'y a dans la solution qu'un seul cristal, la sursaturation au cours du temps dans la solution est donc constante étant donnée le volume de la solution par rapport à la taille du cristal. Ceci est vérifié par l'évolution de la vitesse de croissance qui reste constante à partir du moment où la sursaturation est établie et jusqu'à la fin de l'expérience. La deuxième hypothèse concerne la mesure, le cristal du fait de sa taille et de sa géométrie est supposé formé par deux faces terminales et deux faces latérales, ce qui revient à observer la croissance d'un rectangle. De plus, la croissance a été considérée comme étant égale dans les deux sens de l'aiguille, en raison de la symétrie du cristal faisant apparaître l'équivalence des faces terminales (montré dans la partie sur la modélisation moléculaire par la cristalochimie des atomes de surface).

L'étude de la croissance des cristaux d'Irbesartan phase A dans le Propan-2-ol, par microscopie optique, a montré qu'aucune croissance mesurable, dans le sens de la largeur des aiguilles n'est observée dans tous les domaines de sursaturation [1 à 6] et de température [15 à 39°C] étudiés. La nucléation secondaire est apparue avant que la sursaturation critique nécessaire pour la croissance de ces faces latérales n'ait été atteinte. Cela signifie donc que la sursaturation limite de nucléation secondaire est inférieure à la sursaturation critique de croissance des faces latérales. Ceci nous confortant dans l'hypothèse d'un mécanisme de croissance activé pour les faces latérales.

Les vitesses de croissance présentées (Figure D - 18.a et .b) sont donc les vitesses d'allongement des aiguilles.

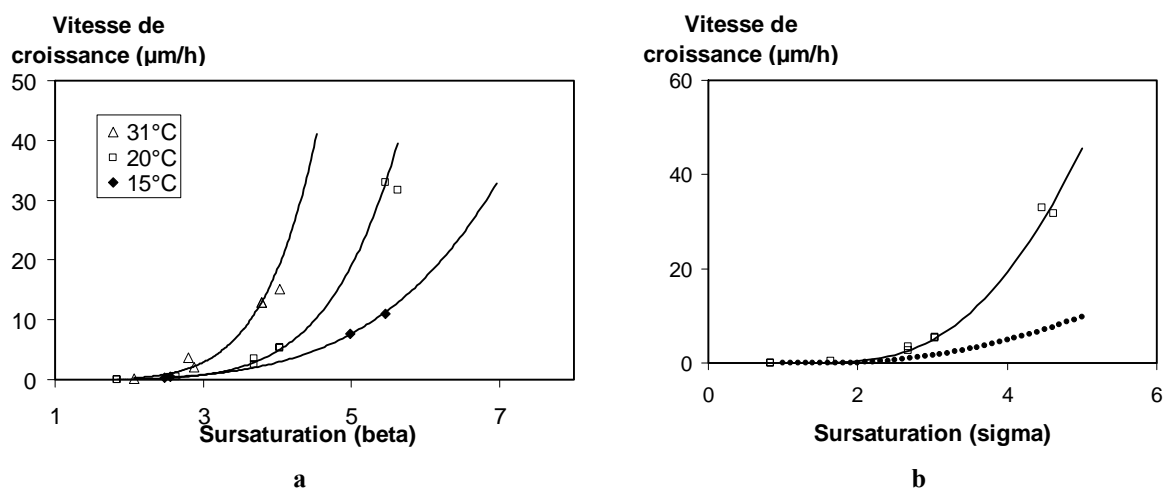


Figure D - 18, a) vitesse de croissance des faces terminales en fonction de la sursaturation ( $\beta$ ) pour des températures de 15, 20 et 31°C, b) test de croissance pour une croissance de type spirale (modèle BCF modifié [CAB58] limitée par la diffusion de surface) courbe en pointillé et modèle par germination bidimensionnelle (modèle Birth and Spread) courbe en ligne pleine pour la croissance à 20°C.

Chaque vitesse est mesurée en isotherme ce qui permet de reporter les vitesses de croissance en fonction de la sursaturation pour trois températures de cristallisation (Figure D - 18.a) 15, 20 et 31°C. Ces mesures montrent pour chacune de ces températures, une zone dans laquelle il n'y a pas de croissance des faces terminales. Il existe donc une sursaturation critique, dont la valeur varie en fonction de la température de cristallisation, nécessaire afin de démarrer la croissance des faces terminales. Ainsi, la sursaturation critique est évaluée à 1,5; 1,8 et 1,9 pour respectivement 31, 20 et 15°C. Cette sursaturation critique peut être attribuée à deux phénomènes, le premier est une croissance des faces par un mécanisme de germination bidimensionnelle (qui est un mécanisme activé) et le second est un mécanisme de type spirale dont la croissance est bloquée par l'adsorption d'une impureté sur les faces terminales (Cabrera et Vermilya). L'impureté pourrait être dans ce cas le tautomère de la phase B, présent dans la solution.

Enfin, pour les fortes sursaturations, la variation des vitesses de croissance des faces terminales ne devient pas linéaire, même si les vitesses de croissance sont élevées (35  $\mu\text{m/h}$ ). Là encore, la nucléation secondaire s'est produite avant que la croissance ne soit limitée par la diffusion au sein du volume.

Pour déterminer lequel des deux mécanismes de croissance intervient, il faut s'intéresser à l'évolution des vitesses de croissance en fonction de la sursaturation ( $\sigma$ ). La Figure D - 18.b montre que le modèle BCF ou de Cabrera et Vermilya [CAB58] en ( $\sigma$ -X) ne permet pas de prédire l'évolution des vitesses de croissance. Il faudrait imposer dans l'équation BCF du mécanisme de croissance par spirale en ( $\sigma$ -X) une variation à la puissance 4 au lieu de 2, pour qu'il y ait correspondance entre les points expérimentaux et le modèle. En revanche le modèle par germination bidimensionnelle Birth and Spread montre une bonne corrélation avec les résultats expérimentaux.

Tout semble donc indiquer que les faces terminales croissent par un mécanisme de germination bidimensionnelle.

A partir de l'équation du modèle Birth and Spread [Eq. B-32], décrivant la vitesse de croissance de la face, les énergies libres interfaciales moyennes de la marche (Tableau D - 4) ont été calculées. Les valeurs de ces énergies peuvent être interprétées en J/m (croissance d'une marche mono-moléculaire) ou J/m<sup>2</sup> (croissance d'une marche bi-moléculaire ou croissance de plusieurs marches) suivant la hauteur de la marche considérée. En l'absence d'observation directe de la croissance de ces marches\*\*\*\*, il n'est pas possible de déterminer l'unité exacte. Cependant étant donné le système cristallin et les observations réalisées sur la croissance des cristaux, il est cependant probable que la hauteur de la marche ne soit pas mono-moléculaire.

\*\*\*\* les observations par AFM, voir paragraphe D.V.3.1.a, n'ont pas permis de lever cette ambiguïté.

**Tableau D - 4 : énergie libre interfaciale de marche donnée par le modèle de croissance Birth and Spread pour différentes températures de cristallisation (J/m ou J/m<sup>2</sup>) pour une hauteur de marche égale à 32 Å.**

Birth & spread	Energie libre interfaciale de marche	T (°C)
1,42E+06	<b>8,20E-03</b> Joules/m <sup>2</sup>	31
	<b>8,2</b> mJ/m <sup>2</sup>	
Birth & spread	Energie libre interfaciale de marche	T (°C)
3,48E+06	<b>1,28E-02</b> Joules/m <sup>2</sup>	20
	<b>12,8</b> mJ/m <sup>2</sup>	
Birth & spread	Energie libre interfaciale de marche	T (°C)
2,20E+06	<b>1,02E-02</b> Joules/m <sup>2</sup>	15
	<b>10,2</b> mJ/m <sup>2</sup>	

L'énergie libre interfaciale de la marche varie entre 12,8 et 8,2 mJ/m<sup>2</sup> en fonction de la température de cristallisation. Dans ce cas elle est du même ordre de grandeur que l'énergie libre interfaciale moyenne du germe tridimensionnel de la nucléation primaire.

### III.3 Topographie des cristaux en aiguilles

L'étude présentée dans la partie précédente a montré la difficulté pour les faces latérales de croître. La différence entre les sursaturations nécessaires à la croissance des faces latérales par rapport aux faces terminales est telle que dans notre cas il est plus facile pour le système de former un germe tridimensionnel plutôt que bidimensionnel (pour les faces latérales).

L'objectif de cette partie sera donc de déterminer à partir des observations par AFM le mécanisme de croissance de ces cristaux. Les faces latérales des cristaux d'Irbesartan phase A sont formées par les faces (hk0).

Les cristaux étudiés ont été obtenus dans du Propan-2-ol et laissés à 20, 5 ou 2°C jusqu'à l'équilibre de la solution, avant d'être séchés par filtration sur fritté à température ambiante. Les cristaux d'Irbesartan phase A obtenus, se présentent sous forme d'agglomérats d'aiguilles (Figure D - 19) d'une dizaine de microns de large.

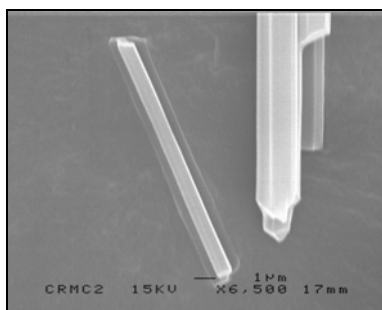


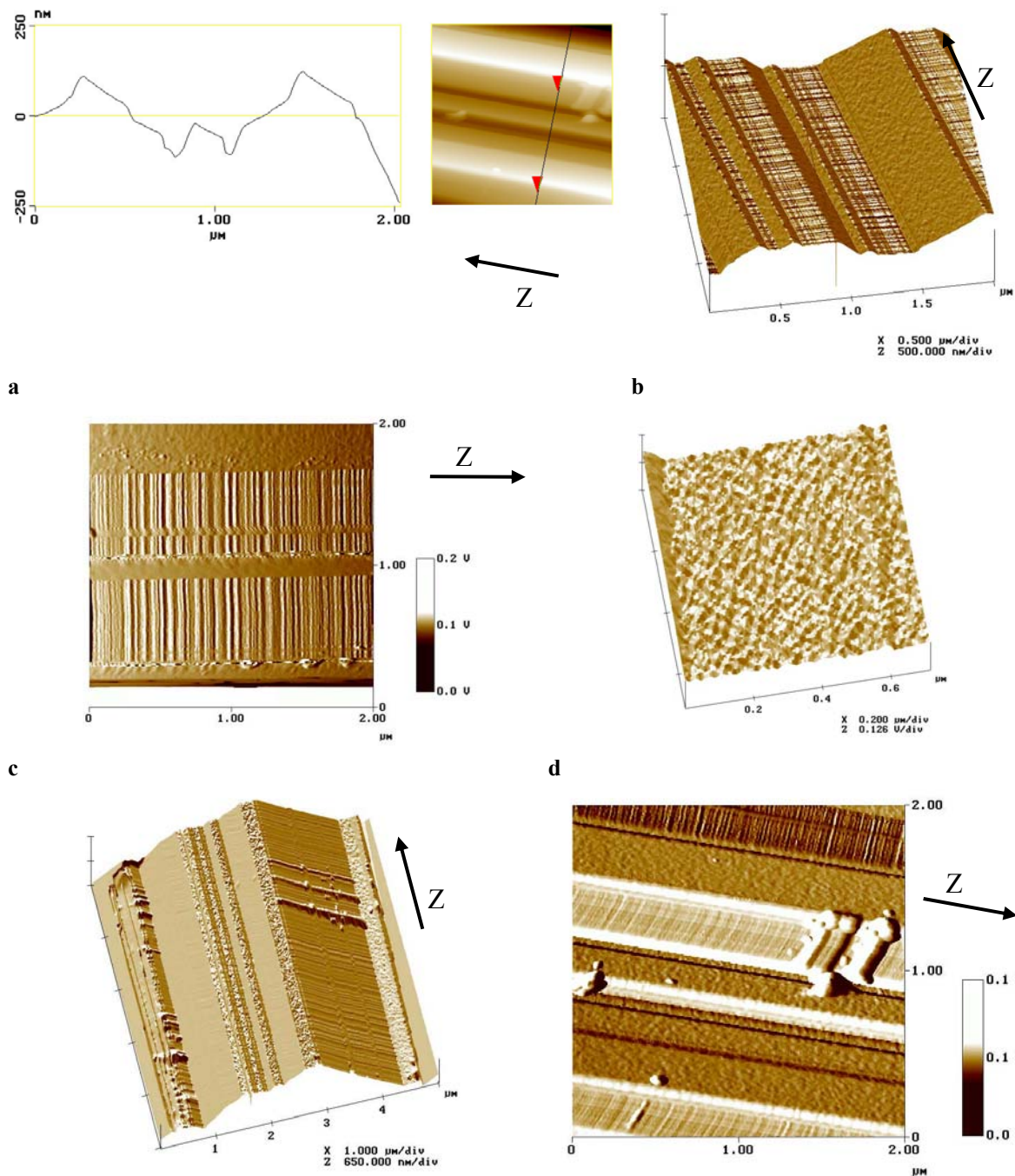
Figure D - 19 : image en MEB des cristaux d'Irbesartan phase A

#### III.3.1 Topographie des faces latérales

La section transversale par rapport à l'axe d'allongement des aiguilles obtenues à 20°C, fait apparaître des motifs cristallins qui se répètent en gardant la même orientation les uns par rapport aux autres ainsi que des orientations cristallines préférentielles (Figure D - 20.a). Le motif se répète trois fois mais est de taille différente.

La représentation en trois dimensions de ces agglomérats (Figure D - 20.b) montre une alternance de deux types de face, les unes que nous avons nommées striées avec des stries orientées perpendiculairement à l'axe d'allongement des aiguilles (axe z) et dont la hauteur est de 2.3 à 2.4 nm (Figure D - 20.c) et les autres présentant une surface rugueuse dont la rugosité moyenne est de 1 à 3 nm (Figure D - 20.d).

Les faces striées ainsi que les faces rugueuses ont la même orientation entre elles sur l'agglomérat (Figure D - 20.b). Ceci fait apparaître une orientation cristallographique préférentielle des différents cristaux.

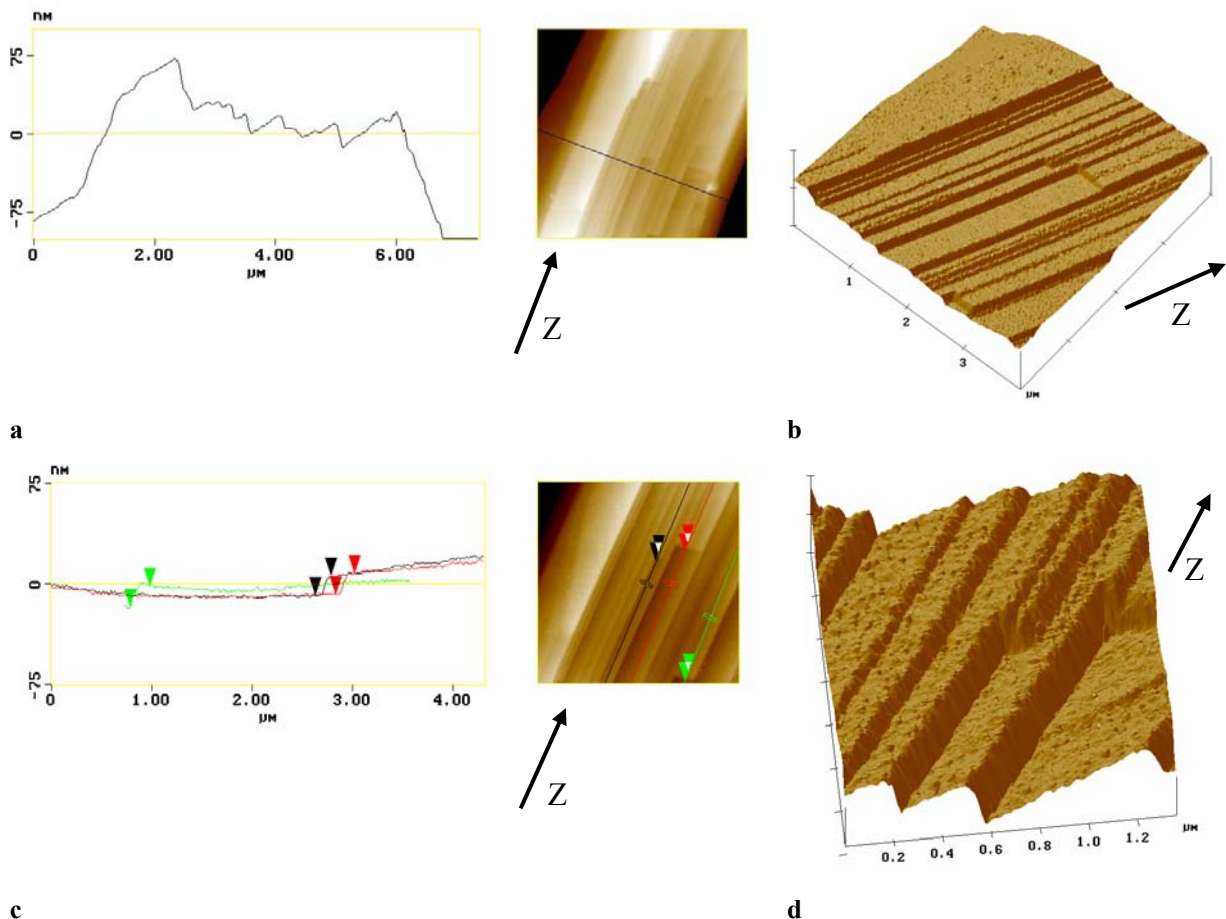


**Figure D - 20 :** observations par AFM ex situ, des faces latérales des cristaux d'Irbesartan phase A obtenus à 20°C, a) section perpendiculairement à l'axe d'allongement du cristal (échelle dilatée en z), b) représentation tridimensionnelle des agglomérats de baguette, deux types de topographie ont été observés c) de type cannelée, d) de type rugueuse, e) et f) images faisant apparaître sur les microcristaux des macro-marches ayant la même orientation que les stries de la face (l'axe Z d'allongement des agglomérats d'aiguilles est représenté par la flèche)

Les représentations tridimensionnelles des cristaux sur les **Figure D - 20.e** et **.f** montrent des microcristaux ou des macro-marches de 25 nm de haut et 100 nm de large, ayant nucléé sur les faces de type striées en gardant la même orientation que celles-ci.

Il est possible alors de s'interroger sur l'orientation de ce cristal par rapport au cristal support. Il pourrait s'agir dans ce cas d'homoépitaxie, montrant un cristal qui croit avec un angle de  $90^\circ$  par rapport à l'axe d'allongement de l'aiguille sur laquelle il a nucléé.

De la même manière que précédemment, les cristaux obtenus à  $5^\circ\text{C}$  sont observés par AFM, les cristaux se présentent sous forme d'aiguilles d'environ  $5\ \mu\text{m}$  de large (Figure D - 21.a). Elles possèdent en surface des marches de 16, 12 et 8 nm de haut (Figure D - 21.a) dans le sens de l'axe aciculaire Z et des marches (Figure D - 21.c) d'environ 15 nm perpendiculairement au même axe. Il est important de remarquer qu'aucune face de types strié n'a été observée sur ces cristaux.

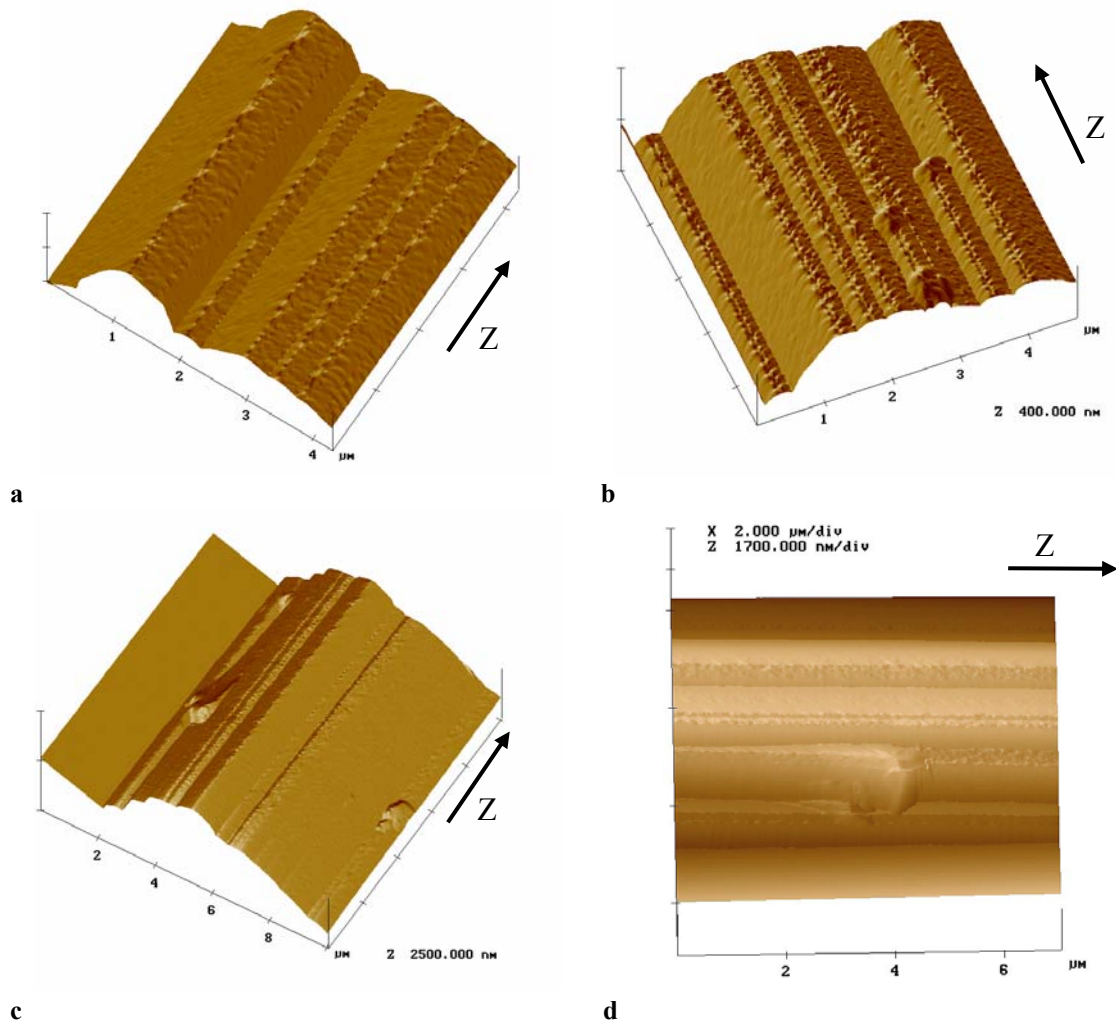


**Figure D - 21 : observations par AFM ex situ, des faces latérales des cristaux d'Irbesartan phase A obtenus à  $5^\circ\text{C}$ , a) section perpendiculairement à l'axe d'allongement du cristal (échelle dilatée en z), b) représentation tridimensionnelle des agglomérats de baguette, c) section colinéairement à l'axe d'allongement du cristal (échelle dilatée en z) et d) représentation tridimensionnelle des agglomérats de baguette.**

Les motifs de surface observés (Figure D - 21.b) s'apparentent à des macro-marches de croissance ou à une face de type S "dégénérée", c'est à dire qui se retrouve stable par la formation de micro-facettes de type F.



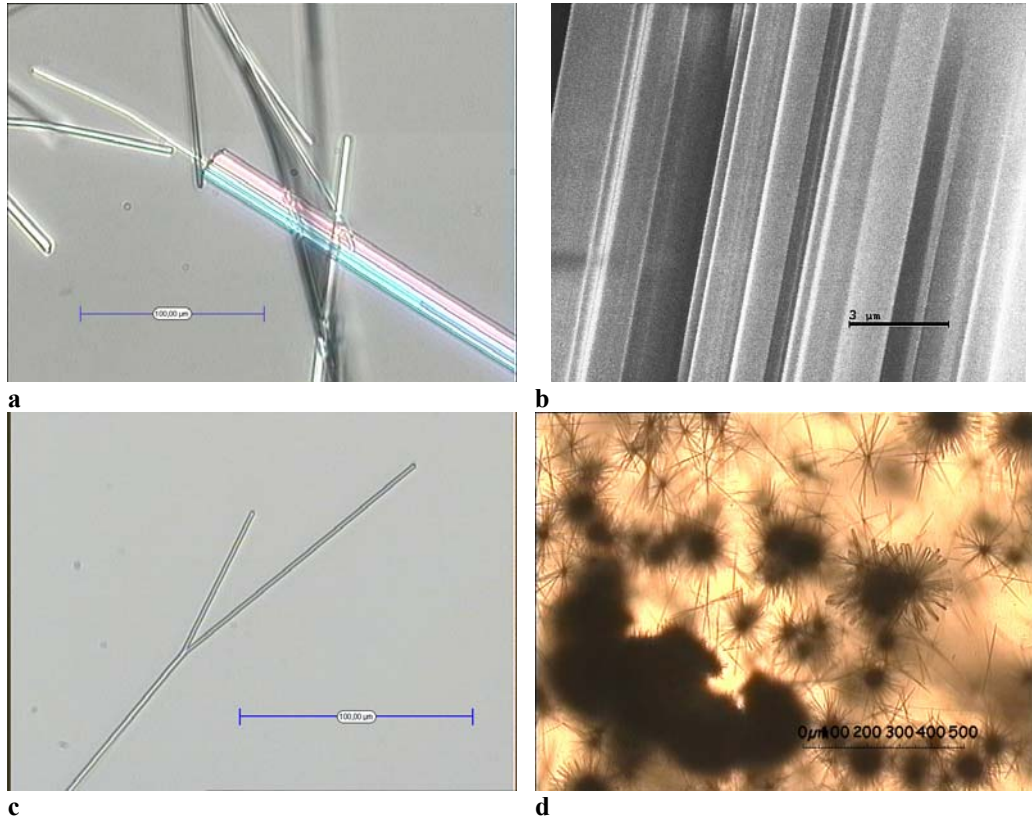
A 2°C, les faces des cristaux observées ne possèdent pas d'arêtes nettes mais présentent un aspect général arrondi et sont formées de macro-marches dont l'orientation est colinéaire à l'axe d'allongement des aiguilles (Figure D - 22.a). Pour les cristaux obtenus à 5°C comme à 2°C, les faces "striées" n'apparaissent plus et seules les faces "rugueuses" sont visibles.



**Figure D - 22 : observations par AFM ex situ, des faces latérales des cristaux d'Irbesartan phase A obtenus à 2°C, représentation tridimensionnelle des agglomérats de baguettes a) présence de faces vicinales, b) micro-cristaux croissant de manière orientée par rapport au cristal parent, c) et d) micro-cristal perdant son orientation par rapport au cristal parent entraînant la formation d'un cristal indépendant**

Deux types de motif de croissance apparaissent sur les cristaux obtenus à 2°C. Le premier motif (Figure D - 22.b) s'apparente à une aiguille de 300x2500 nm<sup>2</sup>, qui a crû au bord d'une micro-facette en gardant la même orientation (axe z) que le cristal sur lequel elle a nucléé et le deuxième (Figure D - 22.c et .d) qui s'apparente à une macro-marche perdant son orientation par rapport à la direction z pour former une nouvelle aiguille.

Ces motifs montrent comment la croissance passe d'une nucléation et croissance ordonnée entraînant la formation de faisceau de baguettes (premier cas) ayant la même orientation cristallographique (Figure D - 22.b et Figure D - 23.a et .b) à une nucléation tridimensionnelle désorientée, conduisant à forte sursaturation, à la formation de sphérulites (Figure D - 23.d) et à plus faible sursaturation, à la formation de fourches (Figure D - 22.c et Figure D - 23.c).



**Figure D - 23 : images d'agglomérats de cristaux d'Irbesartan phase A ayant cru en gardant la même orientation cristallographique, a) en microscopie optique à transmission, b) en microscopie électronique à balayage et images en microscopie optique à transmission de cristaux ayant perdu cette orientation cristallographique c) formant des fourches et d) formant des sphérulites.**

Les différences de topographie observées sur les faces latérales, entre les agglomérats obtenus à 20°C et les cristaux obtenus à 5°C et à 2°C, sont sûrement dues à un effet cinétique ayant entraîné un changement ou un ralentissement de la cinétique de croissance, favorisant ainsi l'observation de l'état de surface des cristaux.

### III.3.2 Topographie des faces terminales

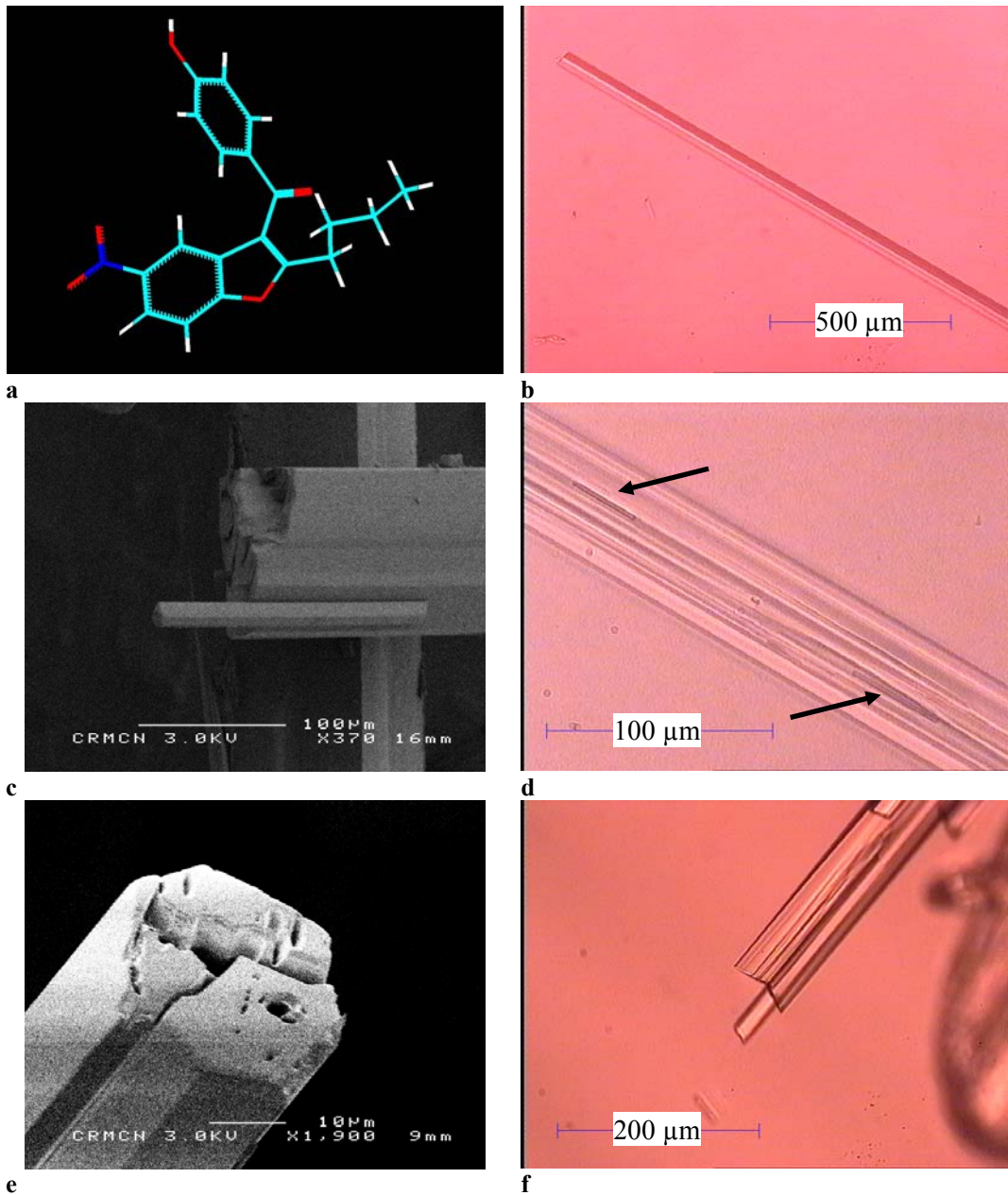
La technique de préparation des échantillons AFM utilisée dans cette partie pour l'observation des faces latérales ne permet pas d'observer directement les faces terminales des cristaux. Cependant, les images des cristaux obtenus à 2°C, font apparaître des motifs de croissance qui peuvent être considérés comme des micro-cristaux ou des macro-marches. Dans les deux cas leur orientation cristallographique sera la même que celle du cristal parent au PCO près. Il devrait alors être possible de remonter ainsi à l'orientation cristallographique de la face terminale correspondant. Les marches perpendiculaires à l'axe d'allongement de l'aiguille, observées (Figure D - 21) forment un angle de 105° avec la face supérieure du cristal. Cet angle correspond bien à celui qui est attendu sur la morphologie prédite par le modèle des énergies d'attachement entre les faces latérales et terminales qui est de 107° (Annexe D-2).

Cependant dans la majorité des cas les extrémités des micro-cristaux sont des formes arrondies (Figure D - 22.b et Figure D - 20.f). Le mécanisme d'apparition de ces motifs peut être multiple (effet de taille, phénomène lié au séchage, à la sursaturation, ...) et seules des observations in situ pourraient permettre de le déterminer mais celles-ci sont rendues très difficiles par l'évaporation du solvant au cours de l'expérience.

L'observation des faces terminales a nécessité la mise au point d'une seconde technique de préparation. Cette technique particulière de préparation requiert l'utilisation, comme solvant de cristallisation, d'un mélange Propan-2-ol/eau. Ceci ayant une conséquence sur la nucléation et la croissance des cristaux d'Irbesartan, les observations réalisées seront traitées dans la partie sur les additifs.

## III.4 Discussions

L'observation d'agglomérat d'aiguille se retrouve de manière systématique dans le cas des cristaux aciculaires et sur les cristaux d'une autre molécule étudiée, le SR28043. Cet intermédiaire de synthèse intervient dans l'élaboration du principe actif de la Dronedaronne servant pour le traitement de l'arythmie cardiaque et dont la formule développée est présentée en Figure D - 24.a. Les cristaux obtenus dans le méthylchlorobenzène (MCB) sont des agglomérats d'aiguilles (Figure D - 24.b). Le système cristallise sous deux phases connues la phase A (faciès aciculaire) et la phase B qui est un monosolvate du monochlorobenzène (faciès plaquettaire). La phase étudiée est la phase A cristallisant, comme dans le cas de l'Irbesartan, sous forme d'agglomérats d'aiguilles. Les motifs de surface observés en microscopie optique et en microscopie électronique à balayage font apparaître des microcristaux qui ont crû ou qui se sont agglomérés suivant l'axe aciculaire (Figure D - 24.c et d). Les mécanismes de croissance de ces cristaux sont donc similaires à ceux de l'Irbesartan. Cependant le bout de l'aiguille observée sur la figure (Figure D - 24.e) est constitué de trois cristaux qui ont cru de manière orientée les uns par rapport aux autres laissant apparaître deux plans de composition originels (PCO). L'image en microscopie optique de la Figure D - 24.f, confirme ces observations, la présence d'angles rentrants montre que les cristaux sont formés de macles de croissance.



**Figure D - 24 :** a) formule chimique de la molécule de SR28043, images en microscopie optique des cristaux de SR28043 forme A dans une solution d'éthanol, b) à l'équilibre à 23°C, d) et f) après croissance, c) et e) images en microscopie électronique à balayage des cristaux obtenus dans les mêmes conditions.

Les vitesses de croissance des faces terminales mesurées dans le cas des cristaux d'Irbesartan montrent que la croissance nécessite à chaque fois une sursaturation critique avant de débuter. Le modèle de croissance Birth and spread a permis de corréler les cinétiques mesurées à celle données par le modèle.

Le mécanisme de croissance des faces terminales est donc un mécanisme par germination bidimensionnelle de type Birth and spread.

De plus, aucune croissance des faces latérales n'a été observée avant l'apparition de la nucléation secondaire. Ceci implique que la formation de nouveaux cristaux nécessite moins d'énergie (c'est-à-dire une différence de potentiel, fournie par la sursaturation, moins importante) pour le système que la croissance couche par couche des faces latérales (par un mécanisme de croissance de type BCF ou par germination 2D).

Il est donc intéressant pour interpréter ces résultats de comparer les mécanismes rencontrés lors de la croissance d'aiguilles et ceux proposés dans le cas des macles de croissance, où la formation se fait par "regular over et intergrowths". Deux mécanismes sont alors distingués :

**Cas 1** : un mécanisme par syneusis, dans lequel les cristaux nucléent, croissent individuellement, puis s'agglomèrent suivant une direction particulière.

**Cas 2** : un défaut de nucléation pour lequel une molécule s'incorpore de manière anormale au bord d'un gradin, et les molécules suivantes viennent s'assembler en position de macles suivant une orientation cristallographique particulière.

Dans le cas de l'épitaxie, la croissance tridimensionnelle intervient lorsque l'énergie d'interaction entre le germe et le support sur lequel il se dépose est inférieure à l'énergie que cette molécule peut avoir avec son propre cristal (dans le cas de l'homoépitaxie, le cristal nucléé sur lui-même).

Dans notre cas l'interaction avec le support ne peut pas être la cause de ce mécanisme étant donné qu'il n'y a pas de changement de support. En revanche la formation de germe tridimensionnel se retrouve favorisée par rapport à la croissance bidimensionnelle. Il faut donc que le germe tridimensionnel soit stabilisé. Ceci peut se produire en considérant le germe de croissance bidimensionnel comme anisotrope ou le devenant suite à l'action d'une impureté sur sa croissance. Ce mécanisme empêche le germe bidimensionnel d'atteindre sa taille critique dans une direction de croissance, une accumulation de marches se produit. Ces marches en atteignant un volume critique donneront naissance à un germe tridimensionnel. Ceci peut être observé sur la Figure D - 22.b, .c et .d où des microcristaux vont croître de manière orientée ou désorientée.

Cependant un mécanisme par syneusis est aussi possible, dans ce cas le germe se forme indépendamment au sein de la solution et s'agglomère ensuite à la surface d'un second cristal (Figure D - 24.c et .d). Cette agglomération se faisant de manière orientée ou désorientée. Pour cette deuxième approche, la probabilité pour un cristal de s'orienter de manière cristallographique par rapport au support dépendra de la mobilité de celui-ci, donc de paramètres tels que l'agitation, la forme du cristal et en particulier de son anisotropie.

Toutefois il est aussi possible qu'en fonction de la sursaturation et de l'hydrodynamique du réacteur, les deux phénomènes apparaissent (Figure D - 23).

Ainsi à faible sursaturation, le deuxième cas (défaut de nucléation) serait prédominant alors qu'à plus forte sursaturation, ce serait le premier cas (syneusis).

## V. INGENIERIE DE LA CRISTALLISATION DE L'IRBESARTAN

Dans le cadre des procédés industriels et notamment dans l'industrie pharmaceutique, les quantités d'additifs utilisées doivent rester de l'ordre d'une centaine de ppm par rapport au solvant afin d'éviter les problèmes de qualité du produit final.

L'étude réalisée précédemment a montré que les mécanismes de croissance particuliers à l'Irbesartan sont liés à sa forte anisotropie structurale et à l'absence de croissance des faces latérales. Ceci favorisant la formation de germes tridimensionnels au détriment de la croissance couches par couches.

Il apparaît alors évident que l'additif ne devra donc pas se limiter au ralentissement de la croissance des faces terminales mais il devra accélérer la croissance des faces latérales ou déplacer la limite de zone métastable de nucléation secondaire.

Dans un premier temps, la mesure des temps d'induction permet de déterminer l'action des additifs sur les fréquences de nucléation et de mesurer l'énergie interfaciale dans les différents milieux. Cette méthode semble être un moyen de juger de l'affinité de l'additif pour le cristal. En effet, un additif ayant une forte affinité pour le cristal en s'adsorbant sur les faces va baisser sa tension interfaciale.

Après avoir décrit l'approche utilisée afin de sélectionner des additifs par modélisation moléculaire, cette partie sera consacrée à l'influence des additifs sur la tension interfaciale et sur le facteur d'efficacité de mouillage de la nucléation primaire hétérogène.

Nous terminerons par la description des additifs utilisés et des principaux effets obtenus.

### V.1 Sélection d'additifs de croissance par modélisation moléculaire

La méthode qui a été utilisée pour la recherche d'additifs est l'adsorption de surface. Elle permet de donner une quantification de l'énergie d'interaction entre une fonction chimique et les sites de pas répétables à la surface du cristal.

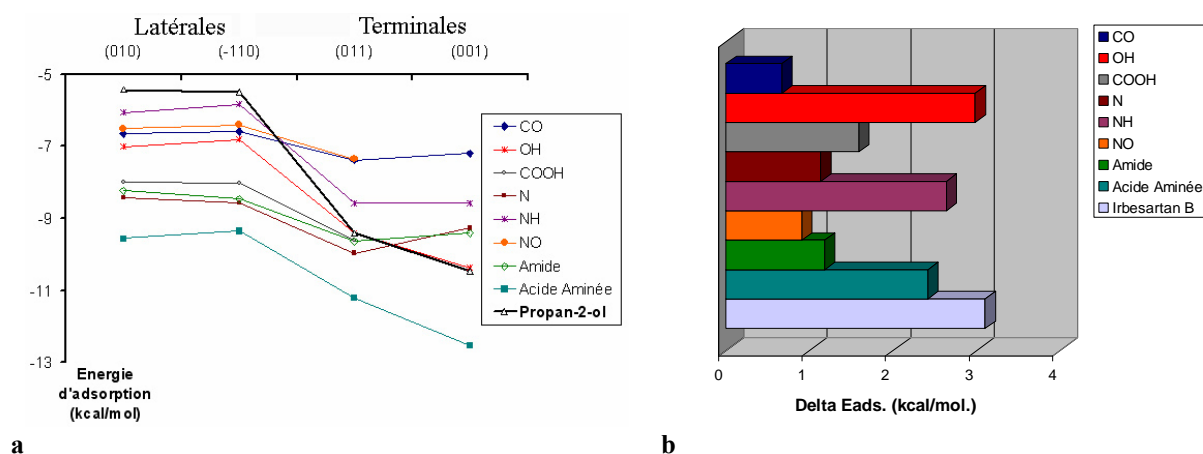
Pour cela, l'analyse cristallographique de la surface du cristal théorique d'Irbesartan phase A, donné par le modèle des énergies d'attachement, a été réalisée. Les atomes de surface accessibles au solvant mais aussi aux molécules d'additifs ont été identifiés en calculant la surface de Connolly, représentant la surface accessible aux molécules.

Cette analyse présentée dans la partie II.1.3 de ce chapitre, a montré une différence entre le caractère chimique des faces terminales (Figure D - 11.b) et des faces latérales (Figure D - 11.a).

Les additifs susceptibles de modifier le faciès cristallin devront agir de manière spécifique sur les faces terminales du cristal afin d'en ralentir la croissance. Il faudra donc choisir des additifs dont l'énergie d'interaction avec les faces terminales est plus importante qu'avec les faces latérales.

La présence en surface des faces terminales de groupement pouvant former des liaisons hydrogènes et le caractère hydrophobe des faces latérales, conduisent à sélectionner une série de groupements chimiques capables de réaliser de telles liaisons.

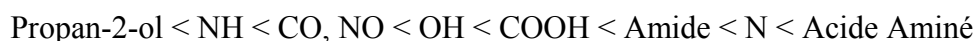
A partir des groupements fonctionnels sélectionnés (ANNEXE D-3), l'utilisation du "docking" a permis de quantifier l'énergie d'adsorption de ces fonctions chimiques sur les faces du cristal et de visualiser le site d'interaction le plus énergétique de la face.



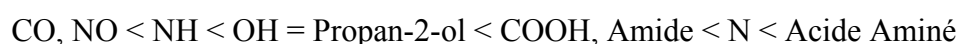
**Figure D - 25 : résultats obtenus avec le dernier module de docking, a) énergie d'adsorption de groupements chimiques avec les faces du cristal d'Irbesartan phase A, comparaison avec l'énergie d'adsorption du solvant utilisé dans cette étude, b) sélectivité (différence d'énergie d'adsorption entre les faces terminales et les faces latérales) des groupements chimiques adsorbés sur les faces du cristal.**

La Figure D - 25.a, montre pour chacun des additifs testés, l'énergie d'interaction de la molécule d'additif avec les différentes faces du cristal. Toutes les fonctions chimiques testées ont une affinité plus forte pour les faces terminales (énergies plus forte) que pour les faces latérales (énergies inférieures).

Les groupements chimiques peuvent être classés par ordre croissant en valeur absolue. Pour les faces latérales :



Pour les faces terminales, l'ordre des molécules en fonction de leur énergie d'interaction croissante reste pratiquement identique :



Cependant, ces énergies d'adsorption sont à comparer avec celles du solvant, le Propan-2-ol qui possède une fonction alcool et une petite chaîne aliphatique formée de 3 carbones, la taille de la molécule reste comparable à celle des molécules testées.

Dans le cas des faces latérales, l'énergie d'adsorption calculée est la plus faible par rapport aux autres molécules testées. En revanche pour les faces terminales, l'énergie est la même que celle obtenue avec une fonction alcool. Cela signifie que l'augmentation d'énergie obtenue pour les faces latérales, probablement liée à l'effet stérique, disparaît sur les faces terminales.

Pour ralentir la vitesse de croissance des faces terminales, il faudra choisir parmi les fonctions chimiques ayant une énergie d'interaction supérieure à celle de la fonction alcool, c'est à dire les groupements azotés, Acide aminé ou augmenter l'énergie d'adsorption d'une molécule en multipliant le nombre de fonctions chimiques.

La différence d'énergie d'adsorption (Figure D - 25.b) entre les faces terminales et les faces latérales permet de quantifier la sélectivité des molécules étudiées. Les fonctions chimiques peuvent être classées par ordre croissant de sélectivité.

CO < NO < N, Amide < COOH < Acide Aminé < NH < OH < Irbesartan B

Les fonctions possédant les plus fortes sélectivités sont les amines, les alcools, les acides aminés et l'Irbesartan phase B.

L'influence de la taille de la molécule a aussi été étudiée. Pour cela une longue chaîne aliphatique a été rajoutée à la molécule de la fonction amide (Figure D - 26.d). Dans ce cas l'énergie d'interaction avec la surface du cristal augmente légèrement, ceci étant dû à la possibilité de former des interactions supplémentaires de type van der Waals et Coulombiques. En revanche, il y a une diminution de la sélectivité de la molécule qui peut être compensée par l'ajout d'une deuxième fonction chimique (Figure D - 26.e). Dans ce cas non seulement l'énergie d'interaction avec les faces cristallines augmente mais la sélectivité de l'additif est multipliée par deux.

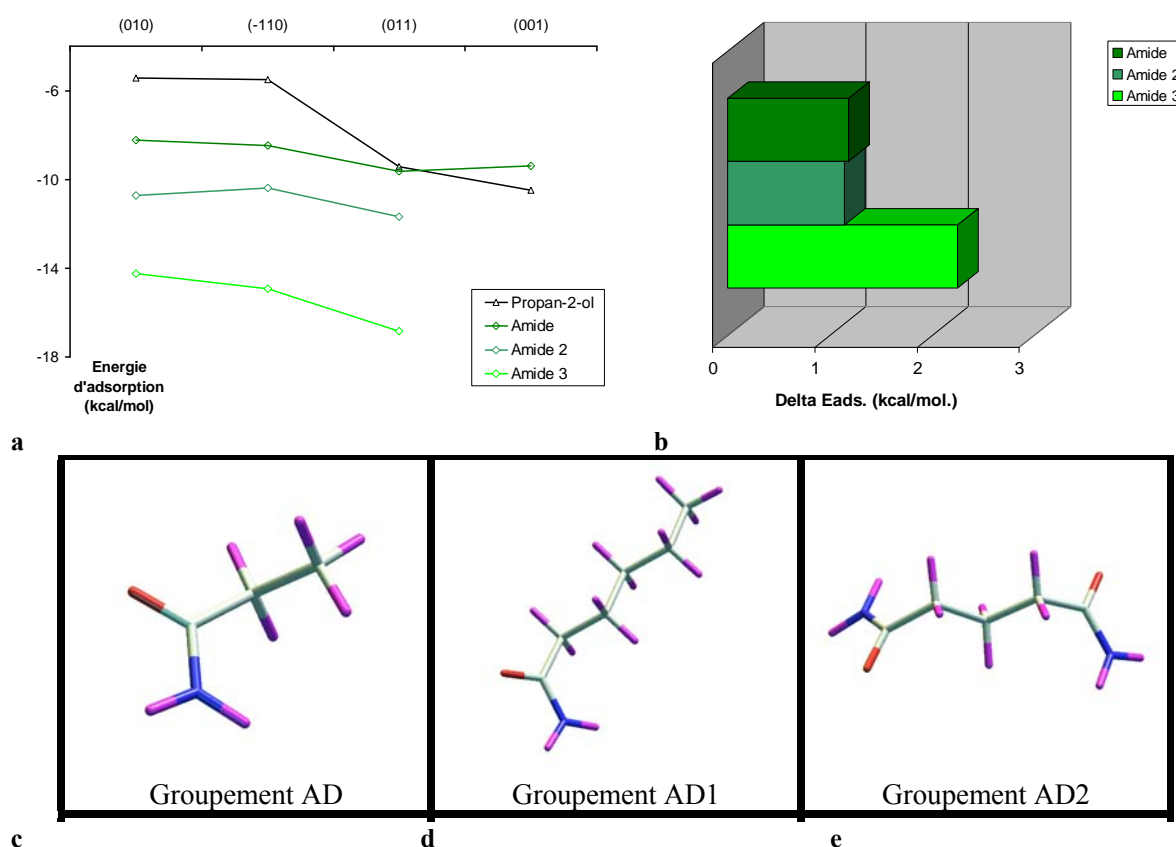


Figure D - 26 : résultats obtenus avec le dernier module de docking, a) énergie d'adsorption de la fonction amide substituée par différents groupements avec les faces du cristal d'Irbesartan phase A, comparaison avec l'énergie d'adsorption du solvant utilisé dans cette étude, b) sélectivité (différence d'énergie d'adsorption entre les faces terminales et les faces latérales) de la fonction amide substituée par différents groupements adsorbés sur les faces du cristal. Groupements amides utilisés pour le "Docking" c) groupement Amide, d) groupement Amide 2 et e) groupement Amide 3.



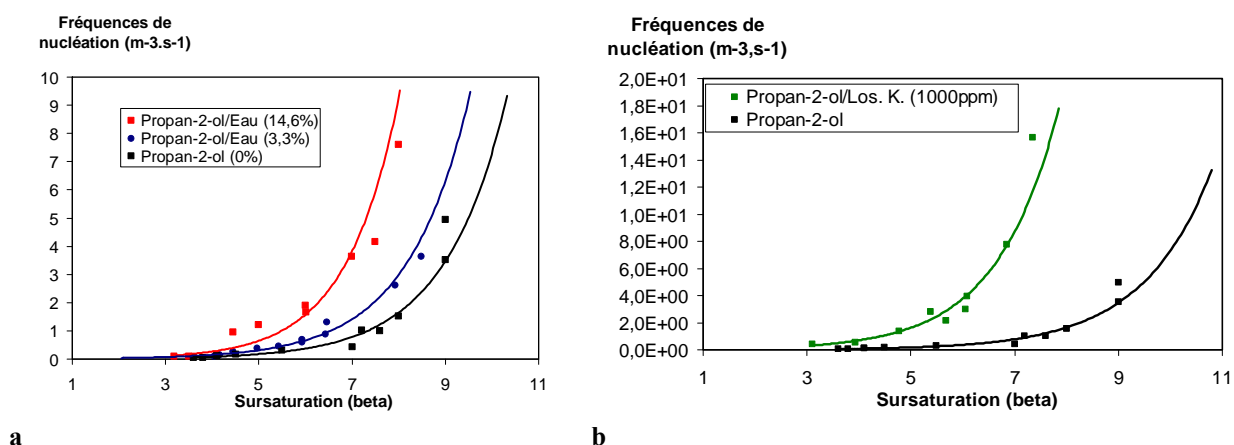
Cette étude montre que lorsque seule la croissance des faces est considérée, il est possible de sélectionner de manière théorique des additifs ou des familles d'additifs permettant, en s'adsorbant de manière préférentielle sur les faces terminales, de modifier le faciès cristallin des aiguilles d'Irbesartan phase A. Ainsi, les groupements Acide aminé et OH possèdent les plus fortes affinités pour les faces terminales et la meilleure sélectivité.

De plus, l'étude réalisée sur le groupement Amide montre que l'addition d'une chaîne aliphatique ne modifie pas l'énergie d'adsorption de manière significative. En revanche, l'ajout d'une seconde fonction augmente l'énergie d'interaction mais aussi la sélectivité de la molécule.

## V.2 Effet des additifs sur la nucléation

Cependant l'action d'un additif sur la cristallisation ne se limite pas à l'effet sur la croissance mais il va influencer toutes les étapes de la cristallisation. Dans cette partie, l'étude a porté sur l'impact de ces additifs sur la nucléation de l'Irbesartan. La mesure des fréquences de nucléation dans différents milieux de cristallisation a été réalisée en utilisant la même méthodologie que dans la partie II.1 de ce chapitre. L'effet sur la nucléation de l'Irbesartan a été testé pour l'eau et un additif de type Tailor-Made, le Losartan®.

### V.2.1 Influence de l'eau



**Figure D - 27, a) fréquences de nucléation en fonction de la sursaturation obtenus à 20°C dans le Propan-2-ol additivé avec différentes quantités en eau (en pourcentage molaire), b) fréquences de nucléation en fonction de la sursaturation obtenus à 20°C dans le Propan-2-ol additivé avec différentes quantités en Losartan potassique (Los. K.).**

Les résultats présentés sur la Figure D - 27.a montrent l'évolution des fréquences de nucléation en fonction de la sursaturation ( $\beta$ ). L'ajout d'eau à la solution de Propan-2-ol entraîne une augmentation des fréquences de nucléation. Ainsi pour une même sursaturation, plus il y a d'eau, plus la fréquence de nucléation est élevée. La sursaturation nécessaire, afin de provoquer la nucléation spontanée de cristaux, diminue avec le pourcentage d'eau dans le milieu de cristallisation pour les ratios testés.

L'analyse de ces courbes permet de déterminer les tensions interfaciales dans le mélange Propan-2-ol/eau. Pour 3,3 % d'eau dans le milieu, la tension interfaciale moyenne est de 7,5 mJ/m<sup>2</sup>. Elle est de 7,4 mJ/m<sup>2</sup> ( $\pm 1$  mJ/m<sup>2</sup>) lorsque 14,6 % d'eau est ajoutée.

Dans le domaine de la nucléation primaire hétérogène, le facteur d'efficacité de mouillage est de 0,516 et 0,517 pour 3,3 et 14,6 % en eau, il y a donc une variation importante de ce facteur (Propan-2-ol,  $f' = 0,176$ ) lorsque l'on ajoute de l'eau dans le milieu de cristallisation. En revanche, cette variation est indépendante de la quantité d'eau ajoutée.

**Tableau D - 5 : Comparaison de l'évolution des fréquences de nucléation de l'Irbesartan phase A à 20°C et une sursaturation (bêta) de 8 et des solubilités dans les différents binaire Propan-2-ol/eau**

Méthode	vitesse d'agitation Température de cristallisation			
	300 tr/min 20°C			
Solvant de cristallisation	Propan-2-ol (0%)	Propan-2-ol/Eau (3,3%)	Propan-2-ol/Eau (14,6%)	Propan-2-ol/Eau (45%)
Sursaturation (beta)	8	7,92	7,99	8,01
Fréquences de nucléation j	1,52	2,61	7,60	1,75
Solubilité (fraction molaire %)	4,37E-02	5,51E-02	7,66E-02	5,87E-02

Pour une sursaturation ( $\beta$ ) égale à 8, une température de cristallisation de 20°C et sous une agitation de 300 tr/min, la comparaison des fréquences de nucléation en fonction de la quantité d'eau ajoutée au milieu et de l'évolution de la solubilité est étudiée. Elle montre qu'entre 0 et 14,6% d'eau, les fréquences de nucléation augmentent (Figure D - 27.a et Tableau D - 5) mais pour 45% d'eau ces fréquences diminuent à nouveau et sont du même ordre de grandeur que celles obtenues pour 0 et 14,6%. Cette variation est identique à celle observée pour la solubilité.

### V.2.2 Influence du Losartan®

Dans le cas du Losartan® (Figure D - 27.b), l'augmentation des fréquences de nucléation est plus importante puisque l'ajout de 1000 ppm augmente la fréquence de nucléation de 1,02 germes.m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup> à 15,62 germes.m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup>, dans le domaine de nucléation primaire homogène ( $\beta=7,3$ ) et de 0,16 germes.m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup> à 1,38 germes.m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup>, dans le domaine de nucléation primaire hétérogène ( $\beta=4,5$ ). L'augmentation est d'un ordre de grandeur, la valeur de la tension interfaciale est de 8,4 mJ/m<sup>2</sup> avec 1000 ppm de Losartan®. Le facteur d'efficacité de mouillage de la nucléation primaire hétérogène est de 0,167 pour 1000 ppm en Losartan®, il n'y a donc pas de variation de ce facteur lorsque l'on ajoute du Losartan® au milieu de cristallisation.

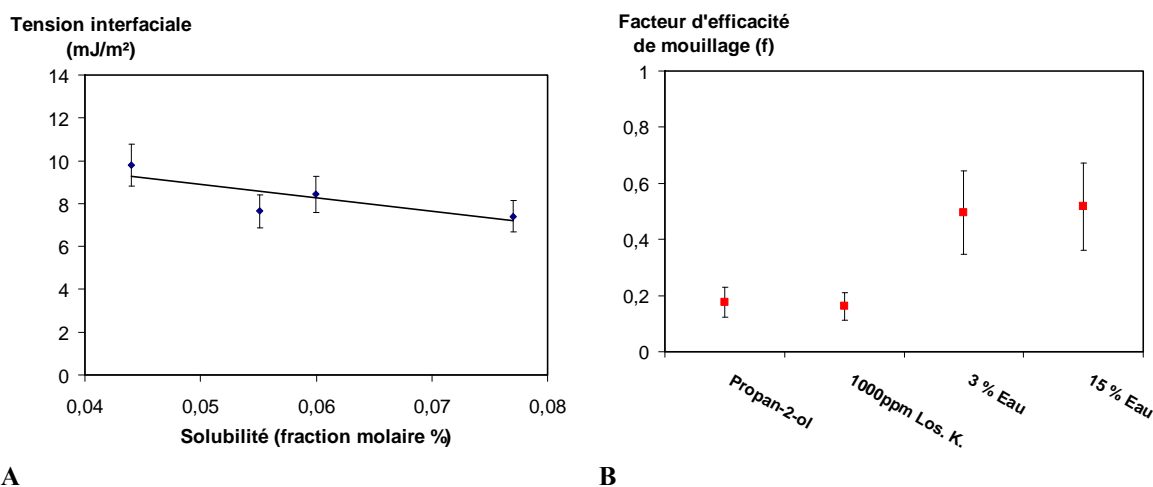
**Tableau D - 6 : tableau des solubilités, des tensions interfaciales et du facteur d'efficacité de mouillage en fonction du milieu de cristallisation à 20°C.**

Nature de l'additif	Quantité d'additif (% molaire ou ppm par rapport au solvant)	Température (°C)	Solubilité (% de la fraction molaire)	Tension interfaciale (mJ/m <sup>2</sup> )	Facteur d'efficacité de mouillage
Milieu pur	0%	20	0,045	9,78	0,176
Eau	3%	20	0,053	7,65	0,516
Eau	14,60%	20	0,077	7,41	0,517
Losartan	1000 ppm	20	0,06	8,4	0,167

L'évolution de la tension interfaciale (Tableau D - 6) en fonction du milieu de cristallisation peut être corrélée à la variation de solubilité engendrée par l'ajout d'additif.

Ces résultats (Figure D - 28.a) montrent que pour une même température, une augmentation de la solubilité entraîne une diminution de la tension interfaciale et aussi une augmentation des fréquences de nucléation. De manière générale, un additif en s'adsorbant à la surface des cristaux, diminue la tension interfaciale mais du fait de la compétition entre thermodynamique et cinétique, les fréquences de nucléation ne varient pas (en raison de l'effet sur le terme pré-exponentiel  $K_0$ ).

Cependant en général on suppose que la solubilité n'est pas modifiée par l'additif or dans notre cas elle varie en fonction de la quantité et de la nature des additifs utilisés.



**A** **B**  
**Figure D - 28, a) évolution de la tension interfaciale en fonction de la solubilité (indépendamment du milieu de cristallisation) b) facteur d'efficacité de mouillage en fonction du milieu de cristallisation.**

Dans le domaine de la nucléation primaire hétérogène, le facteur d'efficacité de mouillage ( $f'$ ) évolue en fonction de l'additif utilisé. Ce facteur, dans le Propan-2-ol reste inchangé lorsque l'on ajoute du Losartan® par contre lorsque l'on ajoute de l'eau au milieu, il devient égal à 0,51. La variation du facteur d'efficacité de mouillage n'est pas corrélée à une variation de solubilité mais à un milieu de cristallisation. L'ajout d'eau a une forte influence sur le facteur d'efficacité de mouillage, indépendamment de la quantité ajoutée. L'eau a donc une influence sur les propriétés du milieu de cristallisation alors que l'ajout de Losartan® ne modifie pas ce facteur.

Ceci suppose que l'action des deux additifs est différente, dans le cas du Losartan®, c'est l'adsorption de celui-ci à la surface du cristal qui va abaisser la tension interfaciale et donc augmenter la solubilité et les fréquences de nucléation. Alors que dans le cas de l'eau il y a une modification des propriétés du solvant de cristallisation et donc de la totalité de l'interface.

Dans l'optique d'un effet d'additif sur la croissance des cristaux, l'augmentation des fréquences de nucléation n'est pas favorable à un bon contrôle de la cristallisation et à l'effet de l'additif sur la croissance. Dans le cas de l'Irbesartan ce phénomène est encore plus problématique car cet effet est l'inverse de celui souhaité.

Cependant l'augmentation du facteur d'efficacité de mouillage lorsque l'on ajoute de l'eau paraît intéressante. En effet, la partie III de ce chapitre a montré que ce type de cristaux présentait une croissance par germination tridimensionnelle hétérogène. Le facteur d'efficacité de mouillage représente donc la facilité avec laquelle le germe tridimensionnel va pouvoir se former à la surface du cristal. Lorsque ce facteur augmente, la nucléation hétérogène est d'autant plus défavorisée par rapport à la nucléation primaire homogène.

Dans le cas des macles de croissance, la nucléation primaire hétérogène n'est pas souhaitée pour éviter la formation des macles mais pour l'Irbesartan, elle pourrait être au contraire un moyen d'augmenter la taille des cristaux.

### V.3 Effet des additifs sur la croissance

Dans cette partie, les effets de différents additifs sur la croissance et notamment le faciès et la morphologie des cristaux vont être présentés. La nature et la taille de ces cristaux rendent une analyse rigoureuse du faciès difficile en raison de la tendance de ces cristaux à former des agglomérats. De plus, ce faciès est sensible à l'hydrodynamique du réacteur et au phénomène d'attrition.

L'analyse se fera donc sur l'évolution de la largeur des aiguilles perpendiculairement à l'axe d'allongement ou sur un changement significatif du faciès.

Les résultats présentés dans cette partie regroupent les différents essais réalisés en milieu stagnant, ces essais ont porté sur quatorze fonctions chimiques différentes réparties sur 62 additifs. En raison du nombre d'additifs testés, les solubilités en milieu additivé n'ont pas été réalisées de manière systématique. Les résultats seront donc exprimés en fonction de la température de cristallisation et de la concentration de la solution de départ.

A partir des résultats de modélisation moléculaire, un certain nombre d'additifs ont été sélectionnés pour être testés dans un premier temps.

#### V.3.1 Etude par de famille de composé chimique

Les additifs sélectionnés sont classés par famille chimique afin d'observer l'effet des différents groupements fonctionnels sur le faciès cristallin. Pour cela plusieurs solutions de Propan-2-ol, à différentes concentrations en Irbesartan (comprises entre 4,4 et 44 g/L<sub>solv.</sub>) et en additifs (comprises entre 100 et 20000 ppm) ont été préparées. Deux techniques ont été utilisées pour caractériser l'effet des additifs. La première est la pose de cristallisoirs en milieu stagnant et à température constante. La seconde est une observation au microscope optique des solutions dans des cellules contrôlées en température par des platines à effet Peltier.

##### V.3.1.1 Effet de molécules possédant une fonction acide aminé.

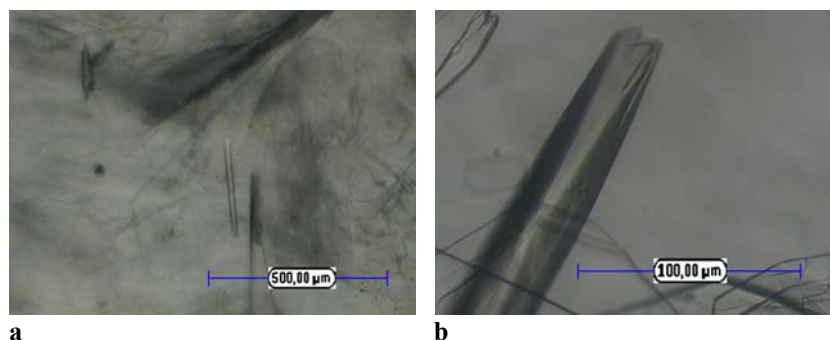
Cette fonction chimique apparaît selon la modélisation comme celle pouvant avoir le plus fort effet sur la croissance de l'Irbesartan phase A, forte sélectivité et forte énergie d'adsorption. Cependant, ce type de molécule est faiblement soluble dans le solvant utilisé. De l'eau a donc été rajoutée dans le milieu de cristallisation.

**Tableau D - 7 : Effet de molécules possédant une fonction acide aminé.**

<b>Molécules</b>	<b>Formules</b>	<b>Influence sur la cristallisation</b>	
		<b>Nucléation</b>	<b>Faciès</b>
Méthionine(aq)	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> NS	Obtention de A	Aucun

Les essais réalisés avec cet additif ont permis d'obtenir des cristaux de faciès plaquettaire (Figure D - 29.a et .b).

Les clichés de diffraction des rayons X des cristaux obtenus ne correspondent pas à ceux de cristaux d'Irbesartan forme A ou B mais à ceux de la méthionine.



**Figure D - 29 : cristaux obtenus avec 7000 ppm de méthionine dans une solution à 20% (massique) en eau / Propan-2-ol et une concentration en Irbesartan de 16,7 g/L<sub>solv.</sub> à 20°C.**

L'obtention des cristaux d'Irbesartan phase A avec une concentration plus importante n'a pas permis de modifier le faciès des cristaux. Les cristaux présentant des faciès différents se sont avérés être des cristaux de Méthionine.

### V.3.1.2 Effet de molécules possédant des fonctions OH.

Cette série est composée de molécules organiques différentes possédant toutes un groupement -OH. Elle évolue de l'eau vers des molécules ayant une chaîne aliphatique plus importante jusqu'à des molécules possédant plusieurs groupements -OH.

**Tableau 4 : Effet de molécules possédant des fonctions OH.**

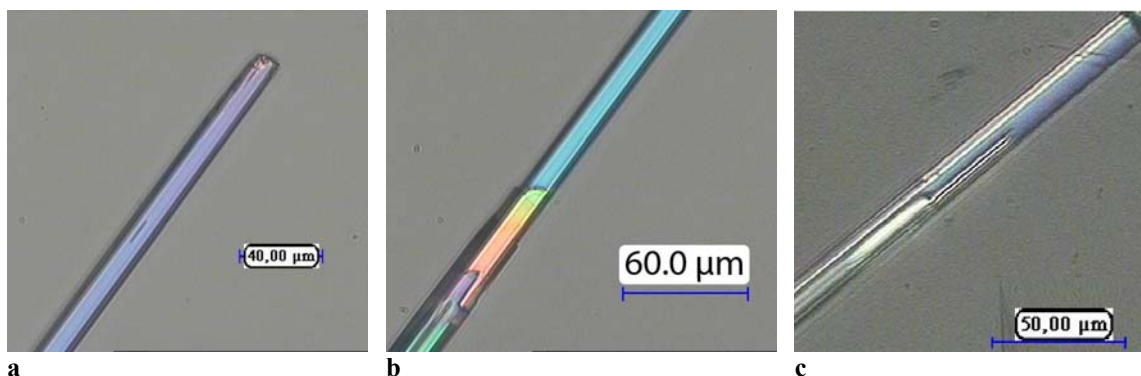
<u>Molécules</u>	<u>Formules</u>	<u>Influence sur la cristallisation</u>	
		<u>Nucléation</u>	<u>Faciès</u>
Eau	H <sub>2</sub> O	Obtention de A et / ou B	Léger
Eau oxygénée	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Obtention de A	Aucun
Ethanol	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	Obtention de A	Aucun
Catéchol	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (OH) <sub>2</sub>	Obtention de A	Aucun
P.E.G.****	HO-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O) <sub>n</sub> -OH	Obtention de A et / ou B	Aucun

\*\*\*\* PolyEthylèneGlycol

L'utilisation de différents P.E.G. (différents poids moléculaire) a permis d'agir sur la nucléation des cristaux. Ainsi, pour des quantités en additifs et des sursaturations importantes un mélange de cristaux de la phase A et de la phase B a été obtenu. De plus, il favorise l'agglomération des cristaux d'Irbesartan, les cristaux de la phase A obtenus dans ce milieu se présentent sous forme de fines et courtes aiguilles agglomérées. Cependant dans ce cas, l'impact du P.E.G. sur la viscosité du milieu de cristallisation devient non négligeable.

Le deuxième additif testé est l'eau, elle a eu un effet sur la nucléation et sur la croissance des cristaux d'Irbesartan. L'étude sur la nucléation ayant été largement détaillée dans la partie précédente, nous nous intéresserons ici qu'à l'effet sur la croissance des cristaux.

Les cristaux obtenus dans un milieu de cristallisation composé d'un mélange de Propan-2-ol et d'eau à un ratio molaire (73/27) (conditions où la solubilité est maximale) se présentent sous forme d'aiguilles mais dont la largeur est supérieure à celle obtenue dans le Propan-2-ol. Le cristal présenté sur la Figure D - 30.a a une largeur d'environ 15  $\mu\text{m}$  et présente en surface des motifs macroscopiques qui s'apparentent à des macro marches.

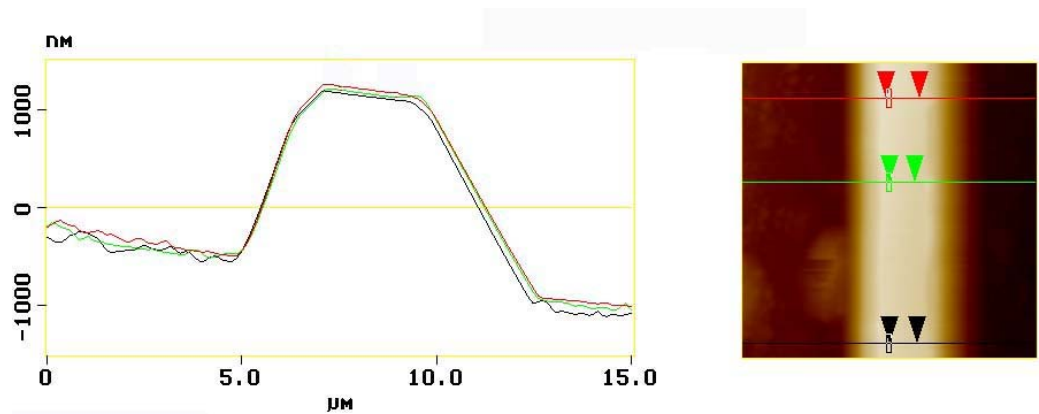


**Figure D - 30 : images en microscopie optique à transmission de cristaux d'Irbesartan phase A obtenus dans une solution Propan-2-ol/eau (73/27) a) à l'équilibre à 20°C, b) à 14°C et c) à 5°C après 8 heures.**

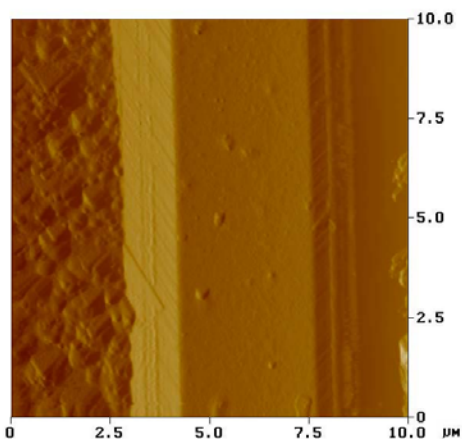
La topographie des faces latérales des cristaux observés par AFM est différente de celle observée pour les cristaux obtenus dans le Propan-2-ol. Les images ont été réalisées sur une aiguille d'environ 6  $\mu\text{m}$  de large (Figure D - 31.a).

La représentation en trois dimensions montre comme sur les cristaux précédents, une alternance de deux types de surface, des faces rugueuses dont la rugosité est d'environ 2 nm de haut, ces faces ont la même rugosité de surface que celles obtenues dans le Propan-2-ol et des faces striées (Figure D - 31.b).

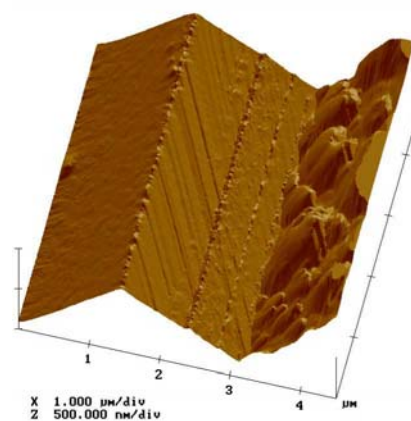
Pour ces faces, contrairement aux cristaux obtenus dans le Propan-2-ol, les stries (Figure D - 31.c et .d) présentent un angle de 150° par rapport à l'axe d'allongement de l'aiguille (Z).



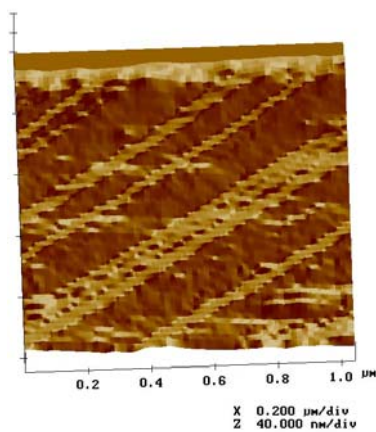
a



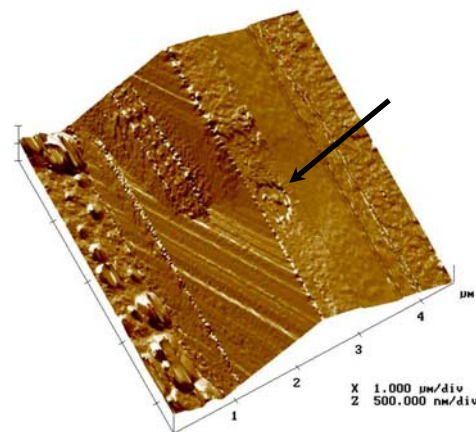
b



c



d

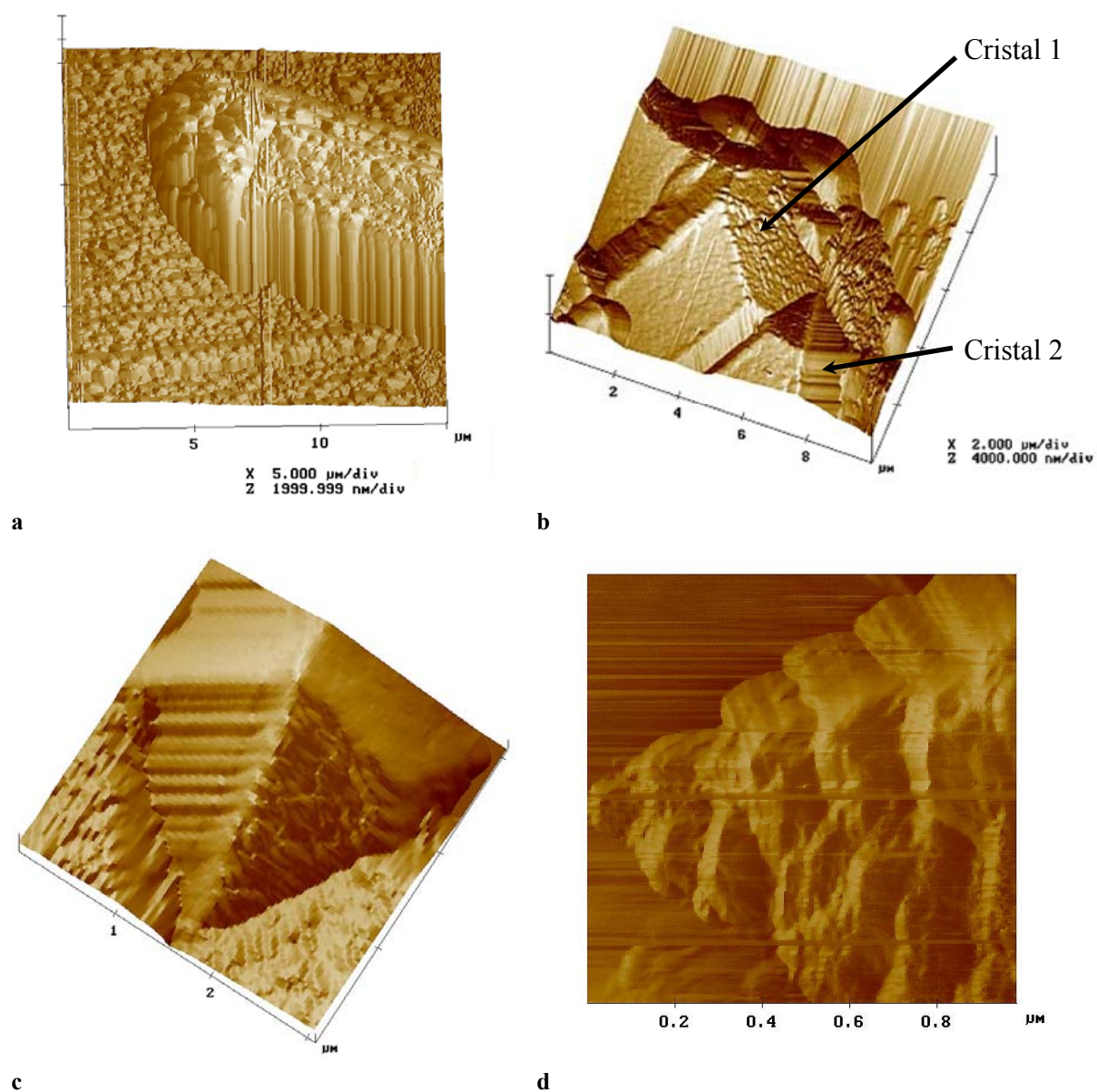


e

**Figure D - 31 : observations par AFM in situ dans l'eau, des faces latérales des cristaux d'Irbesartan phase A obtenus à 20°C dans une solution de Propan-2-ol/eau (73/27), a) section perpendiculairement à l'axe d'allongement du cristal (échelle dilatée en z), b) image du cristal faisant apparaître une face rugueuse dans le plan et deux faces présentant des macro-marches ou micro-cristaux ayant une orientation d'un angle de 150° par rapport à l'axe d'allongement de l'aiguille, c) représentation tridimensionnelle de la topographie d'une face latérale montrant des marches ayant un angle de 150° et des marches colinéaires à l'axe z, d) représentation tridimensionnelle des macro-marches des faces latérales et e) motif de dissolution du cristal dans l'eau à température ambiante.**

L'image (Figure D - 31.e) obtenue lors de l'observation en solution (eau) des cristaux d'Irbesartan phase A font apparaître un motif de dissolution sur une face latérale de type rugueuse. Ce motif se présente sous forme d'un creux cylindrique.

Ces variations de topographie suggèrent que l'eau a un effet sur la croissance des cristaux d'Irbesartan phase A qui a conduit à la formation de cristaux plus larges. Cependant, le faciès obtenu est toujours de type aciculaire.



**Figure D - 32 : observation par AFM ex situ, des faces terminales des cristaux d'Irbesartan phase A obtenus à 20°C dans une solution de Propan-2-ol/eau (31/69), les aiguilles observées ont nucléé ou se sont agglomérées et ont cru sur des cristaux de la phase B, a) représentation tridimensionnelle de la topographie d'une aiguille et du support, b) image d'agglomérat de cristaux, c) et d) représentation tridimensionnelle des faces terminales.**

L'étude de la solubilité de l'Irbesartan dans le binaire Propan-2-ol/eau a montré que la variation de la solubilité et de la stabilité des phases cristallines permet en fonction du ratio de solvant de cristalliser l'une ou l'autre des espèces et donc d'obtenir des cristaux des deux espèces.

Les cristaux observés dans cette partie sont obtenus dans le binaire Propan-2-ol/eau à 31/69 (% molaire) et maintenu à 20°C. Dans ces conditions des cristaux d'Irbesartan de la phase A et de la phase B sont présents simultanément dans le milieu de cristallisation.



Les cristaux de la phase B (Figure C - 6) présentent en surface des cristaux de la phase A qui ont nucléé ou qui se sont agglomérés et ont crû. Le cristal de B jouant le rôle de support, la topographie des faces terminales des aiguilles de la phase A a ainsi pu être observée.

Dans la plupart des cas les faces terminales des aiguilles présentent un aspect arrondi (exemptes de facettes) (Figure D - 32.a) ce qui ne permet pas d'identifier les faces terminales et leur topographie. Ces motifs sont probablement dus à l'historique des cristaux qui sont observés hors de leur solution d'origine. Il est possible que lors du séchage des cristaux, l'évaporation du solvant (le Propan-2-ol s'évaporant avant l'eau, la solubilité diminue fortement (Figure D - 5)) dans ces parties entraîne une forte sursaturation responsable d'une transition rugueuse cinétique des faces de croissance ou de la formation de micro cristaux ou à une précipitation.

Cependant, dans certains cas il a été possible d'observer des faces terminales présentant un aspect facetté (Figure D - 32.b). La topographie de ces faces est similaire à celles observées pour les faces latérales. Elles se présentent (Figure D - 32.b) sous forme de faces rugueuses et de faces cannelées.

Les cristaux observés sont des agglomérats de cristaux, sur la Figure D - 32.b, deux cristaux peuvent être différenciés, le premier est un cristal de 3 à 4  $\mu\text{m}$  de large situé dans la partie gauche de l'image et le second de moins de 2  $\mu\text{m}$  de large situé sur la partie droite de l'image.

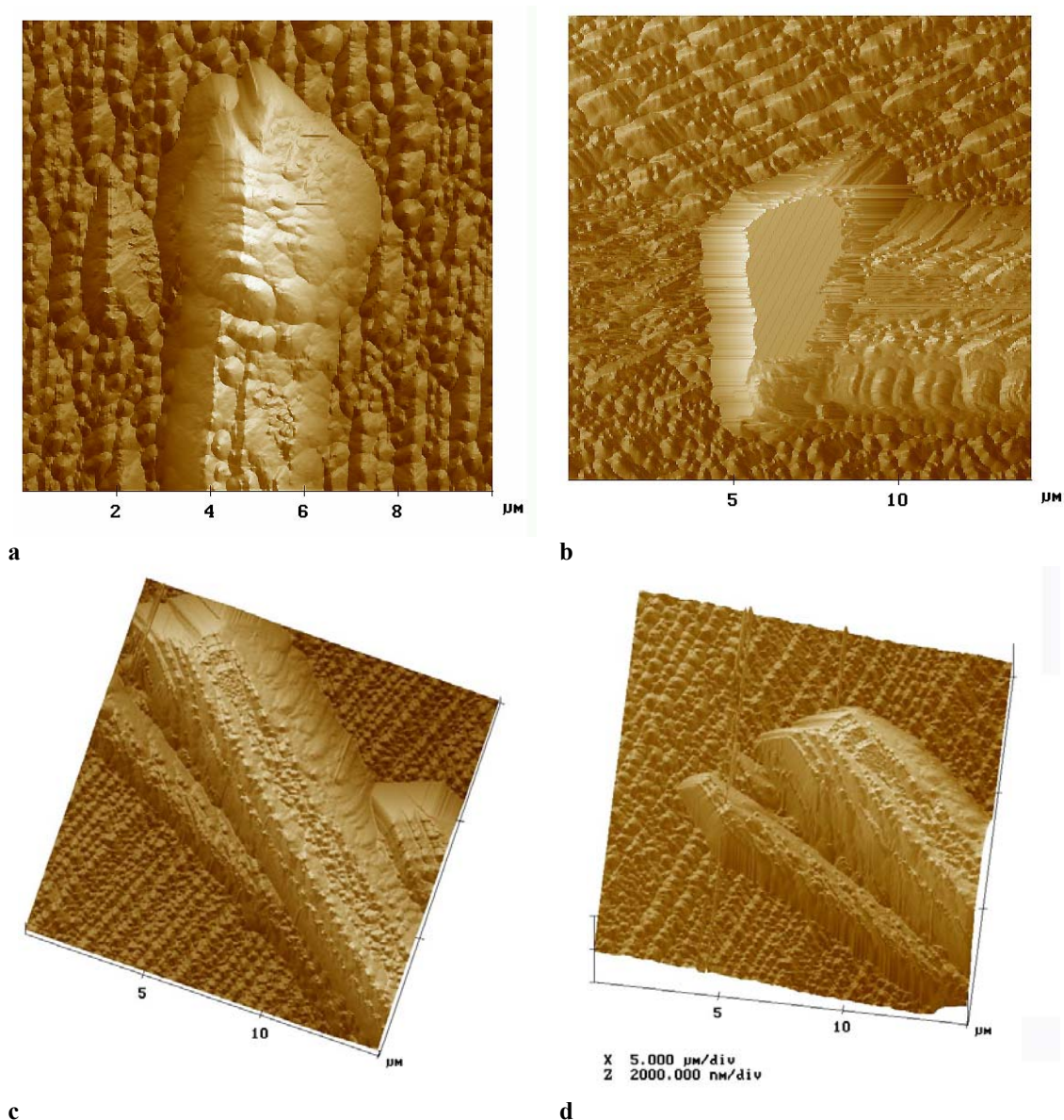
La topographie du premier cristal fait apparaître sur les faces latérales des faces cannelées dont les stries sont orientées avec un angle de  $150^\circ$  par rapport à l'axe d'allongement de l'aiguille (comme pour les cristaux observés précédemment dans le mélange eau/Propan-2-ol) et une face de type rugueuse. Les angles entre les faces latérales (Figure D - 32.b) sont respectivement de la gauche vers la droite de  $133^\circ$  et  $135^\circ$ . Ces angles entre les faces latérales correspondent à ceux observés pour les cristaux obtenus dans le même mélange (Propan-2-ol/eau). Une seule face terminale est observable, elle est de type rugueuse et se trouve dans le prolongement d'une face latérale de même nature.

Le second cristal (Figure D - 32.c et .d) présente deux faces latérales et deux faces terminales, la topographie des faces latérales est de type rugueux et cannelé (Figure D - 32.c) l'angle entre les faces latérales est de  $120^\circ$ .

Les faces terminales présentent dans le prolongement des faces latérales, la même topographie de surface (face cannelée et rugueuse). La face terminale cannelée est dans le prolongement de la face latérale étant elle-même cannelée, il en est de même pour les faces rugueuses.

Les angles entre les faces latérales et les faces terminales sont dans les deux cas, d'environ  $134^\circ$  ( $133^\circ$  et  $135^\circ$ ) entre les faces rugueuses et entre les faces cannelées cet angle est de  $144^\circ$ .

A partir de ces mêmes cristaux, formés d'agglomérats d'Irbesartan de la phase A sur un cristal de la phase B, des expériences de croissance en milieu stagnant dans une solution de Propan-2-ol ont été réalisées dans une solution sursaturée en Irbesartan phase A et B, à  $20^\circ\text{C}$ .



**Figure D - 33 : observations par AFM ex situ de cristaux d'Irbesartan phase A qui ont nucléé ou se sont agglomérés et ont crû sur un cristal de la phase B qui a cristallisé dans les mêmes conditions, à 20°C, dans un mélange Propan-2-ol/eau (31/69). Ces cristaux sont placés 20°C dans une solution de Propan-2-ol sursaturée en Irbesartan phase A ( $\beta=2,4$ ) et B ( $\beta=1,7$ ), a) pendant 1 heure 30 min, b), c) et d) pendant 4 heures.**

Les images réalisées sur les cristaux après croissance sont présentées sur la Figure D - 33. Les cristaux sont placés dans une solution de Propan-2-ol sursaturée à un  $\beta$  de 2,4 par rapport à la phase A de l'Irbesartan et laissés pendant 1 heure 30 minutes; les faces terminales des aiguilles présentent toujours un aspect arrondi (Figure D - 33.a) mais un léger facettage commence à apparaître.

Les cristaux sont alors placés dans la même solution pendant 4 heures (Propan-2-ol sursaturée en Irbesartan phase A à un  $\beta$  de 2,4). Les aiguilles présentent en tête un motif triangulaire (Figure D - 33.b, .c et .d). Ces motifs confirment les observations précédentes obtenues pour les essais de cristallisation dans le Propan-2-ol et dans le binaire Propan-2-ol/eau. En effet, les cristaux de la phase A ont nucléé et crû dans le mélange Propan-2-ol/eau à (31/69), la croissance de la phase A dans ce milieu a montré des motifs de croissance (Figure D - 31) et notamment des macro-marches orientées avec un angle de 150° par rapport à l'axe d'allongement des aiguilles.

Ces mêmes macro-marches observées sur les cristaux obtenus dans le Propan-2-ol présentent une orientation par rapport à l'axe d'allongement des aiguilles de 90°. Cette différence avait alors été attribuée à une influence du milieu de cristallisation sur la croissance des cristaux. Cette expérience confirme cette hypothèse, la morphologie des cristaux obtenus dans le Propan-2-ol est différente de celle obtenue dans un mélange Propan-2-ol/eau.

La croissance de ces cristaux dans le Propan-2-ol se faisant à partir de cristaux ayant une morphologie différente, le changement du solvant de cristallisation provoque la croissance de ces cristaux mais entraîne une modification de leur cinétique de croissance provoquant un changement de la morphologie des aiguilles. Ceci engendre un changement de direction de croissance de l'aiguille. Il y a donc bien un effet de l'eau sur la croissance des cristaux d'Irbesartan.

### V.3.1.3 Effet de molécules possédant une fonction acide

La troisième catégorie d'additif testée est composée des molécules possédant des groupements acides. L'énergie d'adsorption obtenue par modélisation est supérieure à celle du groupement alcool mais la sélectivité de ce type de molécule est inférieure à celle des fonctions testées précédemment. L'utilisation de molécules possédant différentes longueurs de chaîne aliphatique et des molécules possédant plusieurs groupements acides (Tableau D - 8) n'ont pas entraînés de modification significative du faciès des cristaux d'Irbesartan. La phase cristalline obtenue a toujours été la phase A.

**Tableau D - 8 : Effet de molécules possédant une fonction acide.**

<b>Molécules</b>	<b>Formules</b>	<b>Influence sur la cristallisation</b>	
		<b>Nucléation</b>	<b>Faciès</b>
Acide acétique	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	Obtention de A	Aucun
Acide oxalique	HOOC-COOH	Obtention de A	Aucun
Acide citrique	HOC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> (COOH) <sub>3</sub>	Obtention de A	Aucun
Acide caproïque	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> COOH	Obtention de A	Aucun
Acide caprylique	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> COOH	Obtention de A	Aucun
Acide caprique	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> COOH	Obtention de A	Aucun
Acide stéarique	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> COOH	Obtention de A	Aucun
Acide pirrélique	H <sub>3</sub> COOCC <sub>5</sub> H <sub>10</sub> COOH	Obtention de A	Aucun
Acide polyacrylique	-(CH <sub>2</sub> -CHCOOH) <sub>n</sub> -	Obtention de A	Aucun

### V.3.1.4 Effet de molécules possédant une fonction amine

Plusieurs types d'amine ont été testés (Tableau D - 9) cependant, ces molécules n'ont pas permis de modifier le faciès des cristaux d'Irbesartan.

**Tableau D - 9 : Effet de molécules possédant une fonction amine.**

<b>Molécules</b>	<b>Formules</b>	<b>Influence sur la cristallisation</b>	
		<b>Nucléation</b>	<b>Faciès</b>
Ammoniaque	NH <sub>4</sub> OH	Obtention de A	Aucun
Triméthyléthylène diamine	(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Obtention de A	Aucun
Benzidine	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	Obtention de A	Aucun

### V.3.1.5 Effet de molécules possédant une fonction amide

Ce type de fonction n'a pas fait apparaître de modification significative du faciès des cristaux d'Irbesartan.


**Tableau D - 10 : Effet de molécules possédant une fonction amide.**

<b>Molécules</b>	<b>Formules</b>	<b>Influence sur la cristallisation</b>	
		<b>Nucléation</b>	<b>Faciès</b>
Diméthylformamide	OCHN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Obtention de A	Aucun

### V.3.1.6 Effet de molécules possédant une fonction carboxylique

Ce type de fonction chimique n'a pas fait apparaître aux concentrations testées d'effet sur la nucléation ou la modification du faciès des cristaux d'Irbesartan.

**Tableau D - 11 : Effet de molécules possédant des fonctions carboxyliques.**

<b>Molécules</b>	<b>Formules</b>	<b>Influence sur la cristallisation</b>	
		<b>Nucléation</b>	<b>Faciès</b>
Acétone	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O	Obtention de A	Aucun
Polyvinylpyrrolidone		Obtention de A	Aucun
Polyvinylpolypyrrolidone		Obtention de A	Aucun

### V.3.1.7 Effet de molécules possédant un Soufre

Ce type de fonction n'a pas eu d'impact significatif sur le faciès des cristaux d'Irbesartan.

**Tableau D - 12 : Effet de molécules possédant un Soufre.**

<b>Molécules</b>	<b>Formules</b>	<b>Influence sur la cristallisation</b>	
		<b>Nucléation</b>	<b>Faciès</b>
Acide sulfurique	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Obtention de A	Aucun
DMSO	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> SO	Obtention de A	Aucun

### V.3.1.8 Effet de molécules possédant un phosphate

Le groupement phosphate ne présente aucun effet en tant qu'additif sur le faciès aciculaire des cristaux obtenus. Ce type de fonction n'a pas fait apparaître de modification significative du faciès des cristaux d'Irbesartan.

**Tableau D - 13 : Effet de molécules possédant un phosphate.**

<b>Molécules</b>	<b>Formules</b>	<b>Influence sur la cristallisation</b>	
		<b>Nucléation</b>	<b>Faciès</b>
Tétra I propylméthylène diphosphate	(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> O <sub>3</sub> P-O-PO <sub>3</sub> (C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ) <sub>2</sub>	Obtention de A	Aucun

### V.3.1.9 Effet de molécules possédant des chaînes aliphatiques ou des cycles aromatiques

Ce type de fonction n'a pas fait apparaître de modification significative du faciès des cristaux d'Irbesartan.





**Tableau D - 14 : Effet de molécules possédant des chaînes aliphatiques ou des cycles aromatiques.**

<b>Molécules</b>	<b>Formules</b>	<b>Influence sur la cristallisation</b>	
		<b>Nucléation</b>	<b>Faciès</b>
Cyclohexane	$C_6H_{12}$	Obtention de A	Aucun
Toluène	$C_7H_8$	Obtention de A	Aucun
Paraffine	$C_{18}H_{38}$	Obtention de A	Aucun
Nonadecane	$C_{19}H_{40}$	Obtention de A	Aucun
Chlorobenzène	$C_6H_5Cl$	Obtention de A	Aucun
Dichlorométhane	$CH_2Cl_2$	Obtention de A	Aucun
Chloroforme	$CHCl_3$	Obtention de A	Aucun
MTBE	$CH_3OC(CH_3)_3$	Obtention de A	Aucun

### V.3.1.10 Effet de molécules polyfonctionnelles

L'utilisation de molécules polyfonctionnelles permet d'augmenter l'énergie d'interaction de l'additif avec la surface du cristal en combinant les effets des deux groupements.

**Tableau D - 15 : Effet de molécules polyfonctionnelles.**

<b>Molécules</b>	<b>Formules</b>	<b>Influence sur la cristallisation</b>	
		<b>Nucléation</b>	<b>Faciès</b>
1,3 Diamino propan-2-ol		Obtention de A	Aucun
Glycine		Obtention de A	Aucun
Mercapto-2-éthanol		Obtention de A	Aucun
Acide malique		Obtention de A	Aucun
Trikalium citrat	$C_6H_5K_3O_7$	Obtention de A	Aucun

L'utilisation du 1,3 Diamino-propan-2-ol a conduit à la cristallisation d'un solvate de l'additif.

Ce type de molécules n'a pas permis de modifier le faciès aciculaire des cristaux d'Irbesartan.

### V.3.1.11 Effet de molécules ioniques

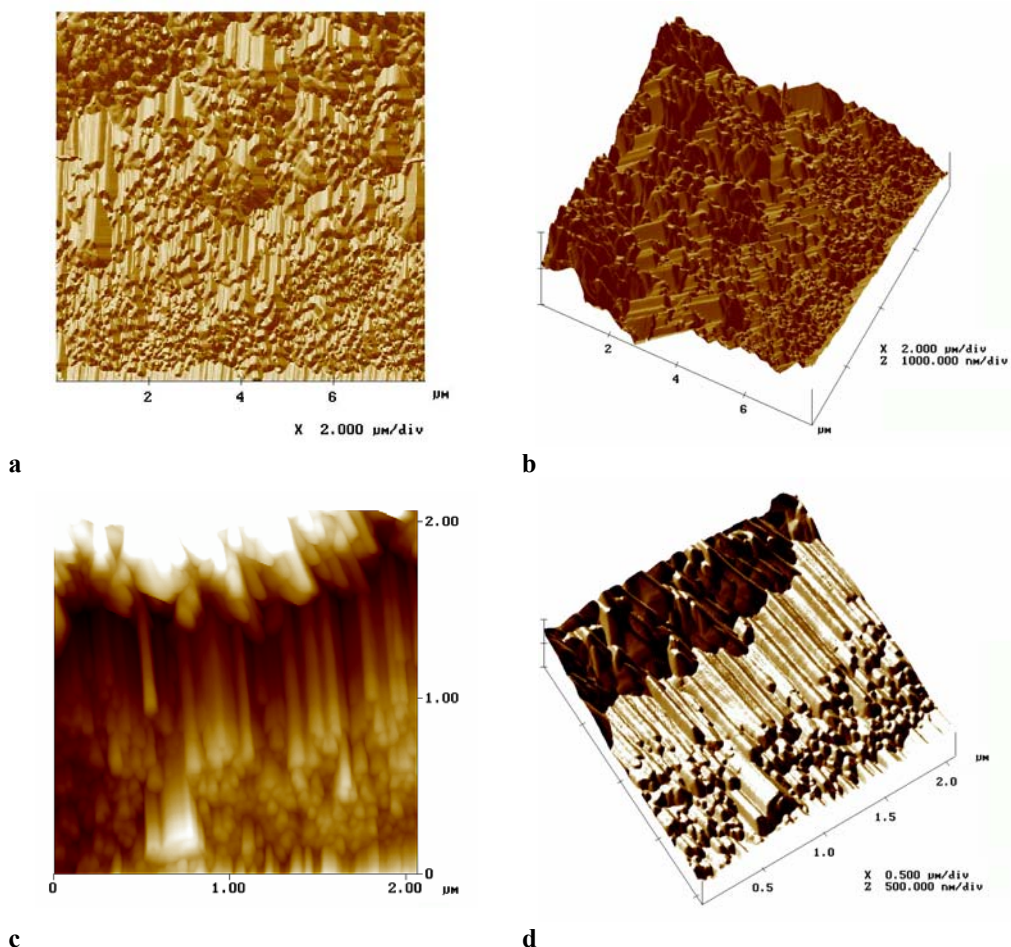
Dans cette partie plusieurs molécules ioniques ont été testées (Tableau D - 16). L'utilisation du KI durant la thèse d'Eric Garcia avait permis d'obtenir des cristaux de taille suffisamment importante pour résoudre la structure cristalline [GAR00]. Afin de déterminer l'ion responsable de cet effet, une série de sels de potassium a d'abord été testée sans effet visible sur le faciès.

Tableau D - 16 : Effet de molécules ioniques.

<u>Molécules</u>	<u>Formules</u>	<u>Influence sur la cristallisation</u>	
		<u>Nucléation</u>	<u>Faciès</u>
Iodure de potassium	KI	Obtention de A	Léger
Fluorure de potassium	KF	Obtention de A	Aucun
Chlorure de potassium	KCl	Obtention de A	Aucun
Hydroxide de potassium	KOH	Obtention de A	Aucun
Sulfate de sodium	K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Obtention de A	Aucun
Nitrate de potassium	KNO <sub>3</sub>	Obtention de A	Aucun
Permanganate de potassium	KMnO <sub>4</sub>	Obtention de A	Aucun
Iodure de sodium	NaI	Obtention de A	Aucun
Iodure de baryum	BaI <sub>2</sub>	Obtention de A	Léger

La deuxième série testée a été celle des iodures, iodure de sodium et de baryum. Le BaI<sub>2</sub> a montré un effet sur la croissance des cristaux de la phase A. Les cristaux obtenus sont d'une largeur comparable à ceux obtenus dans le mélange Propan-2-ol/eau. L'observation par AFM de leur surface fait apparaître des motifs différents de ceux observés précédemment sur les cristaux provenant des solutions de Propan-2-ol ou de mélange Propan-2-ol/eau.

Le cristal observé (Figure D - 34) a été obtenu à 20°C dans une solution de Propan-2-ol avec 1000 ppm de BaI<sub>2</sub> et se présente sous forme d'une aiguille d'environ 10 µm de large.



**Figure D - 34 : observations par AFM ex situ, des faces latérales des cristaux d'Irbesartan phase A obtenus à 20°C dans une solution de Propan-2-ol avec 1000ppm de BaI<sub>2</sub>, a), b) et d) représentation tridimensionnelle du cristal faisant apparaître des macro-crans et macro-marches ou micro-cristaux ayant une orientation perpendiculaire par rapport à l'axe d'allongement de l'aiguille, c) représentation bidimensionnelle de la topographie d'une face latérale montrant les mêmes motifs (l'axe z représente la direction de l'axe aciculaire).**

La surface des faces latérales fait apparaître deux types de motifs d'environ 40 nm. Le premier est celui observé sur les cristaux obtenus dans le Propan-2-ol qui correspond à des macro-marches dont l'orientation est perpendiculaire à l'axe aciculaire. Le second en revanche n'a jamais été observé et s'apparente à des macro-crans.

Les faces observées correspondent à des faces de type S et K dégénérées en microfacettes de type F. Il est probable que l'effet de l'additif sur la croissance du cristal ait entraîné une accumulation de marches (step bunching) conduisant à la stabilisation de celles-ci en microfacettes et permettant aux faces S et K d'exister sur la forme de croissance du cristal.

Le BaI<sub>2</sub> a donc un effet favorable sur la croissance des cristaux d'Irbesartan et notamment sur les faces latérales car il favorise l'apparition de faces à croissance rapide et constitue un bon promoteur de croissance. Bien que cet effet puisse permettre d'obtenir des cristaux plus larges, il n'est pas suffisant pour modifier le faciès cristallin et compenser l'anisotropie structurale du cristal.

La série de molécules ioniques testées a montré que l'effet sur la croissance des cristaux est probablement dû à l'iode même si l'iodure de sodium n'a pas entraîné d'effet remarquable. Le iodure de baryum semble permettre d'augmenter la vitesse de croissance des faces latérales en stabilisant des faces à croissance rapides de type S et K.

### V.3.2 Utilisation d'additifs de type Tensio-actifs

Les molécules de tensio-actifs testées en tant qu'additifs sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau D - 17). Les tensioactifs font partie des substances appelées surfactantes car elles sont capables de réduire la tension de surface des liquides dans lesquels ils se trouvent.

**Tableau D - 17 : Effet de molécules tensio-actives.**

<u>Molécules</u>	<u>Formules</u>	<u>Influence sur la cristallisation</u>	
		<u>Nucléation</u>	<u>Faciès</u>
Tétradécyl ammonium chloride	$\text{Cl, H}_3\text{N}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$	Obtention de A	Aucun
Dodécyltriméthyl ammonium chloride	$\text{Cl, (H}_3\text{C)}_3\text{N}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$	Obtention de A	Aucun
Chlorure de triméthylododecyl ammonium	$\text{Cl, H}_3\text{N}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$	Obtention de A	Aucun
Dodecyl pyrridinium chloride	$\text{Cl, (C}_5\text{H}_5\text{N)}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$	Obtention de A	Aucun
Dodecyl triméthylammonium bromide	$\text{Br, (H}_3\text{C)}_3\text{N}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$	Obtention de A	Aucun
Dodécylbenzène sulfonic acide de sodium	$\text{Na, O}_3\text{S(C}_6\text{H}_5)-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$	Obtention de A	Aucun

Les différents tensio actifs utilisés n'ont pas permis de modifier le faciès cristallin de l'Irbesartan et n'ont pas eu d'effet sur la stabilité des phases cristallines.

Il est pourtant remarquable que dans certaines conditions, deux faciès cristallins soient observables. Dans le cas du Chlorure de tétradécylammonium, à 20°C, pour une concentration en Irbesartan de 11 g/L<sub>sol.</sub> et 250 ppm d'additif, il apparaît dans le cristallisateur des cristaux d'une dizaine de microns de large et de très fines aiguilles (ANNEXE D-5). Ceci peut être dû aux mécanismes mis en évidence dans la partie D-III.2 dans laquelle il a été vu qu'un mécanisme de nucléation secondaire pouvait intervenir à partir d'une sursaturation critique. Les cristaux les plus larges sont donc les cristaux apparaissant lors de la nucléation primaire et les plus petits par nucléation secondaire.

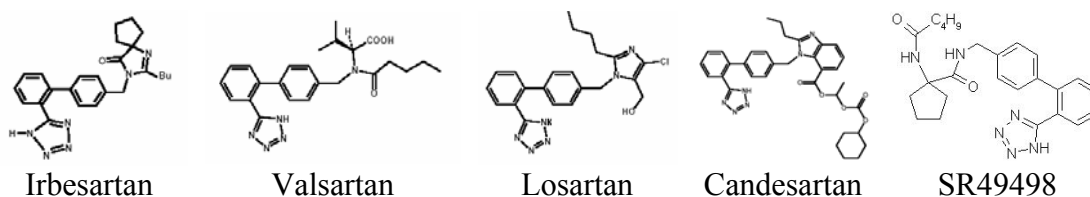
### V.3.3 Utilisation d'additifs de type "Tailor-made"

Une approche pour la sélection d'additifs, consiste à utiliser des molécules structurellement similaires à la molécule de soluté ou présentant la même configuration que les sites de croissance des faces sur lesquelles elles doivent interagir.

Pour cela dans un premier temps des principes actifs provenant de la même classe pharmaceutique ont été étudiés. Trois principes actifs sont sélectionnés (Figure D - 35) le Losartan potassique, le Valsartan et le Candesartan. Ces molécules possèdent une même base structurale qui est le groupement constitué de deux cycles aromatiques et d'un cycle tétrazole.

Les trois molécules sélectionnées diffèrent de l'Irbesartan par les groupements positionnés en position para du cycle aromatique.





**Figure D - 35 : additifs de "type tailor-made" utilisés pour avoir un effet sur la croissance de l'Irbesartan forme A.**

L'étude de la cristallisation de l'Irbesartan en présence de Losartan (Chap. D-V.1) a montré qu'en augmentant la solubilité, il augmente aussi les fréquences de nucléation de l'Irbesartan. Cet effet n'est pas favorable à croissance des cristaux mais à leur nucléation.

Les cristaux obtenus pour les solutions additivées avec du Valsartan et du Candesartan présentent un faciès aciculaire.

Enfin, le dernier additif de type "Tailor made" qui a été testé, correspond à la molécule d'Irbesartan dont le cycle portant la fonction amide a été ouvert, le SR49498. Les résultats présentés en ANNEXE D-6 montrent pour certaines conditions des cristaux plus larges entourés de fines aiguilles ce qui conduit à établir les mêmes remarques que dans la partie V.3.2.

Les cristallisoirs placés à température constante, à différentes concentrations et quantités d'additifs n'ont pas permis de modifier le faciès cristallin de manière significative.

## V.4 Discussions

Dans cette partie l'utilisation de la modélisation moléculaire a permis de déterminer la fonction chimique présentant la plus grande affinité avec les faces terminales. Pour cela l'utilisation de module de "Docking", permettant de calculer les interactions de certaines fonctions chimiques avec la surface, a permis de classer les fonctions chimiques par ordre de sélectivité vis-à-vis des faces terminales du cristal d'Irbesartan (c'est-à-dire dont l'énergie d'interaction est plus importante vis-à-vis des faces terminales que des faces latérales. Ces groupements chimiques devraient donc s'adsorber préférentiellement sur celles-ci). Cependant il faut tenir compte de l'interaction du solvant qui représente pour le cristal une impureté du système.

La fonction acide aminé apparaît alors comme la plus intéressante pour modifier le faciès cristallin de l'Irbesartan ce qui n'est pas vérifiée expérimentalement.

Les expériences réalisées sur l'influence de tels additifs sur la nucléation de l'Irbesartan ont montré que le Losartan® permet d'augmenter de façon significative les fréquences de nucléation. Cette influence est liée à la modification par l'additif de la solubilité de la phase A. Il faut donc que l'affinité de celui-ci soit suffisamment forte avec les faces terminales du cristal mais en s'adsorbant à la surface, il diminue la tension interfaciale cristal / solution.

Dans le cas de l'eau, son effet sur les fréquences de nucléation est le même que la variation de la solubilité. Ainsi, les fréquences de nucléation vont augmenter lorsque la solubilité augmente et diminuer lorsque la solubilité diminue. La variation des fréquences de nucléation n'est pas due à l'adsorption de l'additif à la surface du cristal mais aux variations des propriétés de celui-ci.

L'observation des mécanismes de croissance dans la première partie a montré qu'il ne serait pas suffisant pour modifier le faciès cristallin de ralentir la croissance des faces terminales car les faces latérales ne croissent pas avant la nucléation secondaire.

A partir de ces données il faudrait donc soit augmenter la vitesse de croissance des faces latérales soit diminuer de manière suffisante les fréquences de nucléation afin de pouvoir atteindre une sursaturation suffisamment élevée pour permettre la croissance des faces latérales.

Les additifs utilisés pour modifier la croissance et donc le faciès cristallin n'ont pas permis de changer le faciès des cristaux de manière significative. En effet l'adsorption des additifs sur les faces du cristal ralentit la croissance des faces terminales mais pas assez pour faire apparaître un changement visible du faciès.

Pour certains additifs, des cristaux plus larges ont été obtenus mais statistiquement, ils ne sont pas majoritaires au sein du cristalliseur. Il est donc probable que les premiers cristaux aient nucléés par nucléation primaire avec une forte sursaturation permettant la croissance des faces latérales mais que rapidement une deuxième vague de nucléation secondaire ait consommé rapidement la sursaturation et entraîne la formation de fines aiguilles.

Ceci signifie que de tels additifs s'ils peuvent permettre d'obtenir des monocristaux de taille raisonnable au laboratoire ne pourront pas être intégrés au sein d'un procédé industriel.

## **E. CONCLUSION**

Il est connu que les propriétés intermédiaires et d'usage des cristaux sont principalement contrôlées par leur faciès. La maîtrise de la cristallisation apparaît alors comme un point essentiel au bon déroulement du procédé de cristallisation.

Les deux faciès les plus problématiques sont d'une part, les cristaux plaquettaires et d'autre part, les cristaux aciculaires.

Une des techniques permettant de contrôler le faciès cristallin est l'ajout d'additifs dans le milieu de cristallisation. Ces molécules en s'adsorbant et se desorbant sur les sites de croissance vont modifier les cinétiques de croissance des faces et donc changer le faciès cristallin.

Dans une première partie, une revue des aspects théoriques et pratiques concernant le passage des molécules de l'état de soluté à celui de composante du cristal a été réalisée en décrivant pour chacune des étapes de la cristallisation les différents mécanismes pouvant intervenir.

Cette partie s'est articulée suivant le déroulement de la cristallisation passant d'une solution thermodynamiquement stable à une solution sursaturée pouvant entraîner la nucléation des cristaux qui constitue la première étape de cette transition liquide/solide. Nous avons ensuite développé en détail les différents mécanismes de croissance et les modèles théoriques qui leur sont associés. Une attention particulière a été portée sur la formation des macles.

Enfin, la synthèse bibliographique consacrée aux additifs a permis de faire une revue de leurs principaux effets sur la cristallisation au travers de divers exemples. Les différentes méthodologies proposées permettant de sélectionner et de quantifier les effets de ces additifs ont été spécifiquement décrites.

Dans le troisième chapitre de ce manuscrit nous avons présenté l'ensemble des techniques et des méthodologies utilisées pour la cristallisation et la modélisation du principe actif étudié. Cette partie a débuté par la présentation et la description des caractéristiques de la molécule et du système cristallin.

Les caractérisations par diffraction des rayons X et par analyse calorimétrique différentielle ont révélé la présence de deux desmotropes, c'est-à-dire la cristallisation de chacun des deux tautomères présents en solution. Il ne s'agit donc pas dans notre cas de polymorphisme mais de deux phases distinctes correspondant aux deux tautomères qui sont présents simultanément dans chacune des solutions préparées. Ces données ont servi pour l'identification des phases cristallines.

Les techniques de caractérisation des cristaux par microscopies (optique, électronique et à force atomique) ont permis d'observer et de caractériser le solide. La mesure des temps d'induction et des cinétiques de croissance ont été mises en oeuvre pour mesurer les différents paramètres de la cristallisation de l'Irbesartan (nucléation et croissance) dans le solvant seul puis en milieu additivé.

Enfin la description des méthodes et méthodologies utilisées pour la modélisation moléculaire a été présentée.

Cette étude a eu pour but d'étudier la cristallisation d'une molécule présentant un faciès aciculaire. La phase cristalline étudiée durant cette thèse est l'Irbesartan phase A dont le solvant de cristallisation utilisé est le Propan-2-ol. Dans ce solvant, la phase A est la moins soluble (la plus stable) et la variation du système est monotropique par rapport à la phase B.

L'irbesartan possède en solution un équilibre tautomérique. Il en résulte dans la solution la présence de deux tautomères dont chacun cristallise à l'état solide pour former les deux desmotropes correspondants.

Nous avons mis en évidence l'influence du milieu de cristallisation sur la solubilité et sur la stabilité des deux desmotropes. La phase B apparaît en considérant la théorie de Burger (bien qu'il ne s'agisse pas de polymorphisme) comme étant la phase thermodynamiquement la plus stable (énergie de cristal, enthalpie et température de fusion plus élevées). Cependant elle ne l'est pas dans le solvant utilisé qui est le Propan-2-ol mais l'est dans l'eau. Nous avons montré que cela est dû à l'équilibre tautomérique qui est modifié lorsque l'on change de solvant.

Les expériences de cristallisation en phase gaz ont montré qu'à partir de la phase A, il est possible de cristalliser de la phase B, la transformation du tautomère H' en H a donc lieu même en phase vapeur. En revanche l'inverse n'a pas été observé. La réaction peut être réalisée sans solvant, le mécanisme de la réaction est donc dans ces conditions un mécanisme intramoléculaire. Le rôle du solvant n'est donc pas forcément de permettre la réaction mais il pourrait influencer sa réversibilité et favoriser l'une ou l'autre des deux espèces au sein de la solution.

L'étude du milieu de cristallisation (eau et Losartan®) sur la solubilité a mis en évidence deux types d'effets. Le premier est un effet de l'additif sur la tension interfaciale, en s'adsorbant à la surface des cristaux. L'évolution de la solubilité est donc dépendante de l'occupation des sites du pas répétable, elle augmente en fonction de la quantité en additif dans le milieu. Le deuxième est celui de l'additif sur les propriétés du solvant. Dans ce cas, la variation de la solubilité est fonction des propriétés du mélange et de l'affinité de la molécule de soluté pour chacun des deux solvants.

Ces additifs agissent sur la solubilité en modifiant soit la tension interfaciale soit les propriétés de la solution.

Après cette première partie consacrée à la détermination du comportement de la molécule en solution, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques structurales de la phase A par modélisation moléculaire.

Celle-ci a été réalisée à partir de la structure cristalline obtenue par diffraction des rayons X. Elle a montré que l'irbesartan cristallise dans un système trigonal du groupe d'espace R-3 et possède dans sa maille cristalline 18 molécules. L'utilisation des modèles classiques de prédiction de la morphologie et du faciès cristallin dans le vide entraîne la prédiction de cristaux fortement aciculaires. Ceci résulte d'une forte anisotropie structurale de l'Irbesartan faisant apparaître deux canaux hydrophobes suivant la direction cristallographique c, d'environ 8Å de diamètre.

Les faces terminales des aiguilles présentent un caractère hydrophile alors que les faces latérales en revanche présentent un caractère hydrophobe.

L'utilisation de module d'adsorption de surface montre que l'énergie d'interaction de la molécule de solvant (propan-2-ol) avec les faces terminales est plus forte qu'avec les faces latérales. Malgré cela, la morphologie et le faciès cristallin obtenus expérimentalement correspondent à ceux prédits par les modèles.

Dans une troisième partie nous nous sommes intéressés à la cristallisation de l'irbesartan et notamment aux mécanismes particuliers de cristallisation des cristaux aciculaires.

L'étude de la nucléation a permis d'identifier deux domaines de nucléation primaire, l'un correspondant à la nucléation primaire homogène et le second à la nucléation primaire hétérogène. Le premier domaine nous a permis de déterminer la tension interfaciale de la phase A à différentes températures. La tension interfaciale ne varie pas de manière significative dans la gamme de température étudiée et est cohérente avec les valeurs données par les modèles de prédiction. La variation des fréquences de nucléation est donc principalement liée à la variation de la solubilité. Cependant cette valeur reste relativement élevée pour ce type de molécule par rapport aux valeurs données dans la littérature.

Le domaine de nucléation primaire hétérogène permet de déterminer le facteur d'efficacité de mouillage du germe. Les conditions expérimentales ne nous permettant pas de déterminer le substrat de nucléation, l'extrapolation à la détermination de l'angle de mouillage n'a pas été réalisée.

Ensuite nous nous sommes intéressés à la croissance des cristaux en milieu stagnant. Les observations en microscopie optique ont permis de mesurer les cinétiques de croissance des faces terminales en fonction de la sursaturation. Il est apparu une zone morte de croissance et un mécanisme de croissance par germination bidimensionnelle des faces terminales. Une interprétation des résultats par un mécanisme BCF modifié (de type Cabrera et Vermilyea) n'a pas été possible. De plus, la limite de zone métastable de nucléation secondaire est inférieure à la sursaturation critique de croissance des faces latérales. Ainsi la croissance des faces latérales ne peut pas être mesurée.

Les observations en microscopie à force atomique montrent que les cristaux ont un mécanisme de croissance hétérogène. En effet les cristaux se présentent sous forme d'agglomérats orientés les uns par rapport aux autres. Nous avons interprété ce résultat en s'appuyant sur le concept de "regular over and intergrowth" caractérisant la croissance des macles.

Enfin la dernière partie de ce chapitre a été consacrée aux effets d'additifs sur la cristallisation de l'irbesartan. A partir des résultats précédents de modélisation, la cristallographie de la surface des cristaux a permis de sélectionner certaines fonctions chimiques dont l'énergie d'interaction a été calculée par adsorption de surface. Les résultats expérimentaux décrits précédemment ont permis de déterminer l'action des additifs sur la cristallisation.

Le premier effet est la diminution de la vitesse de croissance des faces terminales et le second est l'augmentation des vitesses de croissance des faces latérales ou la diminution des fréquences de nucléation.

La méthodologie utilisée pour la sélection d'additifs est basée sur la connaissance de la cristallographie du cristal dont la structure a été obtenue par diffraction des rayons X. Le calcul des énergies d'interaction cristal additif par adsorption de surface a permis de sélectionner des groupements fonctionnels possédant une énergie d'interaction supérieure avec les faces terminales. Enfin des cristallisations isothermes ont permis de tester l'effet de ces additifs sur la cristallisation.

Cette étude a montré que dans notre cas une approche classique d'additif sur la croissance n'a pas permis d'aboutir à la modification du faciès cristallin. L'adsorption des additifs à la surface du cristal diminue sa tension interfaciale et donc augmente les fréquences de nucléation. Ceci a pour conséquence de favoriser la nucléation or la limite métastable de nucléation secondaire est inférieure à la sursaturation nécessaire à la croissance des faces latérales du cristal de la phase A. La diminution des fréquences de nucléation est donc une condition essentielle.

Un moyen de modifier le faciès est donc de diminuer les fréquences de nucléation. L'étude des fréquences de nucléation a montré que celles-ci étaient principalement contrôlées par la solubilité, tout en ralentissant les vitesses de croissance des faces terminales.

Il serait intéressant, en perspective, de modifier les propriétés du solvant afin de maîtriser la croissance sans augmenter les fréquences de nucléation. Il est cependant possible qu'en changeant les propriétés du solvant de cristallisation, le desmotrope B soit favorisé.

Enfin, nous concluons en soulignant que la caractérisation de l'équilibre tautomérique en solution semble une voie intéressante afin de maîtriser la cristallisation. En effet, les résultats étonnants obtenus par sublimation montre que le transfert du proton n'est pas seulement lié à la présence du solvant. Déterminer la concentration de chacun des tautomères en solution devrait permettre d'en évaluer l'influence sur la croissance de la phase A.

Le tautomère H' étant un additif de type "Tailor-made" parfait pour empêcher la croissance de la phase A.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**



- [AQU01] D. Aquilano, G. Sgualdino, Fundamental aspects of equilibrium and crystallization kinetics, in Crystallization processes in fats and lipid systems, Marcel Dekker, New York (2001) 1.
- [BAR82] A. Baronnet, Ostwald ripening in solution. The case of Calcite and Mica, *Estudios geol.*, 38 (1982) 185.
- [BAU01] J. Bauer, S. Spanton, Ritonavir; An extraordinary example of conformational polymorphism, *Pharmaceutical Research*, 18(6) (2001) 859.
- [BAU02] R. Bauer, G. Zundel, Homoconjugated (NH...N)<sup>+</sup> Hydrogen bonds with great proton polarizability-FTIR and NMR studies, *J. Phys. Chem. A* 106 (2002), 5828.
- [BAU98] M. Bauer, R. K. Harris, R. C. Rao, D. C. Apperley, C. A. Rodger, NMR study of desmotropy in Irbesartan, a tetrazole-containing pharmaceutical compound, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1998) 475.
- [BEC00] W. Beckmann, Seeding the desired polymorph : background, possibilities, limitations and case studies, *Organic Process Research and Development* 4 (2000) 372.
- [BEC84] W. Beckmann, R. Boistelle, K. Sato, Solubility of the A, B and C polymorphs of stearic acid in decane, methanol and butanone, *J. Chem. Eng. Data* 29 (1984) 211.
- [BEN69] P. Bennema, The importance of surface diffusion for crystal growth from solution, *J. of Crystal Growth* 5 (1969) 29.
- [BEN90] P. Bennema, O. Söhnel, Interfacial surface tension for crystallization and precipitation from aqueous solutions, *J. of Crystal growth* 102 (1990) 547.
- [BEN92] P. Bennema, Theory of growth and morphology applied to organic crystals; possible applications to protein crystals, *J. of crystal growth* 122 (1992) 110.
- [BÖC98] Z. Böcskei, K. Simon, R. Rao, A. Caron, C A. Rodger, M. Bauer, Irbesartan crystal form B, *Acta cryst. C* 54 (1998) 808.
- [BOI85] R. Boistelle, Concepts de la cristallisation en solution, *Actualités néphrologiques*, Flammarion, Paris (1985).
- [BRA66] A. Bravais, *Etudes cristallographiques*, Gauthier-villars, Paris (1866).
- [BUR45] M. J. Buerger, *American Mineralogist* 30, 469, *ibidem* 1977, 32 593 (1945).
- [BUR51] W. K. Burton, N. Cabrera, F. C. Frank, *Phil. Trans. Roy. Soc., London*, A243 (1951) 299.
- [BUR79] A. Burger, R. Ramberger, On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals I. theory of thermodynamic rules, *Mikrochim. Acta* II, 259.

- [CAB58] N. Cabrera, D. A. Vermilyea, Growth and perfection of crystals, R. H. Doremus, B. W. Roberts and D. Turnbull ed., New York (1958) 393.
- [CAR67] K. D. Carlson, The Knudsen effusion method, in The characterization of high-temperature vapors, Wiley & sons, New York (1967) 115.
- [CAT78] E. D. Cater, The effusion method at age 69 : Current state of the art, Characterization of high temperature vapors and gases vol. 1, J. W. Hastie, Washington (1978) 3.
- [CHA02] C. Chatillon, L. F. Malheiros, P. Rocabois, M. Jeymond, High-temperature mass spectrometry with the Knudsen cell : II. Technical constraints, the multiple-cell method for activity determinations, High temperature-High pressure, 34 (2002) 213.
- [CHA84] H. L. Le CHATELIER, *Comptes rendus*, 99, 786 (1884).
- [CHE05] A. A. Chernov, L. N. Rashkovich, P. G. Vekilov, Steps in solution growth : dynamics of kinks, bunching and turbulence, J. of Crystal Growth, 275 (2005) 1.
- [CHE74] A. A. Chernov, Stability of faceted shapes, J. of Crystal Growth, 24/25 (1974) 11.
- [CHE84] A. A. Chernov, Modern crystallography III, part. I., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984).
- [CHR91] J. Christoffersen, E. Rostrup, M. R. Christoffersen, Relation between interfacial surface tension of electrolyte crystals in aqueous suspension and their solubility; a simple derivation based on surface nucleation, J. of Crystal Growth 113 (1991) 599.
- [CLY03] G. Clydesdale, R. B. Hammond, K. J. Roberts, Molecular modelling of bulk impurity-mediated crystal habit modification of Naphtalene and Phenanthrene in the presence of heteroimpurity species, J. Phys. Chem. B, 107 (2003) 4826.
- [CRA94] G. M. Crawley, thèse : granulométrie des suspensions de particules fines par mesures turbidimétriques spectrales. Application à l'étude de la fragmentation des cristaux dans une cuve agitée. Institut National Polytechnique de Grenoble et Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne (1994).
- [CUP04] H. M. Cuppen, G. Beurskens, S. Kozuka, K. Tsukamoto, J. M. M. Smits, R. de Gelder, R. F. P. Grimbergen, H. Meekes, Crystal structure and growth behaviour of Aspartame form I-A, Crystal Growth and Design, 5, 3 (2005) 917.
- [CUR57] H. Curien, R. Kern, Macles par contact et par pénétration. Essai d'interprétation causale. Bull. Soc. Franç. Minér. Crist. 80 (1957) 111.
- [DAV91] R. J. Davey, L. A. Polywka, S. J. Maginn, The control of crystal morphology by additives : Molecular recognition, kinetic, and technology, in Advances in industrial crystallization, Butterworth Heinemann, Oxford (1991), 150.
- [DEL58] G. Del Re, J. Chem. Soc. (1958) 4031.

- [DON37] J. D. H. Donnay, D. Harker, A new law of crystal morphology extending the law of Bravais, *Amer. Min.*, 22 (1937) 446.
- [FAB04] W. M. F. Fabian, L. Antonov, D. Nedeltcheva, F. S. Kamounah, P. J. Taylor, Tautomerism in Hydroxynaphthaldehyde anils and azo analogues: a combined experimental and computational study, *J. Phys. Chem. A* 108 (2004) 7603.
- [FRA58] F. C. Frank, in : *Growth and perfection of Crystals*, Wiley, New York (1958) 411.
- [FRI07] M. G. Friedel, *Etudes sur la loi de Bravais*, *Bull. Soc. Franc. Miner.*, 9 (1907) 326.
- [FRI26] G. Friedel, *Leçons de cristallographie*, Ed. Berger-Levrault, Nancy (1926).
- [GAR00] E. Garcia, thèse : *Etude de la dissolution et de la croissance de principes actifs*, Université Paul Cezanne Aix-marseille, (2000).
- [GAR02] S. Garnier, S. Petit, G. Coquerel, Influence of supersaturation and structurally related additives on the crystal growth of  $\alpha$ -lactose monohydrate, *J. of Crystal Growth* 234 (2002) 207.
- [GIL72] G. H. Gilmer, P. Bennema, Computer simulation of crystal surface structure and growth kinetics, *J. of crystal growth* 13/14 (1972) 148.
- [GOE95] C. Goessens, D. Schryvers, J. van Landuyt, A. Millan, R. de Keyzer, Electron microscopical investigation of AgBr needle crystals, *J. of Crystal Growth* 151 (1995) 335.
- [GRA84] D. J. W. Grant, M. Mehdizadeh, Non-linear van't Hoff solubility-temperature plots and their pharmaceutical interpretation, *International journal of pharmaceutics*, 18 (1984) 25.
- [GUG59] E. A. GUGGENHEIM, *Thermodynamics. An advanced treatment for chemists and phisicists.*, Amsterdam (1959).
- [HAR56] P. Hartman, On the morphology of growth twins, *Z. Krist.* 107 (1956) 3.
- [HAR80] P. Hartmann, The attachment energy as a habit controlling factor II., application to anthracene, tin tetraiodide and orthorhombic sulphur, *J. of Crystal Growth*, 49 (1980) 157.
- [HAR80b] P. Hartmann, The attachment energy as a habit controlling factor II., application to corundum, *J. of Crystal Growth*, 49 (1980) 166.
- [HOR99] N. Rodriguez-Hornedo, D. Murphy, Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 88(7) (1999) 651.
- [HOU90] J. Houriez, *Etat cristallin, cristallisation et précipitation : pratique industrielle*

- [JAC58] K. A. Jackson, Liquid metals and solidification, Am. Soc. For metals (1958)
- [JAN75] R. Janssen-van Rosmalen, P. Bennema, J. Garside, The influence of volume diffusion on crystal growth, J. of Crystal Growth, 29 (1975) 342.
- [KAI34] R. Kaichew, I. N. Stranski, Zur theorie der linearen kristallisationsgeschwindigkeit, Z. Phys. Chem., A170 (1934) 295.
- [KAI81] R. Kaischew, J. Crystal Growth 51 (1981) 643.
- [KER61] R. Kern, Sur la formation des macles, Bull. Soc. Franç. Minér. Crist. LXXXIV (1961) 292.
- [KER68] R. Kern, Croissance cristalline et adsorption, Bull. Soc. Fr. Mineral. Cristallogr., 91 (1968) 247.
- [LAK03] R. Lakshminarayanan, S. Valiyaveetil, G. L. Loy, Selective nucleation of Calcium carbonate polymorphs : role of surface functionalization and poly(vinyl alcohol additive, Crystal growth and design, 3(6) (2003) 953.
- [LIF79] S. Lifson, A. T. Habler, P. Dauber, Consistent force field studies of intermolecular forces in hydrogen-bonded crystals 1., J. Am. Chem. Soc., 101(18) (1979) 5111.
- [LIU03] X. Y. Liu, S. W. Lim, Templating and supersaturation-driven anti-templating : principles of biomineral architecture, J. Am. Chem. Soc. 125 (2003) 888.
- [LIU95] X. Y. Liu, E. S. Boek, W. J. Briels, P. Bennema, Prediction of crystal growth morphology based on structural analysis of the solid-fluid interface, Nature, 374 (1995) 342.
- [MAR95] I. Markov, Crystal growth for beginners : fundamentals of nucleation, crystal growth and epitaxy, World scientific, Singapore (1995).
- [MER90] A. Mersmann, Calculation of interfacial tensions, J. of Crystal growth 102 (1990) 841.
- [MOR97] P. Morland, C. Chatillon, P. Rocabois, High-temperature mass spectrometry using the Knudsen effusion cell : Optimization of sampling constraints on the molecular beam, High temperature and materials science 37 (1997) 167.
- [MUL72] J. W. Mullin, Crystallization, Butterworths, London (1972).
- [NIE71] A. E. Nielsen, O. Söhnel, Interfacial tensions electrolyte crystal-aqueous solution from nucleation data, J. of Crystal growth 11 (1971) 233.
- [NIE71] A. E. Nielsen, O. Söhnel, Interfacial tensions electrolyte crystal-aqueous solution, from nucleation data, J. of Crystal Growth 11 (1971) 233.
- [OHA73] M. Ohara, R. C. Reid, in : Modeling Crystal Growth Rates from Solution, Prentice Hall, Englewood Cliffs (1973).

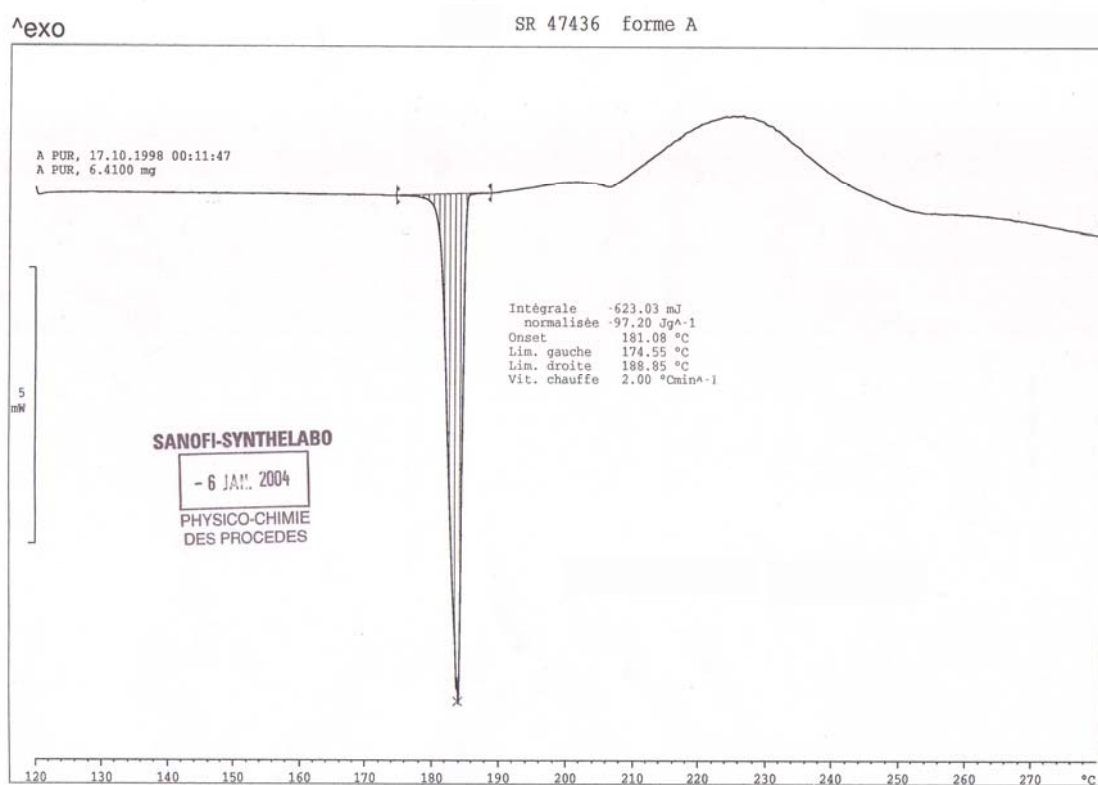
- [PEP90] G. Pèpe, D. Siri, GenMol : A fast program for molecular modelling. Application to the determination of the psychotonic or sedative effects of tricyclic antidepressant drugs. Modelling of Molecular Structure and Properties studies in physical and theoretical chemistry, Nancy, 71 (1990) 93.
- [PFE96] G. Pfeffer, R. Boistelle, Control of molecular crystals morphology, Trans. IChemE 74 Part A (1996) 744.
- [PFE97] G. Pfeffer, R. Sabbah, R. Boistelle, Half-crystal energy and enthalpy of sublimation of Diuron : 3-(3,4-Dichlorophenyl)-1,1-dimethylurea, J. Appl. Cryst. 30 (1997) 527.
- [PIN04] O. Pino-Garcia, A. C. Rasmuson, Influence of additives on nucleation of Vanillin : experiments and introductory molecular simulations, Crystal Growth and Design 4 n° 5 (2004) 1025.
- [SAN89] K. Sangwal, On the estimation of surface entropy factor, interfacial tension, dissolution enthalpy and metastable zone-width for substances crystallizing from solution, J. of Crystal growth 97 (1989) 393.
- [SEK73] R. F. Sekerka, in : Crystal growth : an introduction, ed. P. Hartman, Amsterdam (1973) 403.
- [SEY99] I. Seyssiecq, S. Veessler, G. Pèpe, R. Boistelle, The influence of additives on the crystal habit of Gibbsite, J. of Crystal Growth 196 (1999) 174.
- [STA90] E. Staab, L. Addadi, L. Leiserowitz, M. Lahav, Control of polymorphism by "Tailor-made" polymeric crystallization auxiliaries. Preferential precipitation of a metastable polar form for second harmonic generation, Adv. Mater. 2 (1990) 40.
- [STR84] C. Strazielle, Caractérisations : diffusion de la lumière, techniques de l'ingénieur, PE-595 (1984).
- [TAK04] M. Takahashi, J. Mizuki, In situ X-Ray diffraction study of molecular beam epitaxial growth of InAs/GaAs (001) quantum dots, J. of Crystal Growth 275/1-2 (2004) e2201.
- [TOW04] C. Towler, R. J. Davey, R. W. Lancaster, C. J. Price, Impact of molecular speciation on crystal nucleation in polymorphic systems : the conundrum of  $\gamma$  Glycine and molecular 'self poisoning', J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 13347.
- [TRO68] S. Troost, Influence of surface-active agents on the crystal growth of sodium triphosphate hexahydrate, J. of Crystal Growth 3(4) (1968) 340.
- [VAS02] J. L. Vassent, A. Marty, B. Gilles, C. Chatillon, Angular distribution of molecular beams and homogeneous layer growth : optimisation of geometrical parameters in molecular beam epitaxy, Vacuum 64 (2002) 65.
- [VER04] E. Verdurand, C. Bebon, D. Colson, J. P. Klein, A. F. Blandin, J. M. Bossoutrot, Secondary nucleation and growth of organic crystals in industrial crystallization, J. of Crystal Growth 275 (2005) e1363.

- [VOL31] M. Volmer, M. Marder, Zur theorie der linearen kristallisationsgeschwindigkeit unterkühlter schmelzen und unterkühlter fester modifikationen, Z. Phys. Chem., A154 (1931) 97.
- [WAR97] M. D. Ward, Organic crystal surface : structure, properties and reactivity, Current Opinion in Colloid & Interface Science, 2:51 (1997) 51.
- [WEI01] I. Weissbuch, L. Leiserowitz, M. Lahav, "Tailor-made" additives and impurities, Crystallisation technology handbook, Ed. Marcel Dekker, New york (2001) 401.
- [WEI03] I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz, Toward stereochemical control, monitoring, and understanding of crystal nucleation, Crystal Growth and Design 3(2) (2003) 125.
- [WEI06] I. Weissbuch, L. Leiserowitz, M. Lahav, Self-poisoning at {011} faces of  $\alpha$ -Resorcinol crystals may explain its unidirectional growth in the vapor phase : a molecular modeling study, Crystal Growth and Design, 6(3) (2006) 625.
- [WEI87] I. Weissbuch, D. Zbaida, L. Addadi, L. Leiserowitz, M. Lahav, Design of polymeric inhibitors for the control of crystal polymorphism. Induced enantiomeric resolution of racemic Histidine by crystallization at 25°C, J. Am. Soc. 109 (1987) 1869.
- [WIN98] D. Winn, M. F. Doherty, A new technique for predicting the shape of solution-grown organic crystals, Mat. Int. and Elect. Phen., 44, 11 (1998) 2501.
- [ZBA00] D. Zbaida, M. Lahav, K. Drauz, G. Knaup, M. Kottenhahn, A cyclic continuous process for converting conglomerates into optically pure enantiomers by crystallization and dissolution with the assistance of "Tailor-made" polymers, Tetrahedron 56 (2000) 6645.
- [ZET69] A. C. Zettlemoyer, Nucleation, Marcel Dekker, New york (1969).

# **ANNEXES**

# ANNEXE C-1

## Thermogramme de l'irbesartan phase A

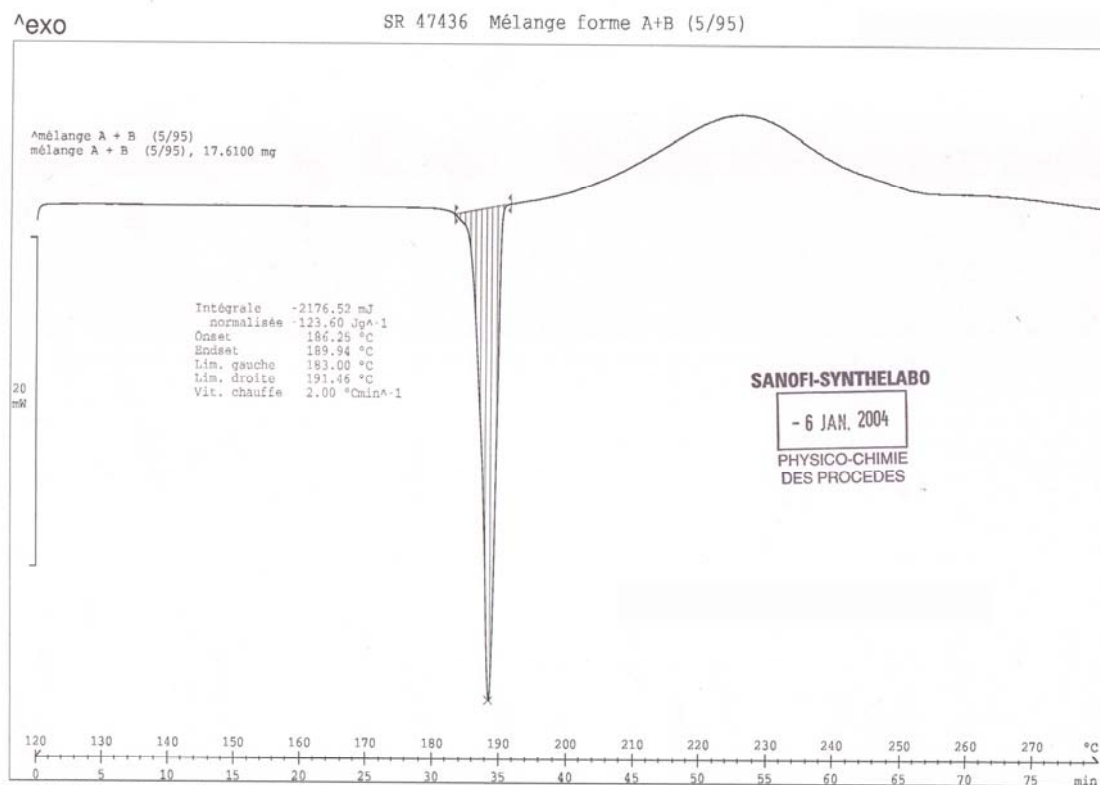


Thermogramme de l'irbesartan phase A obtenue par DSC à une vitesse de chauffe de 2,0 °C/min.



## ANNEXE C-2

### Thermogramme de l'irbesartan phase B



Thermogramme de l'irbesartan phase B obtenue par DSC à une vitesse de chauffe de 2,0 °C/min.

## ANNEXE C-3

### Validation du montage expérimental pour la mesure de l'enthalpie de sublimation

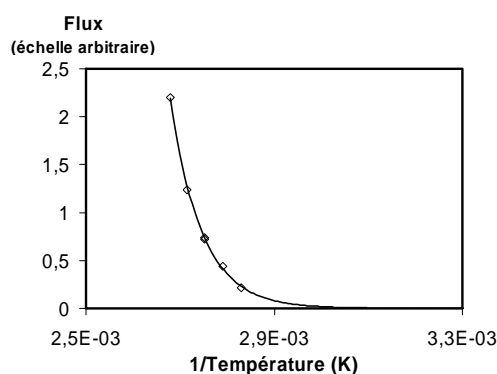
Afin de connaître la précision de la mesure et de permettre l'étalonnage de l'appareil, les mesures ont, dans un premier temps, été réalisées sur une molécule dont l'enthalpie de sublimation est référencée dans la littérature. Pour cela, la molécule utilisée dans cette partie est l'acide adipique.

Les mesures du flux sont réalisées dans un domaine de température compris entre 50 et 100°C, les résultats sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : mesure du flux à différentes températures pour l'acide adipique pour une pression comprise entre  $3.10^{-5}$  et  $5.10^{-6}$  torr.**

Température (°C)	80	85	90	95	100	90
Flux mesuré (couche déposée par seconde)	0,22	0,44	0,72	1,24	2,20	0,74

En traçant la courbe du flux en fonction de l'inverse de la température en Kelvin (annexe 2), l'équation de cette courbe nous donne dans le terme exponentiel l'enthalpie de sublimation.



**Annexe 2 : évolution du flux de l'acide adipique en fonction de la température**

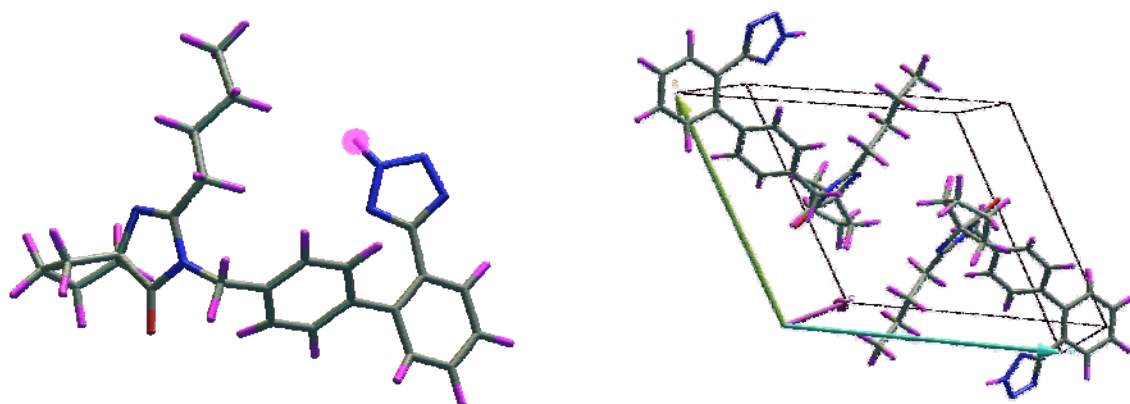
Pour l'acide adipique cette équation est égale à  $y = 5.10^{-17} \exp(-14885 (1/T))$ , le calcul de l'enthalpie de sublimation à partir de ces données donnent une valeur de 29,6 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Cette valeur est proche de celle obtenue dans la littérature par calorimétrie qui est de 30,9 (±0,6) kcal.mol<sup>-1</sup> [PFE96].

Le montage expérimental permet donc de mesurer avec une bonne précision les valeurs de l'enthalpie de sublimation.

## ANNEXE D-1

### Modélisation moléculaire de l'Irbesartan phase B

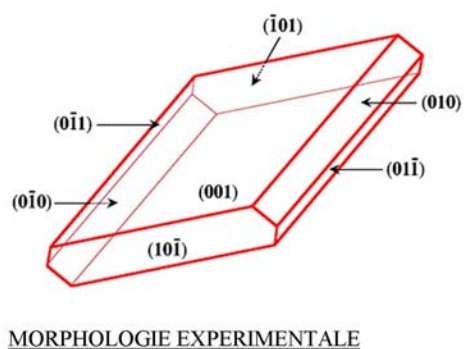
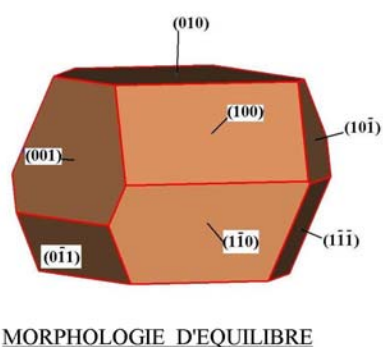
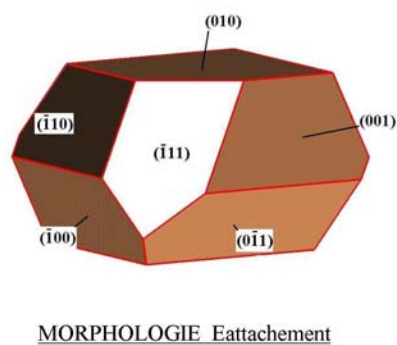
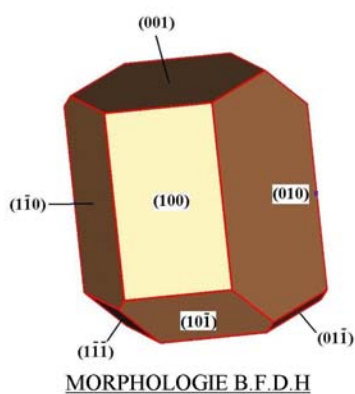


a

b

a	b	c	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
11,170 Å	12,181 Å	9,366 Å	90,75°	105,24°	112,92°

c

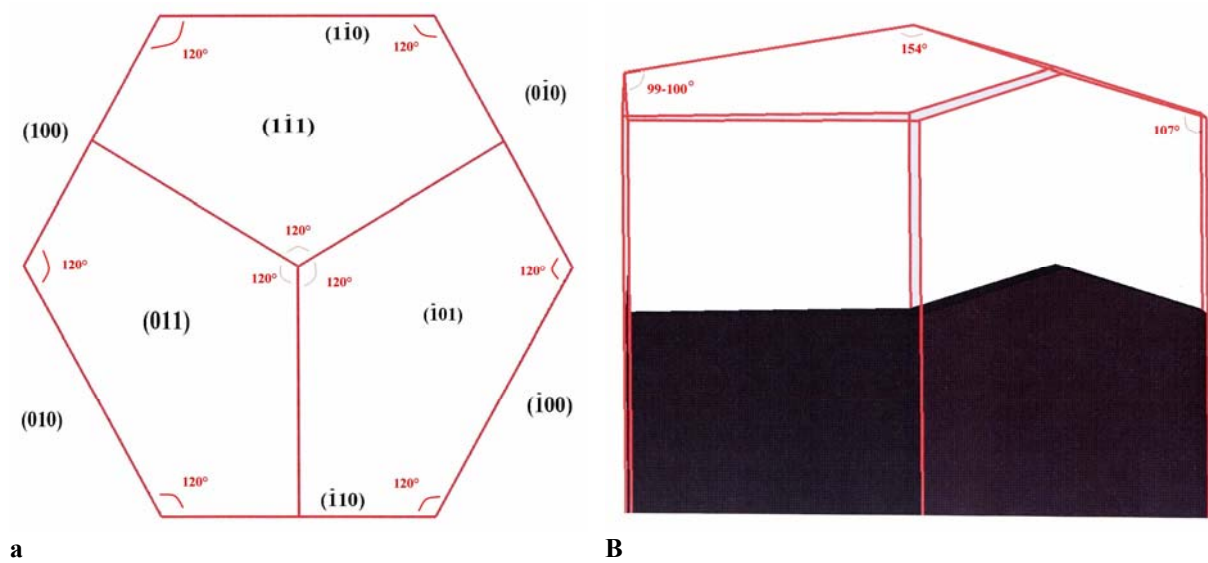


d

Annexe 3 : a) représentation tridimensionnelle de l'irbesartan phase B, b) maille élémentaire du système triclinique du groupe d'espace  $P^{-1}$  dont la maille élémentaire possède 2 molécules, c) paramètres de la maille, d) Morphologie des cristaux prédite par modélisation moléculaire dans le vide et obtenue expérimentalement dans une solution (éthanol/eau 80/20) [GAR00].

## ANNEXE D-2

Angles du cristal théorique d'Irbesartan phase A prédit par le modèle des énergies d'attachement



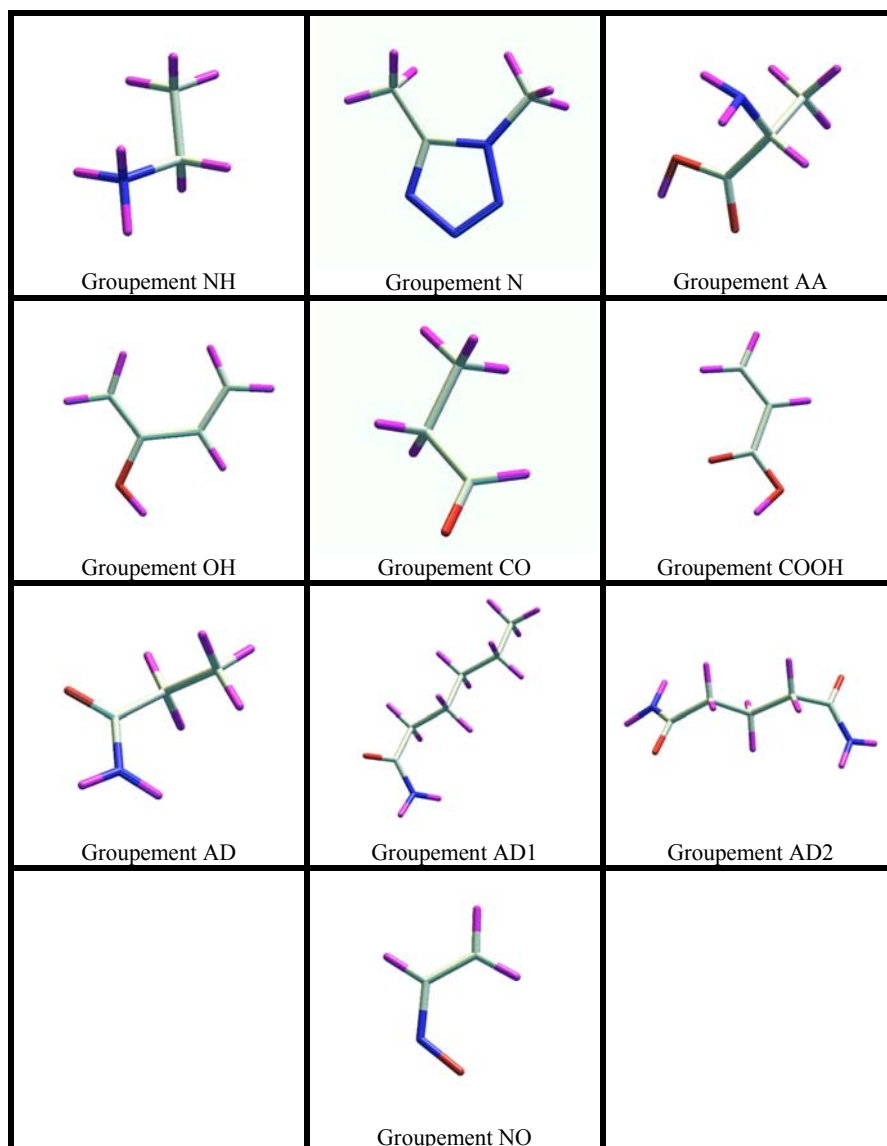
a

B

Annexe 4 : angles entres les faces du cristal prédit par le modèle des énergies d'attachement a) suivant le plan (001) et b) suivant le plan (110).

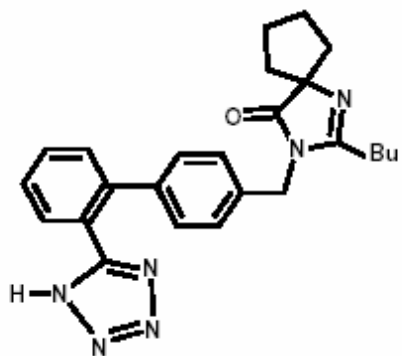
## ANNEXE D-3

Différents groupements chimiques testés pour le module de "Docking"

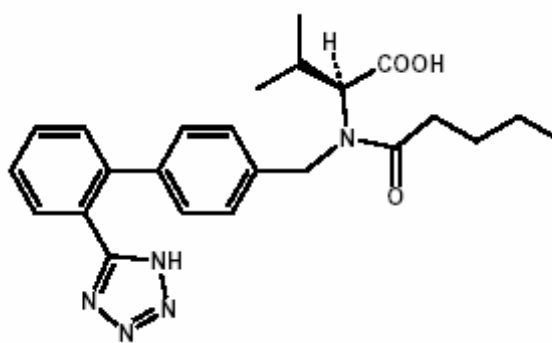


## ANNEXE D-4

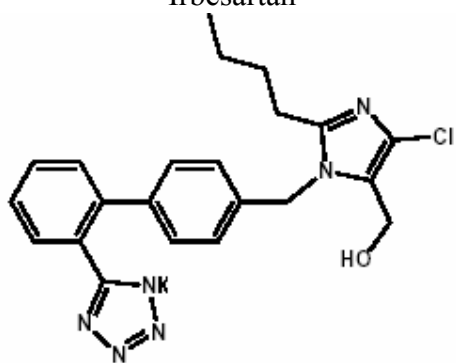
Formules des additifs de type "Tailor-Made"



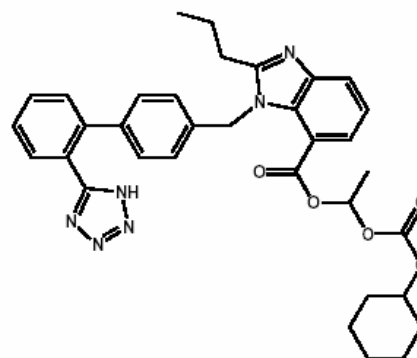
Irbesartan



Valsartan



Losartan potassique



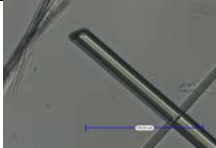

Candesartan

## ANNEXE D-5

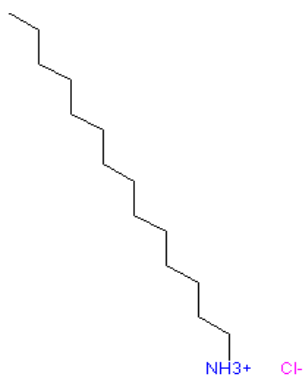
Tableau montrant les principales observations obtenus avec le Chlorure de tétradecylammonium

Chlorure de tétradecylammonium

T : 20°C

Concentration (g/L solv) masse additif (ppm)	4,4	7,7	11	15,4
250		Pas de cristaux		
500	Pas de cristaux			
1000		Pas de cristaux		
20000				bcq de cristaux, Aiguilles, RX Irbesartan phase A

Remarque : la solubilité augmente très légèrement



## ANNEXE D-6

Tableau montrant les principales observations obtenus avec le SR49498

Additif testé : SR49498.



Température de cristallisation 20°C.

Concentration (g/Lsolv.) quantité en additif (ppm)	7,7	8,8	11	15,4	22	33
100	Pas de cristaux			bcq de cristaux, Aiguilles, RX Irbesartan forme A		
1000	Pas de cristaux	Pas de cristaux		bcq de cristaux, Aiguilles, RX Irbesartan forme A	bcq de cristaux, Aiguilles, RX Irbesartan forme A	
10000					qlq cristaux	
20000						bcq cristaux, Aiguilles, RX Irbesartan forme A 



## **Table des nomenclatures**

$a_i^{liq}$  : activité du constituant dans la solution liquide (-)  
 $a_i^{sol}$  : activité du constituant dans le solide (-).  
 $a_s$  : activité du soluté à l'équilibre (-).  
 $A$  : aire de la nouvelle surface formée ( $m^2$ )  
 $C^l$  : solubilité ( $mol.m^{-3}$ )  
 $C^s$  : concentration dans le solide ( $mol.m^{-3}$ )  
 $d$  : diamètre ionique moyen dans le cristal (m).  
 $d$  : distance entre couche (m)  
 $d_{hkl}$  : distance interréticulaire ( $\text{Å}$ )  
 $E_{hkl}$  : énergie d'attachement de la face (hkl)  
 $f'$  : facteur d'efficacité de mouillage (-).  
 $f$  : paramètre décrivant l'influence des particules étrangères sur la barrière de nucléation (-).  
 $h_i$  : distance au point de Wulff de la face n (hkl) (m)

$IM$  : Importance Morphologique  
 $J$  : fréquence de nucléation ( $nucléi.cm^{-3}.s^{-1}$ )  
 $k$  : constante de Boltzmann ( $J.K^{-1}$ )  
 $Ko$  : facteur cinétique en ( $cm^{-3}.s^{-1}$ )  
 $M$  : masse molaire ( $g.mol^{-1}$ )  
 $n$  : facteur multiplicatif (-).  
 $n$  : nombre de molécule de solvant autour du soluté remplacées par des proches voisins lors de la formation du germe (-).  
 $n$  : nombre de molécules dans le germe (-).  
 $N$  : nombre de moles transférées (-)  
 $N_a$  : nombre d'Avogadro ( $moléc.mol^{-1}$ )  
 $n_{cr}$  : concentration en unité de construction dans le solide.  
 $No$  : solubilité (nombre de molécules. $cm^{-3}$ )

$R_{hkl}$  : vitesse de croissance linéaire ( $m.s^{-1}$ )  
 $S$  : surface du germe ( $m^2$ ).  
 $S_i$  : surface de la face i ( $m^2$ ).  
 $T$  : température (K)  
 $T_m$  : température de fusion (K).  
 $V$  : volume d'une molécule dans le germe ( $m^3$ ).  
 $V$  : volume d'une molécule de soluté ( $m^3$ ).  
 $V_M$  : volume molaire ( $m^3$ ).  
 $V_p$  : volume de la maille élémentaire ( $m^3$ ).  
 $X_s$  : solubilité (fraction molaire) (-)  
 $Z$  : nombre de molécules dans la maille (-)

$\beta$  : sursaturation (-).  
 $\gamma'$  : énergie libre de surface du germe ( $J.m^{-2}$ ).  
 $\gamma$  : énergie libre spécifique de surface ( $J.m^{-2}$ ).  
 $\gamma^{edge}$  : énergie libre de la marche ( $J.m^{-1}$ ).  
 $\gamma_{hkl}$  : énergie libre de surface de la face (hkl) ( $J.m^{-2}$ ).  
 $\gamma_i$  : énergie libre de surface de la face ( $J.m^{-2}$ ).  
 $\Delta\mu$  : variation du potentiel chimique associé à la cristallisation ( $J.mol^{-1}$ ).  
 $\Delta G$  : énergie libre de Gibbs ( $J.mol^{-1}$ )  
 $\theta$  : angle de mouillage du germe avec la surface (rad).

- $\theta^R$  : température de transition rugueuse sans dimension (K)  
 $\nu$  : fréquence à laquelle les germes de taille critique deviennent surcritique ( $\text{sec.}^{-1}$ )  
 $\Phi$  : énergie de liaison (valeur absolue) ( $\text{J.mol}^{-1}$ )  
 $\Phi^{\text{ff}}$  : énergie de liaison fluide fluide ( $\text{J.mol}^{-1}$ )  
 $\Phi^{\text{sf}}$  : énergie de liaison entre le solide et le fluide (J)  
 $\Phi^{\text{ss}}$  : énergie de liaison du solide (énergie dans le vide) (J)  
 $\rho$  : masse volumique ( $\text{kg.m}^{-3}$ ).  
 $\nu$  : fraction du nombre d'unité de construction par rapport au nombre d'unité de construction dans la formule.  
 $\tau$  : temps d'induction nécessaire à la nucléation (s).  
 $\mathcal{G}$  : énergie d'adhésion (pour une interface d'une unité ( $\text{J.m}^{-2}$ )).  
 $\sigma^*$  : énergie interfaciale (travail total) ( $\text{J.m}^{-2}$ ).  
 $\gamma$  : tension interfaciale moyenne cristal solution ( $\text{J.m}^{-2}$ )  
 $\sigma^\circ$  : énergie spécifique de surface du PCO ( $\text{J.m}^{-2}$ )  
 $\Delta H_m$  : enthalpie de fusion ( $\text{J.mol}^{-1}$ ).  
 $\mu_{i, \text{liq.}}^o$  : potentiel chimique de référence du constituant i dans la solution ( $\text{J.mol}^{-1}$ ).  
 $\mu_{i, \text{sol.}}^o$  : potentiel chimique de référence du constituant i dans le solide ( $\text{J.mol}^{-1}$ ).  
 $\mu_i^{\text{liq.}}$  : potentiel chimique du constituant i dans la solution ( $\text{J.mol}^{-1}$ ).  
 $\mu_i^{\text{sol.}}$  : potentiel chimique du constituant i dans le solide ( $\text{J.mol}^{-1}$ ).  
 $\mu_i$  : potentiel chimique du soluté dans la solution liquide à l'instant t ( $\text{J.mol}^{-1}$ ).  
 $\mu_i^*$  : potentiel chimique du soluté dans la solution liquide à l'équilibre ( $\text{J.mol}^{-1}$ ).

---

## **RESUME**

La cristallisation en solution est largement utilisée comme technique de séparation et de purification dans l'industrie pharmaceutique. Les propriétés d'usage et intermédiaires des cristaux sont liées à la taille et au faciès des cristaux

Dans cette étude, nous avons considéré la cristallisation des cristaux à faciès aciculaires en combinant l'approche expérimentale et de la modélisation moléculaire. La structure, la nucléation et la croissance des cristaux d'Irbesartan phase A obtenus dans le Propan-2-ol ont été étudiées. L'Irbesartan présente en solution un équilibre tautomérique dont les différents tautomères peuvent être isolés à l'état solide. La modélisation des interactions intermoléculaires de la phase A montre une forte anisotropie de la structure, conduisant à la prédiction de cristaux à faciès aciculaire. C'est un exemple de cristal pour lequel la croissance est régie par les propriétés internes plutôt que les propriétés externes.

Des observations in-situ et ex-situ ont permis d'étudier l'influence des conditions de cristallisation sur les mécanismes de croissance. Les observations AFM montrent que les agglomérats présentent des orientations cristallographiques communes. Nous avons utilisé le concept de "regular over et intergrowths" comme dans le cas des macles afin de proposer un mécanisme de croissance. Les résultats expérimentaux et de modélisation moléculaire ont conduit à la sélection de différents additifs. Leur influence sur la nucléation et la croissance des cristaux a été étudiée.

Les observations AFM à l'échelle microscopique fournissent des informations intéressantes concernant l'influence des conditions de croissance sur la topographie de surface.

**Mots-clefs** : molécule pharmaceutique, additif, cristallisation, modélisation moléculaire, cinétiques de nucléation et de croissance.

---

## **SUMMARY :**

Crystallization from solution is widely used as a separation and purification technique in the pharmaceutical industry. The habit and size of crystal plays a crucial role on their properties.

In this study, crystallization of needle-like crystals is investigated using both experimental and numerical approaches.

The structure, nucleation and growth behaviour of Irbesartan phase A grown from 2-propanol solution are studied. Irbesartan provide a rare example of desmotropic behaviour in which tautomeric equilibrium exist in solution and individual tautomers can be isolated in the solid state. In this case, molecular modelling shows an unusually high anisotropy of the internal crystal structure, leading to the prediction of an acicular habit. Irbesartan form A is an example of crystal for which the properties are governed by internal properties rather than external properties.

The influence of the growth conditions is investigated by in-situ and ex-situ monitoring namely optical microscopy and AFM. These observations show that crystals are agglomerated with the same crystallographic orientation as the individual constituent, this was explained by regular over and intergrowths as in the case of twinning.

Both experimental results and molecular modelling lead to the selection of different additives. The nucleation and growth behaviour of Irbesartan phase A grown from 2-propanol solution containing additives, are studied.

AFM observations at the microscopic scale give interesting information on the dependences of the surface topography on the growth conditions.

**Key Words** : Pharmaceutical compound, crystallization, molecular modelling, additives, nucleation and growth kinetics.

---

**DISCIPLINE : Génie des procédés et Physico-chimie**

---

**CRMEN, Centre de Recherche en Matière Condensée et Nanosciences, CNRS (UPR 7251)**  
Campus de Luminy, Case 913,13288 Marseille Cedex 9