



**HAL**  
open science

## Cristallisation discontinue et semi-continue de la glycine : Etude de l'influence d'un anti-solvant

Wail El El Bazi Bazi

► **To cite this version:**

Wail El El Bazi Bazi. Cristallisation discontinue et semi-continue de la glycine : Etude de l'influence d'un anti-solvant. Alimentation et Nutrition. Conservatoire national des arts et metiers - CNAM, 2011. Français. NNT : 2011CNAM0786 . tel-00687209

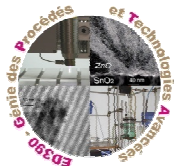
**HAL Id: tel-00687209**

**<https://theses.hal.science/tel-00687209>**

Submitted on 12 Apr 2012

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

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



**ED 390 : Génie des procédés et technologies avancées**

**Laboratoire de Génie des Procédés pour l'Environnement, l'Energie et la Santé  
(EA21)**

# THÈSE

présentée par :

**Wail EL BAZI**

soutenue le : **19 décembre 2011**

pour obtenir le grade de : **Docteur du Conservatoire National des Arts et Métiers**

Spécialité : Génie des procédés

## **Cristallisation discontinue et semi-continue de la glycine Etude de l'influence d'un anti-solvant**

**THÈSE dirigée par :**

**Mme Mabille Isabelle  
Mme Porte Catherine**

Maître de conférences, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6)  
Professeur, Cnam

**RAPPORTEURS :**

**M Fauduet Henri  
M Moscosa-Santillan Mario**

Professeur, Université d'Orléans  
Professeur, Université autonome de San Luis Potosí (Mexique)

**JURY :**

**Mme Dichi Emma  
M Fauduet Henri  
M Havet Jean-Louis  
Mme Mabille Isabelle  
M Moscosa-Santillan Mario  
Mme Porte Catherine**

Maître de conférences, Université Paris-Sud (Paris 11)  
Professeur, Université d'Orléans  
Maître de conférences, Cnam  
Maître de conférences, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6)  
Professeur, Université autonome de San Luis Potosí (Mexique)  
Professeur, Cnam



# *Remerciements*

Je tiens tout d'abord à remercier Madame la professeure Farzaneh Arefi-Khounsari directrice de l'école doctorale de génie des procédés et technologies avancées, pour m'avoir permis de suivre cette formation.

Je remercie Monsieur Alain Delacroix, professeur du Cnam. Je lui suis reconnaissant pour son aide, et pour sa bonne humeur.

J'adresse ma profonde gratitude à Madame Catherine Porte, ma directrice de thèse et directrice de laboratoire, pour sa large contribution à l'élaboration de ce travail et les précieux conseils qu'elle m'a apportés tout au long de mes années passées au laboratoire. Je lui suis très reconnaissant de m'avoir initié à l'enseignement et de m'avoir donné la chance de découvrir ce monde.

Je tiens à remercier chaleureusement Monsieur Jean-Louis Havet, Maître de conférence au Cnam qui a montré une très grande disponibilité et a su m'aguiller avec patience et pertinence tout au long de la thèse. Je lui suis surtout reconnaissant d'avoir été toujours là dans les moments difficiles et de m'avoir soutenu quelles que soient les circonstances. Je le remercie également pour le temps qu'il a consacré à ma thèse et des autres documents. Enfin je tiens à exprimer mon admiration pour sa rigueur et son côté humain. Je lui souhaite une brillante carrière scientifique et l'épanouissement dans sa vie personnelle.

J'adresse mon profond respect à Madame Isabelle Mabilie co-directrice de thèse et Maître de conférences à l'université Pierre et Marie Curie (Paris VI), pour son encadrement, pour le temps qu'elle m'a consacré et pour ses conseils pertinents tout au long de ma thèse.

Je remercie Monsieur Henri Fauduet, Professeur à l'université d'Orléans, et Monsieur Mario Moscosa-Santillan Professeur de l'université autonome de San Luis Potosí (Mexique), qui me font l'honneur d'être rapporteurs de mon travail de thèse. Qu'ils trouvent ici toute ma reconnaissance.

J'exprime mes sincères remerciements à Madame Emma Dichi, et à Monsieur Merhez Sghaier Maîtres de conférences de l'université Paris sud 11, d'avoir réalisé les analyses DRX et ATD.

J'adresse aussi mes remerciements à Monsieur Vincent Caqueret, Ingénieur de recherche au Cnam, pour sa disponibilité et son aide ainsi que pour sa gentillesse et son amitié.

Je remercie également Madame Marie Debaq- Lapassat et Monsieur Stéphane Vitu, Maîtres de conférences au Cnam ainsi que Madame Lovasoa Rakotondramasy-Rabesiaka ingénieur de recherche au Cnam, pour leur sympathie et pour leur gentillesse.

Je tiens vivement à remercier Phahath Thammavong, Imane Idri-Boukouaci et Hakim Dehouli pour tout ce qu'ils ont fait pour moi, et pour l'ambiance et la joie qu'ils ont apporté au laboratoire.

Je remercie Madame Manuella Corazza et Madame Nadia Lakhmeche pour leur bonne humeur et les services administratifs rendus.

Je tiens à remercier Monsieur Jocelyn Moutoucarpin et Monsieur Clément Haustant, techniciens de laboratoire pour leurs aides.

Merci à toutes les personnes qui ont participé à cette aventure scientifique et humaine: Diénaba Tandjigora, Papken Sarkis, Bouchra Bejjany, Mihasina Rabesiaka, Amara Fezoua, et tous les stagiaires qui sont passés par le laboratoire.

Je profite de cette occasion pour adresser des remerciements tout particuliers à mes parents qui m'ont soutenu au cours de ces longues années d'études et pour tout ce qu'ils ont fait pour moi depuis ma naissance.

Finalement je remercie tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail et que je n'ai pas pu citer.





# *Résumé*

La maîtrise et le contrôle de la cristallisation afin d'obtenir des cristaux de taille, de forme et du polymorphisme désirés reste une exigence de l'industrie pharmaceutique. La présence d'anti-solvant dans le milieu de cristallisation modifie les grandeurs fondamentales et les mécanismes de cette opération unitaire et peut être un outil permettant son contrôle. L'éthanol est l'un des anti-solvants qu'on peut utiliser dans la cristallisation de la glycine.

Ce travail porte sur la cristallisation discontinue de la glycine dans des mélanges (eau/éthanol) par un procédé de cristallisation par refroidissement direct, ou par un procédé de cristallisation semi-continue isotherme de cette molécule en réalisant la sursaturation par ajout d'éthanol. On a étudié l'effet de la quantité et du débit d'éthanol sur différentes grandeurs fondamentales et son influence sur les différents mécanismes de cristallisation de la glycine, ainsi que sur les formes polymorphiques obtenues.

Mots clés : cristallisation, glycine, nucléation, croissance, polymorphisme, ensemencement, profil de refroidissement.





# *Abstract*

Crystallization is widely used in pharmaceutical industry; however it is necessary to control size, shape and crystal polymorphism. Anti-solvent presence in crystallization media is known to influence these separation process mechanisms, magnitudes and polymorphism. Consequently, anti-solvent use can be a way for crystallization control. For example ethanol can be used on glycine crystallization.

In this thesis, we study the glycine crystallisation process in aqueous solutions with anti-solvent. The process takes place in a batch cooling crystallizer and in an isotherm semi batch crystallizer. We check ethanol amount and ethanol addition rate effects on different crystallization magnitudes and mechanisms; we check also the effect on polymorphism.

Keywords : crystallization, glycine, nucleation, growth, polymorphism, seeding, cooling profiles



# SOMMAIRE

<b>Introduction générale.....</b>	<b>21</b>
<b>Chapitre 1.....</b>	<b>27</b>
1 Introduction .....	29
2 Généralités sur la cristallisation .....	29
2.1 La saturation .....	29
2.2 La sursaturation .....	30
2.3 Diagramme de métastabilité.....	30
2.4 Modes de cristallisation.....	31
3 Etapes de la cristallisation .....	32
3.1 Nucléation .....	32
3.1.1 <i>La nucléation primaire</i> .....	32
3.1.2 <i>La nucléation secondaire</i> .....	37
3.2 Croissance cristalline.....	40
3.2.1 <i>Définition</i> .....	40
3.2.2 <i>Transfert de matière par diffusion</i> .....	41
3.2.3 <i>Intégration au réseau cristallin</i> .....	44
3.2.4 <i>Facteurs influents</i> .....	45
4 Mécanismes en fin de cristallisation .....	47
4.1 Mûrissement d'Ostwald .....	47
4.2 L'agglomération .....	49
5 Importance du solvant en cristallisation.....	50
5.1 Effet sur la solubilité .....	50
5.2 Effet sur la nucléation .....	52
5.3 Effet sur la croissance cristalline.....	52
5.4 Effet sur la pureté du produit final .....	55
5.5 Effet sur le polymorphisme .....	55
6 L'utilisation d'anti-solvant en cristallisation.....	56
6.1 Définition .....	56
6.2 Effet sur la solubilité .....	56
6.3 Effet sur la largeur de la zone métastable .....	57
6.4 Effet de l'anti-solvant sur la cinétique de nucléation primaire .....	58
6.5 Effet sur la cinétique de croissance .....	59
6.6 Effet sur le polymorphisme .....	60
7 La glycine .....	60
7.1 Généralités.....	60
7.2 Propriétés physiques.....	61
7.3 Voies de synthèse .....	61
7.3.1 <i>Voie de synthèse classique</i> .....	61
7.3.2 <i>Autres voies de synthèse</i> .....	62
7.3.3 <i>Solubilité de la glycine</i> .....	62
8 Conclusion.....	63
<b>Chapitre 2.....</b>	<b>65</b>
1 Introduction .....	67
2 Matériels et méthodes.....	68

2.1	Données analytique sur les glycines commerciales .....	68
2.1.1	<i>Glycine Dolder</i> .....	68
2.1.2	<i>Glycine Fagron</i> .....	68
2.2	Dispositif expérimental .....	69
2.3	Techniques de caractérisation .....	70
2.3.1	<i>Turbidimétrie</i> .....	70
2.3.2	<i>Mesure de la viscosité</i> .....	71
2.3.3	<i>Tamisage</i> .....	72
2.3.4	<i>Analyse thermique différentielle</i> .....	73
2.3.5	<i>Diffraction rayons X</i> .....	73
3	Etude expérimentale .....	74
3.1	Effet de l'éthanol sur la solubilité de la glycine.....	75
3.1.1	<i>Solubilités de la glycine Dolder pour différents pourcentages d'éthanol</i> .....	75
3.1.2	<i>Solubilités de la glycine Fagron pour différents pourcentages d'éthanol</i> .....	76
3.2	Effet de l'éthanol sur la largeur de la zone métastable .....	78
3.2.1	<i>Intérêt</i> .....	78
3.2.2	<i>Mode opératoire</i> .....	78
3.2.3	<i>Résultats</i> .....	79
3.2.4	<i>Discussion des résultats</i> .....	81
3.3	Effet de l'éthanol sur la cinétique nucléation de la glycine .....	82
3.3.1	<i>Modèle de Nyvlt pour une cristallisation discontinue par refroidissement</i> .....	82
3.3.2	<i>Résultats glycine Dolder</i> .....	83
3.3.3	<i>Résultats glycine Fagron</i> .....	87
3.3.4	<i>Discussion des résultats</i> .....	90
3.4	Etude du polymorphisme .....	91
3.4.1	<i>Contexte et objectifs</i> .....	91
3.4.2	<i>Généralités sur le polymorphisme</i> .....	91
3.4.3	<i>Loi d'Ostwald</i> .....	93
3.4.4	<i>Polymorphisme de la glycine</i> .....	94
3.4.5	<i>Mode opératoire pour la détermination des polymorphes de la glycine Fagron dans un milieu hydro-éthanolique</i> .....	96
3.4.6	<i>Résultats (glycine Fagron)</i> .....	97
3.5	Etude de l'effet de l'éthanol sur la cinétique de croissance de la glycine.....	98
3.5.1	<i>Modèle de Myerson</i> .....	98
3.5.2	<i>Linéarisation du modèle de Myerson pour les différents régimes de croissance de Jackson</i> .....	99
3.5.3	<i>Mode opératoire pour la détermination de la vitesse de croissance de la glycine <math>\alpha</math></i> .....	101
3.5.4	<i>Résultats</i> .....	102
3.5.5	<i>Discussion des résultats</i> .....	108
3.5.6	<i>Détermination de l'étape limitante de la croissance cristalline</i> .....	109
3.6	Etude du profil de refroidissement .....	114
3.6.1	<i>Introduction</i> .....	114
3.6.2	<i>Partie expérimentale</i> .....	118
4	Conclusion.....	122
<b>Chapitre 3.....</b>		<b>125</b>
1	Introduction .....	127
2	Cristallisation semi-continue isotherme par ajout d'anti-solvant.....	128
2.1	Définition .....	128

2.2	Importance du débit d'anti-solvant .....	129
2.3	Conditions opératoires optimales .....	130
2.4	Modèle de Nvylyt pour une cristallisation semi continue-isotherme par ajout d'anti-solvant .....	131
2.5	Conclusion.....	132
3	Etude expérimentale de la cristallisation semi-continue isotherme de la glycine par ajout d'éthanol.....	133
3.1	Description de l'installation .....	133
3.2	Détermination de la solubilité en fonction de la concentration massique d'éthanol dans l'eau.....	134
3.2.1	<i>Protocole expérimental</i> .....	134
3.2.2	<i>Résultats de la solubilité en fonction de la concentration d'éthanol dans l'eau</i> .....	135
3.2.3	<i>Discussion des résultats</i> .....	135
3.3	Détermination de la largeur de la zone métastable .....	136
3.3.1	<i>Protocole expérimental</i> .....	136
3.3.2	<i>Résultats</i> .....	136
3.3.3	<i>Discussion des résultats</i> .....	137
3.4	Détermination de la fréquence de nucléation en fonction du débit spécifique d'éthanol.....	138
3.4.1	<i>Application du modèle de Nvylyt</i> .....	138
3.4.2	<i>Discussion des résultats</i> .....	142
3.5	Etude du polymorphisme .....	143
3.5.1	<i>Protocole expérimental</i> .....	143
3.5.2	<i>Résultats</i> .....	143
3.5.3	<i>Discussion des résultats</i> .....	144
3.6	Conclusion.....	144
	<b>Conclusion générale .....</b>	<b>147</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>153</b>



# Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Courbe de solubilité	30
<b>Figure 2.</b> Courbes de solubilité et de limite de métastabilité	31
<b>Figure 3.</b> Enthalpie libre d'activation du germe en fonction du rayon du germe [Puel 2005]	33
<b>Figure 4.</b> Aires et énergies mises en jeu lors de la nucléation hétérogène d'un germe à la surface d'une particule étrangère [Klein 1989]	35
<b>Figure 5.</b> Courbe de fréquence de nucléation en fonction de la sursaturation [Puel 2005]	36
<b>Figure 6.</b> Temps d'induction en fonction de la sursaturation pour $\text{Ni}(\text{NH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$ [Teychene 2004]	37
<b>Figure 7.</b> Distribution de taille des cristaux après l'attrition	38
<b>Figure 8.</b> Etapes de transfert et d'intégration lors de la croissance cristalline	41
<b>Figure 9.</b> Modèle du film [Klein 1994]	42
<b>Figure 10.</b> Représentation schématique d'un cristal avec des faces de croissance	45
<b>Figure 11.</b> Schéma du mûrissement de deux cristaux	48
<b>Figure 12.</b> Principe d'agglomération de deux particules	49
<b>Figure 13.</b> Solubilité de l'hexaméthylènetétramine dans l'éthanol et dans le méthanol [Myerson <sup>B</sup> 2002]	50
<b>Figure 14.</b> Modes de diffusion des molécules de soluté vers la surface cristalline [Myerson <sup>C</sup> 2002]	53
<b>Figure 15.</b> Solubilités de la benzophénone dans différents mélanges eau-éthanol [Borissova 2004]	57
<b>Figure 16.</b> Représentation spatiale de la glycine	60
<b>Figure 17.</b> Spectre DRX de la glycine Fagron	68
<b>Figure 18.</b> Spectre DSC de la glycine Fagron	69
<b>Figure 19.</b> Schéma du dispositif expérimental	70
<b>Figure 20.</b> Phénomènes observés d'un rayon lumineux sur une particule [Mulot 2008]	70
<b>Figure 21.</b> Diffraction de la lumière sur une particule [Youssef 2001]	71
<b>Figure 22.</b> Schéma du dispositif expérimental (viscosimètre)	72
<b>Figure 23.</b> Raie caractéristique de la glycine $\alpha$ en DRX [Zaccaro 2001]	74
<b>Figure 24.</b> Raie caractéristique de la glycine $\gamma$ en DRX [Zaccaro 2001]	74
<b>Figure 25.</b> Solubilité de la glycine Dolder pour différents pourcentages massiques d'éthanol	76
<b>Figure 26.</b> Solubilité de la glycine Fagron pour différents pourcentages massiques d'éthanol	77



<b>Figure 27.</b> Largeur de la zone métastable en fonction du pourcentage d'éthanol pour deux vitesses de refroidissement (Glycine Dolder, 23,1 g/100 g)	79
<b>Figure 28.</b> Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour C = 40 g/100 g et pour différents pourcentages d'éthanol	84
<b>Figure 29.</b> Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour C = 29,76 g/100 g et pour différents pourcentages d'éthanol	84
<b>Figure 30.</b> Vitesse de nucléation pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau pour une concentration en glycine de 40 g/100 g	86
<b>Figure 31.</b> Vitesse de nucléation pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau pour une concentration en glycine de 29,8 g/100 g	86
<b>Figure 32.</b> Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour C = 40 g/100 g et pour différents pourcentages d'éthanol	87
<b>Figure 33.</b> Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour C = 28,75 g/100 g et pour différents pourcentages d'éthanol	87
<b>Figure 34.</b> Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour C = 25 g/100 g et pour différents pourcentages d'éthanol	88
<b>Figure 35.</b> Vitesse de nucléation pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau pour une concentration en glycine de 40 g/100 g	89
<b>Figure 36.</b> Vitesse de nucléation pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau pour une concentration en glycine de 28,7 g/100 g	89
<b>Figure 37.</b> Vitesse de nucléation pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau pour une concentration en glycine de 25 g/100 g	90
<b>Figure 38.</b> Variation de l'enthalpie libre des polymorphes	92
<b>Figure 39.</b> Solubilités d'un système énantiotrope	93
<b>Figure 40.</b> Solubilités d'un système monotrope	93
<b>Figure 41.</b> Règle d'Ostwald	94
<b>Figure 42.</b> Photographie de cristaux de glycine $\alpha$ [Toth 2005]	95
<b>Figure 43.</b> Photographie de cristaux de glycine $\beta$ (rose des sables) [Toth 2005]	95
<b>Figure 44.</b> Photographie de cristaux de glycine $\beta$ (aiguilles) [Iitaka 1960]	95
<b>Figure 45.</b> Photographie de cristaux de glycine $\gamma$	96
<b>Figure 46.</b> Cliché DRX sur poudre de l'échantillon	97
<b>Figure 47.</b> Analyse thermique différentielle de l'échantillon	97
<b>Figure 48.</b> Représentation des conditions opératoires à partir des courbes de saturation	102
<b>Figure 49.</b> Cinétique de croissance de la glycine $\alpha$ dans un mélange eau-méthanol (98/2)	103

<b>Figure 50.</b> Cinétique de croissance de la glycine $\alpha$ dans un mélange eau-éthanol (98/2)	103
<b>Figure 51.</b> Cinétique de croissance de la glycine $\alpha$ dans un mélange eau-éthanol (90/10)	103
<b>Figure 52.</b> Cinétiques de croissance dans un mélange eau-méthanol à 0 et 2%	105
<b>Figure 53.</b> Cinétiques de croissance dans un mélange eau-éthanol à 0, 2 et 10%	105
<b>Figure 54.</b> Cinétique de croissance de la glycine $\alpha$ dans l'eau	106
<b>Figure 55.</b> Cinétique de croissance de la glycine $\alpha$ dans un mélange eau-éthanol (95/5)	106
<b>Figure 56.</b> Cinétique de croissance de la glycine $\alpha$ dans un mélange eau-éthanol (90/10)	106
<b>Figure 57.</b> Cinétiques de croissance de la glycine en milieu eau-éthanol à 0, 5 et 10%	108
<b>Figure 58.</b> Températures de saturation en fonction du pourcentage d'éthanol pour une même concentration de glycine (Fagron)	110
<b>Figure 59.</b> Variation de la viscosité en fonction du pourcentage d'éthanol	113
<b>Figure 60.</b> Différents modes de refroidissement	114
<b>Figure 61.</b> Profils de sursaturation correspondants aux différents profils de refroidissement	115
<b>Figure 62.</b> Les différents modes d'ensemencement [Tavare 1995]	116
<b>Figure 63.</b> Profils de refroidissement convexe de la glycine dans l'eau et dans un mélange eau-éthanol (90/10) avec $G = 1,68 \cdot 10^{-7} \text{ m.s}^{-1}$	120
<b>Figure 64.</b> Profils de refroidissement convexe de la glycine dans l'eau et dans un mélange eau-éthanol (90/10) avec $G = 9,8 \cdot 10^{-9} \text{ m.s}^{-1}$	121
<b>Figure 65.</b> Distributions granulométriques obtenues pour les profils de refroidissement convexes ( $G=1,68 \cdot 10^{-7} \text{ m.s}^{-1}$ )	121
<b>Figure 66.</b> Solubilité, largeur de la zone métastable et sursaturation limite pour une cristallisation semi-continue isotherme par ajout d'anti-solvant	129
<b>Figure 67.</b> Dispositif expérimental de la cristallisation semi-continue isotherme	133
<b>Figure 68.</b> Solubilités de la glycine en fonction de la concentration de l'éthanol dans l'eau	135
<b>Figure 69.</b> Largeur de la zone métastable en fonction du débit spécifique d'éthanol pour $T=30^\circ\text{C}$ ( $C_1=0,26 \text{ g glycine.g}^{-1} \text{ eau}$ ) et $T=56^\circ\text{C}$ ( $C_1=0,4 \text{ g glycine/g eau}$ )	137
<b>Figure 70.</b> Linéarisation de la variation du débit en fonction de la largeur de la zone métastable	138
<b>Figure 71.</b> Linéarisation de la variation du débit en fonction de la largeur de la zone métastable	138
<b>Figure 72.</b> Sursaturation limite en fonction du débit spécifique d'éthanol à 30 et 56°C	140
<b>Figure 73.</b> Fréquence de nucléation en fonction du débit spécifique d'éthanol à 30 et 56°C	141
<b>Figure 74.</b> Fréquence de nucléation en fonction de la sursaturation limite à 30 et 56°C	141
<b>Figure 75.</b> Fréquence de nucléation, sursaturation limite et débit	143

<b>Figure 76.</b> Analyse DSC de l'échantillon à $r = 2,49 \cdot 10^{-3} \text{ g EtOH} \cdot \text{g}^{-1} \text{ eau} \cdot \text{s}^{-1}$	144
<b>Figure 77.</b> Spectre DRX de l'échantillon à $r = 2,49 \cdot 10^{-3} \text{ g EtOH} \cdot \text{g}^{-1} \text{ eau} \cdot \text{s}^{-1}$	144

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Enthalpies et entropies de la benzophénone en milieu eau/méthanol [Borissova 2004]	51
<b>Tableau 2</b> . Solubilité de la glycine pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau	76
<b>Tableau 3</b> . Solubilité de la glycine pour 0 et 10% d'éthanol dans l'eau	77
<b>Tableau 4</b> . Largeur de la zone métastable de la glycine Dolder (C = 23,1 g/100 g)	80
<b>Tableau 5</b> . Largeur de la zone métastable de la glycine Dolder et Fagron pour différentes concentrations	81
<b>Tableau 6</b> . Cinétiques de nucléation de la glycine Dolder	85
<b>Tableau 7</b> . Cinétiques de nucléation de la glycine Fagron	88
<b>Tableau 8</b> . Composition polymorphique des cristaux de glycine	97
<b>Tableau 9</b> . Conditions opératoires des cristallisations isothermes pour la glycine Dolder	101
<b>Tableau 10</b> . Conditions opératoires des cristallisations isothermes pour la glycine Fagron	101
<b>Tableau 11</b> . Cinétiques croissance expérimentales et calculées de la glycine Dolder	104
<b>Tableau 12</b> . Cinétiques croissance expérimentales et calculées de la glycine Fagron	107
<b>Tableau 13</b> . Constantes et ordres cinétiques de la glycine dans différents mélanges	108
<b>Tableau 14</b> . Détermination de la constante K du viscosimètre	111
<b>Tableau 15</b> . Conditions opératoires	112
<b>Tableau 16</b> . Viscosité des mélanges	112
<b>Tableau 17</b> . Profils de refroidissement imposés	120
<b>Tableau 18</b> . Temps d'induction et largeurs de zone métastable	137
<b>Tableau 19</b> . Calcul des fréquences de nucléation	140
<b>Tableau 20</b> . Compositions polymorphiques pour différents débits d'éthanol	143



# **Introduction générale**



La cristallisation est parmi les techniques de séparation les plus utilisées en génie des procédés. L'application de cette technique concerne différents domaines industriels : pharmaceutique, cosmétique ou encore agroalimentaire. Cette technique est applicable en mode discontinu surtout dans le domaine de la chimie fine vue sa facilité de mise en place, en mode continu quand il s'agit d'avoir une productivité importante et une qualité constante des cristaux obtenus en aval, ou encore par voie semi-continue isotherme quand il s'agit d'un soluté thermosensible. On cristallise dans l'objectif d'isoler un produit en solution afin de le récupérer sous forme solide ou d'augmenter son degré de pureté ou encore d'obtenir des cristaux d'une morphologie particulière dans le cas d'une substance polymorphe.

Le principe de la cristallisation consiste à déséquilibrer le système en réalisant une sursaturation du milieu ce qui va le pousser à un retour à l'équilibre (saturation), ce retour sera accompagné d'une génération des cristaux qui vont croître en désaturant le milieu. La sursaturation s'obtient par refroidissement quand la solubilité croît en augmentant la température ou par chauffage quand la solubilité décroît en augmentant la température ou encore par évaporation quand la solubilité ne varie pas en fonction de la température. La réalisation de la sursaturation peut se faire aussi par ajout d'anti-solvant, ce qui présente un intérêt dans le cas particulier des molécules thermosensibles et plus généralement par la réduction dû coût énergétique du au refroidissement.

L'ajout d'un anti-solvant modifie la sursaturation limite et la solubilité, mais peut aussi avoir un impact sur les mécanismes du début de la cristallisation comme la nucléation primaire et la croissance cristalline et même sur les mécanismes de fin de cristallisation comme la nucléation secondaire et l'agglomération. Ces modifications peuvent avoir un effet sur la nature polymorphique obtenue, la morphologie du cristal et la taille des cristaux.

Le laboratoire de Génie des Procédés pour l'Environnement, l'Energie et la Santé (LGP2ES) du Conservatoire National des Arts et Métiers s'intéresse à la cristallisation de la glycine depuis 1984. Cette molécule a été choisie à cause de son utilité dans différents domaines et surtout le domaine pharmaceutique car elle est utilisée comme principe actif dans un nombre non négligeable de médicaments. La glycine, de formule  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ , est le plus simple



des acides aminés, sa solubilité croît avec la température. Elle se présente sous trois formes polymorphiques :  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$ .

Les études antérieures, menées au laboratoire, ont montré que l'obtention de l'une ou l'autre de ces formes dépend des conditions de concentration, de sursaturation ou d'ensemencement dans lesquelles est réalisée la cristallisation. Ces études ont établi plusieurs données sur la cristallisation de la glycine ce qui a permis d'élargir les connaissances sur la cristallisation de la glycine. Mais la plupart des travaux étaient menés dans des milieux totalement aqueux.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'influence d'un anti-solvant (éthanol ou méthanol) sur les paramètres de la cristallisation de la glycine : largeur de la zone métastable ; cinétiques de la cristallisation, profils de refroidissement,... Pour cette étude, deux types de procédés ont été retenus : cristallisation discontinue par refroidissement et cristallisation semi-continue isotherme.

Ce manuscrit se compose de trois chapitres :

- Un premier chapitre bibliographique où sont décrites les différentes grandeurs fondamentales de la cristallisation, les différents mécanismes et les facteurs influençant ces derniers. Dans cette partie, on présente aussi les travaux effectués sur l'effet du solvant et l'impact de l'anti-solvant en cristallisation. A la fin de ce chapitre, sont présentées des généralités sur la molécule utilisée dans cette étude, la glycine.

- Le deuxième chapitre est divisé en deux parties. La première partie présente le dispositif expérimental ainsi que les méthodes de caractérisation utilisées pour cette étude.

La seconde partie de ce chapitre concerne l'étude expérimentale de la cristallisation discontinue par refroidissement dans différents mélanges eau-éthanol. Dans cette partie, on a mis en évidence l'impact de la présence et de la quantité d'anti-solvant sur les grandeurs fondamentales de la cristallisation (solubilité, sursaturation limite), sur le polymorphisme, ainsi que sur les différentes étapes de la cristallisation : nucléation primaire, nucléation secondaire, croissance cristalline.

- Le troisième chapitre est consacré à l'étude de la cristallisation semi-continue isotherme par ajout d'éthanol à différents débits. Ce chapitre comporte deux sous parties. La première est d'ordre bibliographique dans laquelle on présente ce mode de cristallisation, l'expression de ses paramètres fondamentaux et une synthèse sur différents travaux réalisés sur d'autres molécules. La deuxième partie regroupe les résultats expérimentaux obtenus sur l'évolution

de la solubilité en fonction de la concentration en éthanol à température constante, ainsi que sur l'effet du débit d'éthanol sur la cinétique de nucléation, et sur le polymorphisme.



# **Chapitre 1**

## ***Eléments bibliographiques***

### ***Importance du solvant en cristallisation***



## **1 Introduction**

La cristallisation est parmi les opérations unitaires les plus importantes en génie des procédés. Cette technique est appliquée dans de nombreuses industries et notamment l'industrie pharmaceutique.

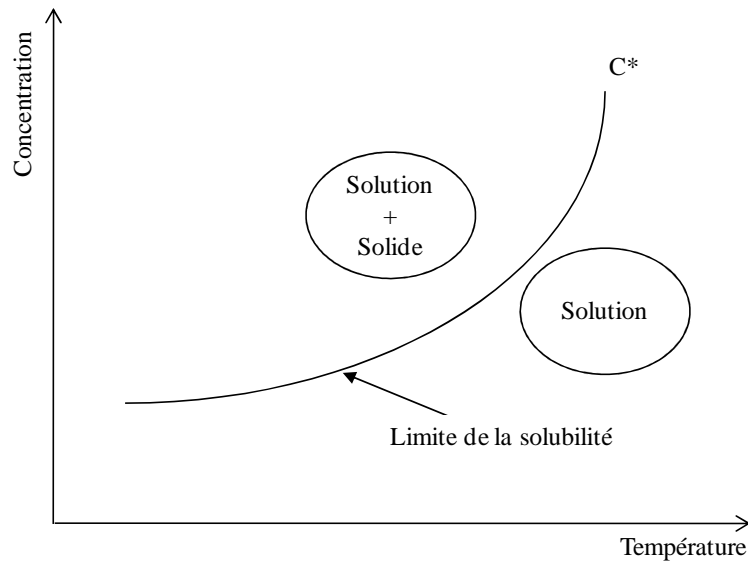
Le Laboratoire de Génie des Procédés pour l'Environnement, l'Energie et la Santé (LGP2ES) du Conservatoire National des Arts et Métiers s'intéresse à cette opération depuis 1984 et plus particulièrement à la cristallisation de la glycine [Fezoua 2008, Couriol 1997, Rabesiaka 2006] qui reste l'une des molécules les plus utilisées dans différents domaines tels que le domaine pharmaceutique. L'optimisation et le développement du procédé de cristallisation de la glycine nécessitent une maîtrise du procédé de cristallisation et une bonne connaissance de la glycine et de ses propriétés. Ce chapitre présente dans un premier temps la cristallisation et ses grandeurs fondamentales, puis détaille les différents mécanismes de la cristallisation et présente le rôle du solvant en cristallisation enfin présente la glycine et ses propriétés.

## **2 Généralités sur la cristallisation**

La cristallisation est un changement d'état qui permet d'obtenir une phase solide cristallisée à partir d'une phase gazeuse ou liquide. Il y a cristallisation lorsque la solubilité (saturation) d'un des composants dans la solution est dépassée et atteint la sursaturation.

### **2.1 La saturation**

La saturation (ou limite de solubilité) est l'état qui correspond à la quantité maximale de produit que l'on peut dissoudre dans un volume de solvant donné à une température et une pression données [Couriol 1997]. La saturation dépend de plusieurs paramètres tels que la nature du solvant et la présence d'anti-solvant [Borissova 2004], la température, le pH, la présence d'impuretés [Rabesiaka 2006]. La solubilité  $C^*$  en fonction de la température à une pression donnée est présentée à la figure 1.



**Figure 1.** Courbe de solubilité

## 2.2 La sursaturation

Une action physique ou chimique sur une solution saturée donne lieu à une solution sursaturée. Cette action provoque un déséquilibre thermodynamique qui conduit à l'évacuation du soluté sous forme solide. On peut définir la sursaturation comme étant la différence du potentiel chimique entre la solution sursaturée et le cristal. Il existe plusieurs manières pour exprimer la sursaturation :

- **Le degré de sursaturation  $\beta$**

$$\beta = \frac{C}{C^*} \quad \text{Eq 1}$$

- **La sursaturation relative  $\sigma$**

$$\sigma = \frac{C - C^*}{C^*} \quad \text{Eq 2}$$

- **La sursaturation absolue  $\Delta C$  [Liéto 1998]**

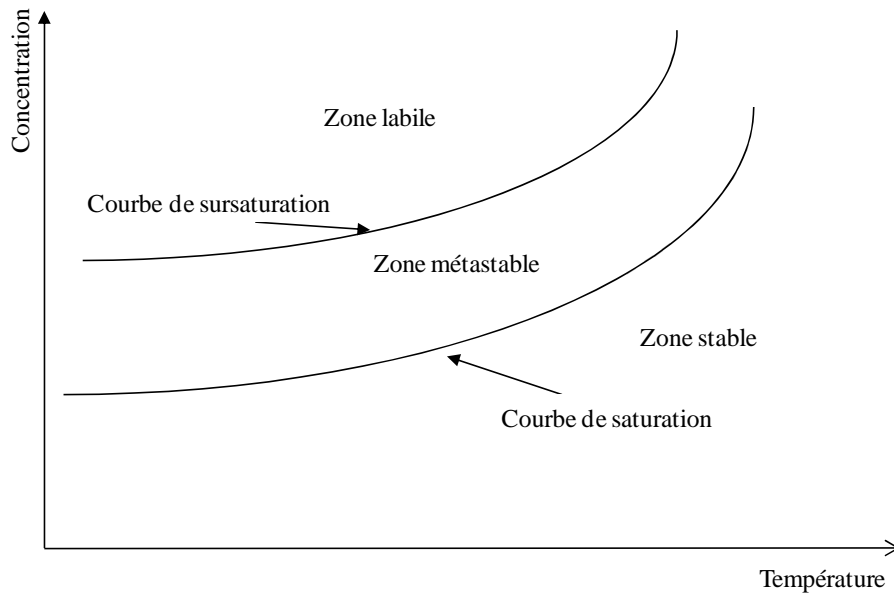
$$\Delta C = C - C^* \quad \text{Eq 3}$$

avec  $C$  : Concentration de la solution (g soluté.g<sup>-1</sup> solvant)

$C^*$  : Concentration à la solubilité (g soluté.g<sup>-1</sup> solvant)

## 2.3 Diagramme de métastabilité

Les courbes de solubilité et de sursaturation sont présentées par le diagramme de la figure 2.



**Figure 2.** Courbes de solubilité et de limite de métastabilité

Ce diagramme donne lieu à plusieurs zones :

- La zone stable où la cristallisation est impossible et la dissolution du soluté est toujours possible.
- La zone labile où la maîtrise de la cristallisation n'est pas possible. La sursaturation dans cette zone est très importante ce qui génère la nucléation primaire, la nucléation a lieu spontanément.
- La zone métastable où la naissance des cristaux est nulle mais il y a sursaturation. En effet, le retour à l'équilibre se fait à une vitesse infiniment lente et l'évacuation des solutés en excès est très faible [Lieto 1998]. D'où l'importance majeure de cette zone car c'est dans celle-ci que le contrôle de la taille des cristaux fins est possible en introduisant des amorceurs qui grossissent par croissance cristalline.

La largeur de la zone métastable est influencée par plusieurs paramètres tels que : le pH, la surface du cristal disponible lors de l'ensemencement [Crawley 1997], la vitesse d'agitation, le type d'agitateur [Crawley 1997], la présence d'anti-solvants ou de co-solvants [Borissova 2004], la vitesse de refroidissement [Ulrich 2002], la présence d'impuretés [Karel 1994], etc.

## 2.4 Modes de cristallisation

La cristallisation se fait selon quatre procédés :

- **Cristallisation par refroidissement.** La solubilité change en fonction de la température, le refroidissement provoque la sursaturation.



- **Cristallisation par évaporation.** La solubilité ne dépend pas de la température, la cristallisation se fait par évaporation d'une partie du solvant jusqu'à ce que la quantité de matière dissoute dans la solution résiduelle conduise au dépassement de la sursaturation.
- **Cristallisation sous vide.** La réalisation du vide permet à la fois le refroidissement et l'évaporation d'une partie de la solution. Cette technique permet l'obtention de quantités importantes de cristaux à partir des solutions moyennement concentrées.
- **Cristallisation par ajout d'anti-solvant.** L'ajout d'anti-solvant permet de baisser la solubilité et de générer une sursaturation élevée. Les anti-solvants sont miscibles avec le solvant alors que le soluté est insoluble ou moins soluble dans l'anti-solvant [Shogo 2002].

### 3 Etapes de la cristallisation

Les deux étapes fondamentales de la cristallisation, à savoir la **nucléation** et la **croissance** dépendent de la largeur de la zone métastable et de la sursaturation [Rauls 2000].

#### 3.1 Nucléation

C'est le phénomène de naissance des cristaux à partir d'une solution sursaturée. Ce phénomène impose le nombre final de cristaux, il a donc un effet direct sur leur distribution de tailles. Il y a deux classes principales de la nucléation : la nucléation primaire et la nucléation secondaire.

##### 3.1.1 La nucléation primaire

Dans une solution exempte de cristaux les molécules de soluté diffusent au hasard, certaines finissent par se rencontrer et constituent alors des multimères. A partir d'une certaine taille, ces agrégats sont considérés comme étant des germes cristallins. On peut définir la nucléation primaire alors comme étant l'apparition des germes dans le milieu où il n'existe aucun cristal. Deux types de nucléation primaire sont envisagés : la nucléation primaire homogène et la nucléation primaire hétérogène.

###### 3.1.1.1 Nucléation primaire homogène

La nucléation est dite primaire homogène si les germes sont créés dans la solution. La formation des germes cristallins est due à l'énergie libre d'activation de germination,  $\Delta G$ , qui dépend de la sursaturation et des propriétés physiques du germe (volume, énergie interfaciale).

Cette énergie comporte deux termes : un terme de surface  $\Delta G_s$  pour créer la surface du cristal et un terme de volume  $\Delta G_v$  pour créer son volume [Mullin 2001, Boistelle 1988].

$$\Delta G = \Delta G_v + \Delta G_s \quad \text{Eq 4}$$

$\Delta G$  : énergie libre d'activation de germination (J)

Si le germe cristallin est une sphère de rayon  $r$ , constitué de  $n$  molécules,  $\Delta G$  peut être exprimée par l'équation 5:

$$\Delta G = -\frac{4\pi r^3}{3V_m} KT(\ln \beta) + 4\pi r^2 \gamma_s \quad \text{Eq 5}$$

$r$  : rayon du germe (m)

$\gamma_s$  : énergie libre de surface ( $J.m^{-2}$ )

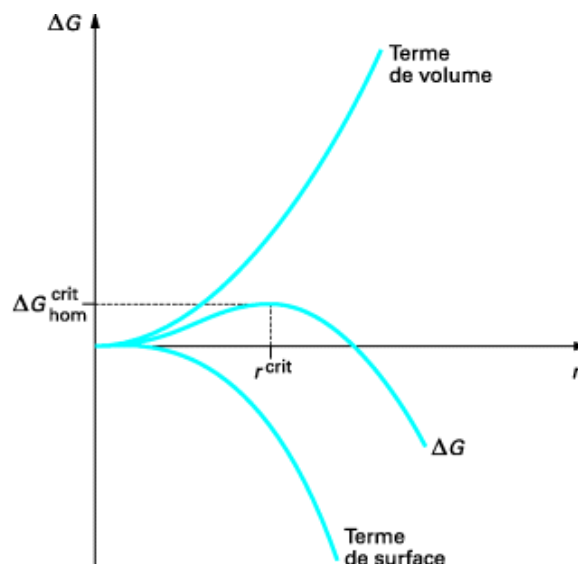
$V_m$  : volume d'une molécule qui constitue le germe ( $m^3$ )

$K$  : constante de Boltzmann ( $J.K^{-1}$ )

$\beta$  : sursaturation relative

$T$  : température (K)

On peut présenter l'évolution des termes de surface et de volume, ainsi que l'évolution de  $\Delta G$  par les courbes de la figure 3.



**Figure 3.** Enthalpie libre d'activation du germe en fonction du rayon du germe [Puel 2005]

La courbe  $\Delta G$  présente un maximum qui correspond à un rayon critique  $r^*$ . Pour la création d'un germe de taille critique  $r^*$ , il faut fournir une énergie d'activation critique  $\Delta G^*$  telle que :

$$\Delta G^* = \frac{16\pi V_m^2 \gamma_s^3}{3(KT \ln \beta)^2} = \frac{1}{3} \left( 4\pi r^{*2} \gamma_s \right) = \frac{1}{3} \Delta G_s \quad \text{Eq 6}$$

A l'équilibre lorsque l'énergie libre d'activation de nucléation primaire est nulle, la taille du germe, notée  $r^*$ , est dite critique. A cette taille, le germe peut se dissoudre ou croître, le rayon s'exprime d'après l'équation de Gibbs-Thomson :

$$r^* = \frac{2V_m \gamma_s}{KT \ln \beta} \quad \text{Eq 7}$$

$V_m$  : volume d'une molécule de germe ( $m^3$ )

$K$  : constante de Boltzmann ( $J.K^{-1}$ )

$\gamma_s$  : énergie libre interfaciale ( $J.m^{-2}$ )

$T$  : température (K)

$\beta$  : sursaturation

### 3.1.1.2 La nucléation primaire hétérogène

La nucléation primaire hétérogène est l'apparition de cristaux au voisinage de l'agitateur, des parois du cristalliseur ou encore sur les poussières et les impuretés présentes dans le milieu [Förster 1999, Förster 2000]. La présence d'une substance étrangère telle qu'une impureté, réduit l'énergie requise pour démarrer la nucléation primaire homogène. La nucléation primaire hétérogène se produit lorsque la sursaturation est faible ce qui est souvent le cas des réacteurs industriels. C'est souvent ce type de nucléation qui débute la cristallisation [Myerson<sup>A</sup> 2002].

Il y a trois types d'énergie mises en jeu lors de la nucléation primaire hétérogène :

- L'énergie cristal – solution,  $\gamma_s$ ,
- L'énergie cristal - support (agitateur, cristalliseur, etc),  $\gamma_a$ ,
- L'énergie solution – support,  $\gamma_0$ .

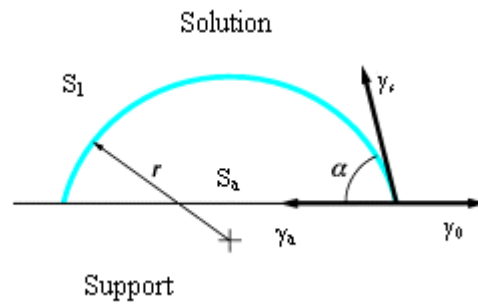
L'énergie d'activation pour la nucléation primaire hétérogène se présente sous l'équation 8 :

$$\Delta G_{\text{het}} = -nKT \ln \beta + S_l \gamma_s + S_a (\gamma_a - \gamma_0) \quad \text{Eq 8}$$

$S_l$  : surface entre le germe et le liquide ( $m^2$ )

$S_a$  : surface de l'interface entre le germe et le support ( $m^2$ )

On peut schématiser les surfaces et les énergies mises en jeu lors de la nucléation hétérogène d'un germe à la surface d'une particule étrangère par le schéma de la figure 4.



**Figure 4.** Aires et énergies mises en jeu lors de la nucléation hétérogène d'un germe à la surface d'une particule étrangère [Klein 1989]

Ces trois énergies interfaciales sont reliées par l'équation de Young :

$$\gamma_0 = \gamma_a + \gamma_s \cos \alpha \quad \text{Eq 9}$$

$\alpha$  : angle de contact entre le germe et le support

Si le germe a une forme sphérique, le rayon critique,  $r^*$ , pour la nucléation hétérogène et homogène est celui donné par l'équation 7. La barrière énergétique critique à franchir est l'enthalpie libre d'activation critique de nucléation hétérogène qui est une fonction de l'angle de contact  $\alpha$ . Sa valeur pour  $r^*$  est :

$$\Delta G_{\text{het}} = \Delta G^* \left[ \frac{1}{2} - \frac{3}{4} \cos \alpha + \frac{1}{4} \cos^3 \alpha \right] \quad \text{Eq 10}$$

Comme le terme entre crochets ne peut pas être supérieur à 1, on peut déduire que l'énergie libre de la nucléation hétérogène est toujours inférieure à celle de la nucléation homogène. On peut donc conclure que le mécanisme de nucléation hétérogène est plus favorable que celui de la nucléation homogène.

### 3.1.1.3 Fréquence de nucléation

La fréquence de nucléation présente le nombre de nucléis formés par seconde et par unité de volume. Si le germe est de forme sphérique cette fréquence peut être présentée par l'équation 11 [Puel 2005].

$$J = F \exp \left( - \frac{16\pi V_m^2 \gamma_s^3}{3(KT)^3 \ln^2(\beta)} \right) \quad \text{Eq 11}$$

$J$  : fréquence de nucléation ( $\text{nb.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$ )

$F$  : coefficient cinétique ( $\text{nbr.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$ )

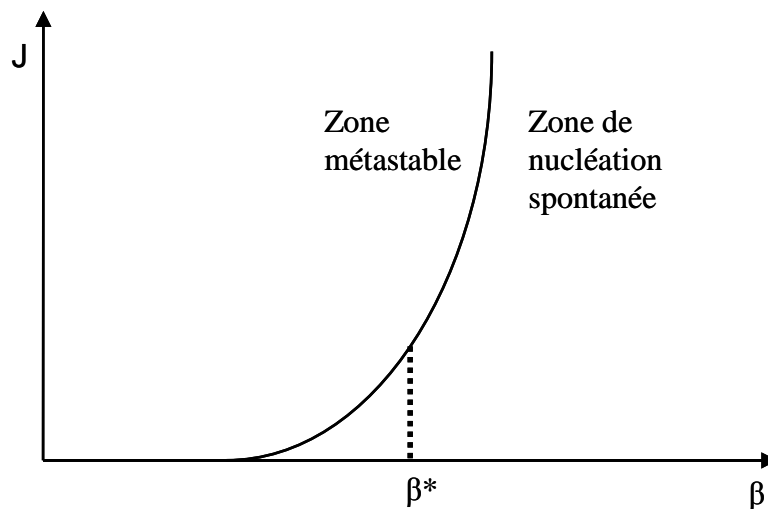
$\beta$  : degré de sursaturation

$\gamma_s$  : énergie libre de surface entre nucléus et liquide ( $J.m^{-2}$ )

T : température (K)

K : constante de Boltzmann ( $J.K^{-1}$ )

D'après l'équation 11, on voit que le nombre de nucléi dépend du degré de sursaturation. Pour avoir une nucléation spontanée il faut dépasser une sursaturation critique  $\beta^*$ , au dessous de laquelle la nucléation est très faible et au dessus de laquelle la nucléation n'est plus contrôlable.



**Figure 5.** Courbe de fréquence de nucléation en fonction de la sursaturation [Puel 2005]

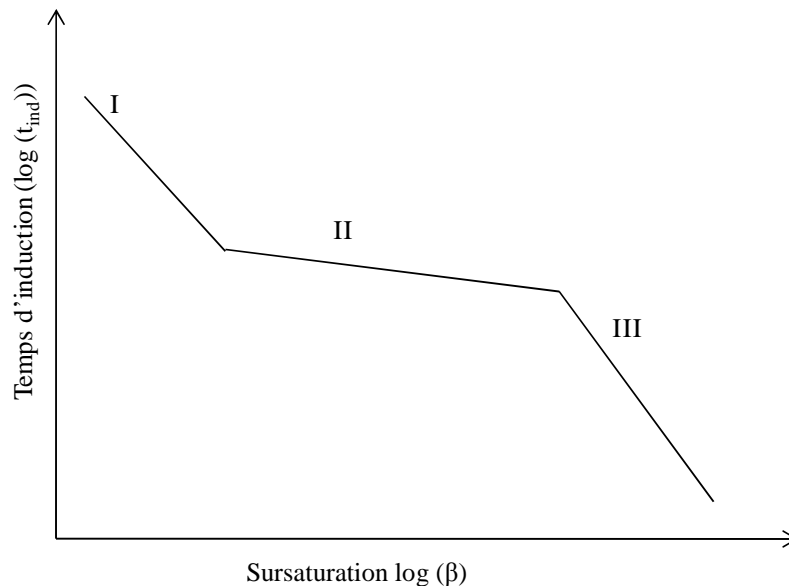
#### 3.1.1.4 Temps d'induction

Le temps d'induction est défini comme étant la période qui s'écoule entre la création de la sursaturation et l'apparition du premier nucléus détectable. Ce temps est souvent utilisé comme une mesure macroscopique simple de la cinétique de nucléation. En faisant l'hypothèse que le mécanisme de formation des premiers nucléi est contrôlé principalement par la vitesse de nucléation [Mullin 2001], le temps d'induction est inversement proportionnel à la vitesse de nucléation :

$$t_{\text{ind}} \propto \exp\left(\frac{16\pi V_m^2 \gamma_s^3}{3(KT)^3 \ln^2(\beta)}\right) \quad \text{Eq 12}$$

En traçant la variation du logarithme du temps d'induction en fonction du degré de sursaturation, il est possible dans certains cas d'identifier les différents mécanismes de nucléation. Ces changements de mécanisme se traduisent sur la figure 6 par les changements de pente. De manière générale, trois zones peuvent être identifiées : une région I pour les

faibles sursaturations, caractéristique de la nucléation primaire hétérogène ; une région III à forte sursaturation où le mécanisme d'une nucléation homogène prédomine et enfin une région intermédiaire II dans laquelle les deux mécanismes coexistent. Dans le cas où une zone de nucléation primaire homogène peut être déterminée, la pente de la droite permet de calculer la tension interfaciale cristal-solution [Teychene 2004].



**Figure 6.** Temps d'induction en fonction de la sursaturation pour  $\text{Ni}(\text{NH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$  [Teychene 2004]

### 3.1.2 La nucléation secondaire

C'est une nucléation qui se produit dans un milieu où des cristaux existent déjà. Les cristaux issus de la nucléation secondaire peuvent croître comme les cristaux issus d'une nucléation primaire [Chemini 1992].

La nucléation secondaire dépend de plusieurs paramètres [Kramer 2002] : la forme des cristaux, les propriétés du matériau cristallin, la géométrie du réacteur, les conditions opératoires comme la vitesse d'agitation et la vitesse de refroidissement.

Il y a trois types de nucléation secondaire : la nucléation secondaire de contact, la nucléation secondaire de surface et la nucléation secondaire apparente.

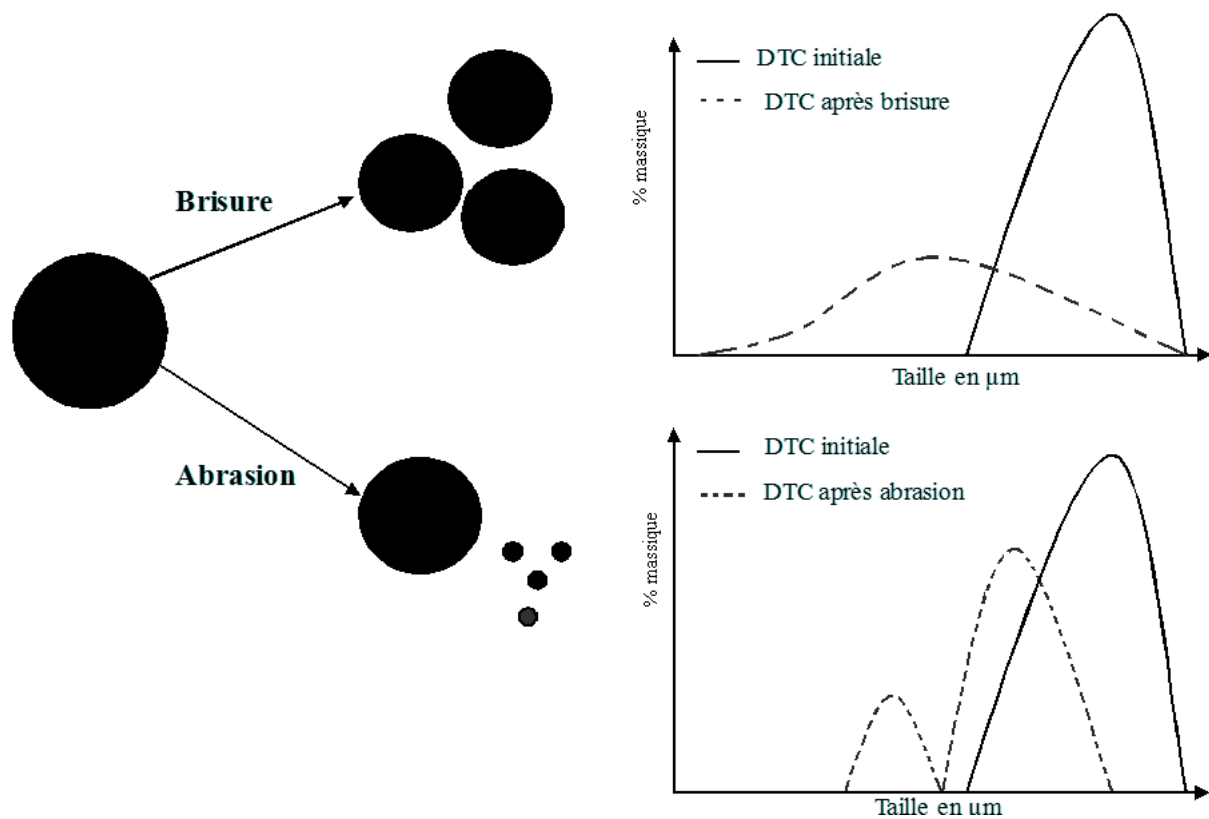
#### 3.1.2.1 La nucléation secondaire de contact

Quand l'agitation est importante dans le milieu réactionnel, les nucléi se produisent à partir de l'attrition des cristaux déjà existants dans la solution. Le phénomène d'attrition résulte soit de chocs entre les cristaux, soit à cause des chocs entre les cristaux et le mobile d'agitation ou les

cristaux et le réacteur. Ce processus est purement mécanique [Gahn 1999]. Il y a deux catégories d'attrition [Mazzarotta 1992] :

- *La brisure* : le cristal initial se brise en cristaux de tailles équivalentes. Ce phénomène se produit lorsque l'énergie appliquée sur le cristal est supérieure à l'énergie nécessaire pour le casser.
- *L'abrasion* : l'abrasion du cristal initial donne lieu à un cristal d'une taille légèrement inférieure ainsi qu'à des cristaux de petites tailles.

La dominance de l'un de ces deux phénomènes dépend de la taille, de la forme, de la dureté, de l'état de surface des cristaux ainsi que de la nature du solvant [Lim 1999, Lirri 2002]. La limitation du phénomène d'attrition reste parmi les priorités des industriels à cause de son effet néfaste sur la distribution de taille de cristaux [Mason 1966, Gahn 1997].



**Figure 7.** Distribution de taille des cristaux après l'attrition

La fréquence de la nucléation secondaire de contact peut être exprimée par l'équation 13 :

$$J_{\text{att}} = K_{\text{att}} (\Delta C)^a (M_C)^b \varepsilon^j \quad \text{Eq 13}$$

$J_{\text{att}}$  : fréquence de nucléation secondaire de contact ( $\text{mol}^{a*b} \cdot \text{m}^{2j-3a-3b} \cdot \text{s}^{-3j}$ )

$\Delta C$  : sursaturation absolue ( $\text{mol.m}^{-3}$ )

$M_c$  : concentration des cristaux en suspension ( $\text{mol.m}^{-3}$ )

$\varepsilon$  : puissance dissipée par unité de volume ( $\text{W.kg}^{-1}$ )

$K_{att}$  : constante dépendant de la température.

Les constantes a, b, j, dépendent de la nature des produits cristallisés et des conditions hydrodynamiques avec  $0,5 < a < 3$  ;  $0,5 < b < 2$  ;  $0 < j < 1$

### 3.1.2.2 Nucléation secondaire de surface

La nucléation secondaire de surface se fait en deux étapes [Mersmann<sup>A</sup> 2001, Zhu 2004]. La première est la formation de surfaces rugueuses, ceci est dû à l'augmentation de la sursaturation. La deuxième étape est l'arrachement des nucléi des différentes faces ceci est dû au cisaillement.

La barrière énergétique qu'il faut franchir pour avoir une nucléation secondaire de surface est donnée par l'équation 14 :

$$\Delta G_{\text{surf}}^* = \frac{\pi \gamma_s^2 d_m^4}{KT \ln \beta} \quad \text{Eq 14}$$

$\Delta G_{\text{surf}}^*$  : enthalpie libre pour avoir la nucléation secondaire de surface (J)

$d_m$  : diamètre moléculaire (m)

$\gamma_1$  : énergie cristal- solution ( $\text{J.m}^{-2}$ )

$\beta$  : degré de sursaturation

T : température (K)

K : constante de Boltzmann ( $\text{J.K}^{-1}$ )

La fréquence de nucléation secondaire de surface peut être exprimée par l'équation 15 [Puel 2005] :

$$J_{2,\text{surf}} = A_{2,\text{surf}} \times S_c \times \exp\left(\frac{-\Delta G_{\text{surf}}^*}{KT}\right) \quad \text{Eq 15}$$

$J_{2,\text{Surf}}$  : fréquence de nucléation secondaire de surface ( $\text{nb.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$ )

$S_c$  : surface des cristaux ( $\text{m}^2$ )

$A_{2,\text{Surfac}}$  : coefficient cinétique ( $\text{nb.m}^{-5}.\text{s}^{-1}$ )

### 3.1.2.3 Nucléation secondaire apparente

Quand il s'agit de cristallisations ensemencées, les amorces contiennent souvent de petits cristaux attachés sur les surfaces. Dans le milieu réactionnel ces cristaux se détachent des



semences et croissent. On peut éviter ce phénomène par traitement des semences avant leur introduction dans le réacteur [Somarriba 2003, Puel 2005]. À la différence des autres modes de nucléation secondaire évoqués, la nucléation secondaire apparente ne dépend pas du degré de sursaturation,

À la différence de la nucléation primaire qui ne se produit qu'au niveau de la limite de la zone métastable, la nucléation secondaire peut se produire pendant toute la cristallisation [Fezoua 2008]. La maîtrise de ce phénomène néfaste reste difficile à l'échelle industrielle. Plusieurs remèdes sont utilisés pour le minimiser. L'ajustement des conditions d'agitation ou l'ajustement des conditions hydrodynamiques reste les moyens les plus efficaces [Somarriba 2003].

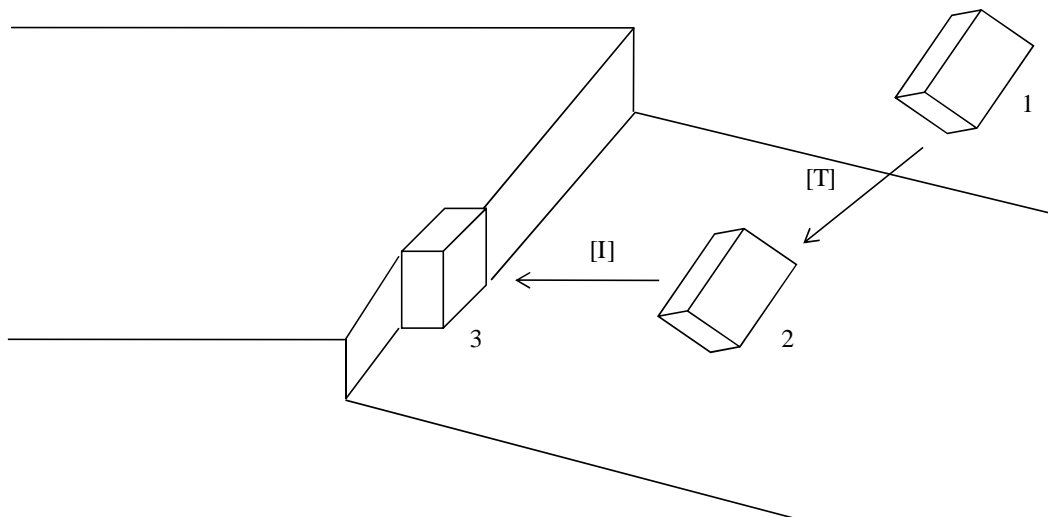
## **3.2 Croissance cristalline**

### **3.2.1 Définition**

La croissance cristalline est le grossissement d'un cristal de l'espèce cristallisante par apport de soluté dissous depuis le solvant. Tant que la solution est sursaturée, les cristaux croissent, en consommant le soluté en excès. Ce processus s'arrête lorsque la concentration de l'espèce qui cristallise atteint sa valeur d'équilibre c'est-à-dire la saturation. La croissance n'a lieu qu'à des endroits privilégiés à la surface des cristaux comme les arêtes, les crans ou les terrasses. On distingue trois étapes principales de la croissance des cristaux en solution [Otten 1995] :

1. Transfert du soluté à la surface du cristal [T],
2. Intégration du soluté au réseau cristallin [I],
3. Dissipation de la chaleur de cristallisation.

La troisième étape n'est pas prise en compte car elle est rarement limitante en cristallisation en solution, et donc n'intervient pas sur la cinétique globale de la croissance. Son importance peut apparaître lors d'une cristallisation à partir de milieux fondus [Youssef 2001].



**Figure 8.** Etapes de transfert et d'intégration lors de la croissance cristalline

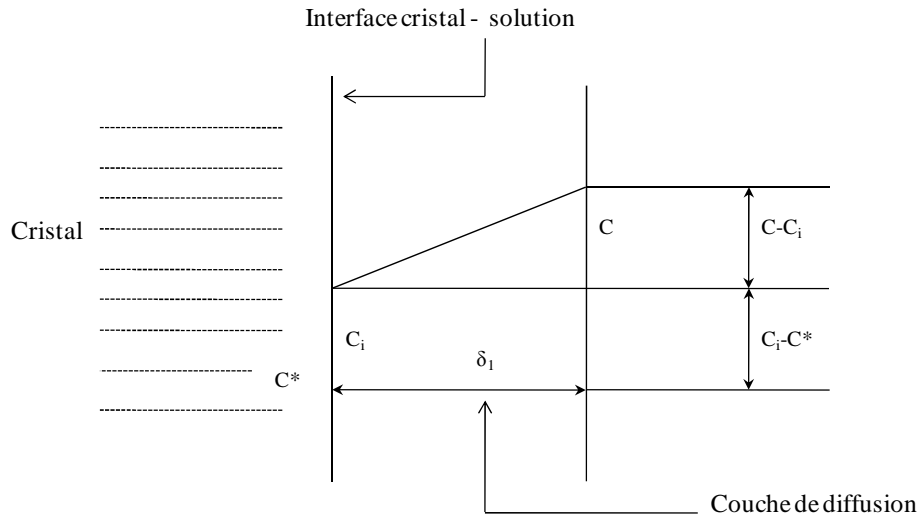
1 : Soluté de la suspension, 2 : Soluté sur la surface cristalline proche de son site de croissance, 3 : Entité intégrée au réseau cristallin, [T] : Transfert du soluté, [I] : Intégration de l'entité

L'une des deux étapes, transfert ou intégration, est généralement limitante. Dans le cas d'une faible vitesse de transfert de soluté vis-à-vis de la vitesse d'intégration, on parle de limitation de croissance diffusionnelle. Dans le cas contraire, on parle de limitation par intégration et de régime chimique bien que le processus de cristallisation ne soit pas un processus chimique [Klein 1997].

Dans la pratique, les cristaux de tailles supérieures à 100  $\mu\text{m}$  croissent en régime diffusionnel alors que les cristaux de tailles inférieures à 10  $\mu\text{m}$  croissent en régime chimique [Klein 1997].

### 3.2.2 Transfert de matière par diffusion

Le transport du soluté à travers la solution peut être exprimé par le transfert de matière du soluté vers la surface du cristal. Ce transfert est fonction, selon le modèle du film au gradient de concentration dans le film et de la diffusivité de l'espèce cristallisante dans le film [Frances 1991, Klein 1994]. On peut schématiser ce modèle par le schéma de la figure 9 [Klein 1994] :



**Figure 9.** Modèle du film [Klein 1994]

$C$  : concentration moyenne dans la solution ( $\text{mol.m}^{-3}$ ),  $C_i$  : concentration à l'interface ( $\text{mol.m}^{-3}$ ),  
 $C^*$  : concentration à l'équilibre de la solubilité ( $\text{mol.m}^{-3}$ ),  $\delta_1$  : épaisseur du film limite (m)

En régime permanent, il n'y a pas d'accumulation de soluté à l'interface. Dans ce cas, le flux de matière transportée vers la surface  $\phi_t$  est égal au flux d'intégration du soluté dans la surface  $\phi_i$ .

$$\phi_t = \phi_i \quad \text{Eq 16}$$

Le flux de transfert est donné par la loi suivante :

$$\phi_t = \frac{D(C - C_i)}{\delta_1} \quad \text{Eq 17}$$

$D$  : Diffusivité du soluté ( $\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ )

Si on utilise  $K_d$  comme coefficient de transfert de matière :

$$K_d = \frac{D}{\delta_1} \quad \text{Eq 18}$$

Le flux de transfert s'exprime alors :

$$\phi_t = K_d(C - C_i) \quad \text{Eq 19}$$

Le flux intégré s'écrit :

$$\phi_i = K_c(C_i - C^*)^j \quad \text{Eq 20}$$

$K_c$  : coefficient de cinétique de l'intégration ( $\text{mol}^{1-j}.\text{m}^{3j-2}.\text{s}^{-1}$ )

$j$  : ordre de la cinétique de croissance

$\phi_i$  peut être exprimé en fonction de la vitesse de croissance cristalline  $G$ , tel que :

$$G = \frac{dX}{dt} \quad \text{Eq 21}$$

G : vitesse de croissance (m.s<sup>-1</sup>)

X : taille caractéristique du cristal (m)

Sachant que le flux de matière transférée de la solution vers la surface du cristal peut être exprimé en fonction de la variation de la masse cristalline en fonction du temps par l'équation 22 :

$$\phi_i = \frac{1}{MS} \frac{dm}{dt} \quad \text{Eq 22}$$

Soit :

$$\phi_i = \frac{\rho}{MS} \frac{dV}{dt} \quad \text{Eq 23}$$

m : masse du cristal (kg)

M : masse moléculaire du soluté (kg.mol<sup>-1</sup>)

ρ : masse volumique du cristal (kg.m<sup>-3</sup>)

V : volume du cristal en (m<sup>3</sup>)

S : surface du cristal (m<sup>2</sup>)

La surface S et le volume V du cristal peuvent être remplacés par les équations 24 et 25

$$V = \phi_v \times X^3 \quad \text{Eq 24}$$

$$S = \phi_s \times X^2 \quad \text{Eq 25}$$

φ<sub>v</sub> : facteur de forme volumique

φ<sub>s</sub> : facteur de forme de surface.

Ce qui permet d'exprimer φ<sub>i</sub> en fonction de la vitesse de croissance G dans l'équation 26 :

$$\phi_i = \frac{3\rho}{M} \frac{\phi_v}{\phi_s} G \quad \text{Eq 26}$$

Si la cinétique de croissance est d'ordre 1 :

$$C - C^* = \frac{\phi_i}{K_d} + \frac{\phi_t}{K_c} \quad \text{Eq 27}$$

Donc, on peut montrer que :

$$\phi_i = K_g (C - C^*) \quad \text{Eq 28}$$

avec

$$\frac{1}{K_g} = \frac{1}{K_d} + \frac{1}{K_c} \quad \text{Eq 29}$$

La vitesse de croissance linéaire du cristal devient :

$$G = K_g' (C - C^*) \quad \text{Eq 30}$$

avec :

$$K_g' = \frac{K_g M \varphi_s}{3\rho \varphi_v} \quad \text{Eq 31}$$

Dans de nombreux cas, le flux d'intégration n'est pas une fonction linéaire du gradient de concentration mais varie à la puissance  $j$  du gradient. Dans ce cas il est nécessaire d'utiliser une formule plus complexe de la croissance passant par la définition d'un facteur d'efficacité, permettant de quantifier l'importance respective de l'intégration de surface et du transfert de matière.

### 3.2.3 Intégration au réseau cristallin

L'intégration au réseau cristallin dépend de la morphologie du cristal.

#### 3.2.3.1 Germination bidimensionnelle

Pour les cristaux parfaits l'intégration se fait par germination bidimensionnelle. Dans ce cas les surfaces ne possèdent pas de point d'émergence, ce qui implique une indisponibilité des sites d'adsorption des molécules de soluté, et donc la nécessité d'union des molécules afin de former un germe 2D (bidimensionnelle) et la croissance se fait en deux dimensions (Figure 10).

L'énergie d'activation nécessaire pour former un germe carré formé de  $n^2$  molécules est la suivante [Fezoua 2008] :

$$\Delta G_{2D}^* = \frac{4\lambda^2}{KT \ln \beta} \quad \text{Eq 32}$$

$\Delta G_{2D}^*$  : énergie libre d'activation critique 2D ( $J.m^{-2}$ )

$\lambda$  : énergie lisière par molécule ( $J.m^{-1}$ )

$K$  : constante de Boltzmann ( $J.K^{-1}$ )

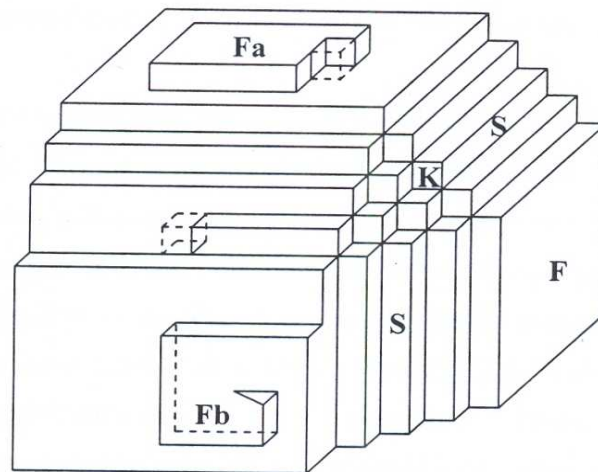
$\beta$  : degré de sursaturation

$T$  : température (K)

$\lambda$  dépend de la nature du solvant. D'après l'équation 31, plus  $\lambda$  est faible plus  $\Delta G^*_{2D}$  est faible et donc plus l'adsorption est facilitée. L'augmentation de la valeur de  $\beta$  permet une diminution de  $\Delta G^*_{2D}$  et donc plus la sursaturation est importante plus la formation du germe est facile [Kashchiev 2004].

### 3.2.3.2 Germination spirale

Pour les cristaux présentant des dislocations, l'intégration au réseau cristallin se fait par germination spirale. Les cristaux possèdent des défauts générés par le cisaillement des parties limites des cristaux. Ces défauts présentent des sites d'adsorption des molécules de solutés sur les faces (Figure 10). Dans le cas de la sursaturation élevée la vitesse de croissance augmente linéairement avec le degré de sursaturation [Klein 1994].



Fa : germination bidimensionnelle, Fb : germination spirale, K : cran, S : marche, F : face

**Figure 10.** Représentation schématique d'un cristal avec des faces de croissance.

### 3.2.4 Facteurs influents

#### 3.2.4.1 La présence d'impuretés

La présence de certaines impuretés organiques ou inorganiques solubles dans la solution provoque une diminution de la vitesse globale de croissance des cristaux ainsi que la modification de leur morphologie. En effet, des impuretés peuvent contaminer certaines faces des cristaux, ralentissant leur croissance jusqu'à l'arrêt total [Youssef 2001].

Ce type d'impuretés peut jouer un rôle sur la vitesse de transfert de soluté vers les faces cristallines en modifiant les caractéristiques intrinsèques de la solution (force ionique, viscosité...) [Youssef 2001]. Ces impuretés peuvent aussi contribuer à la baisse de la vitesse d'intégration du soluté aux réseaux cristallins via leur adsorption sur les surfaces cristallines.

En fonction du mode d'adsorption d'impuretés on distingue deux cas extrêmes [Youssef 2001] :

- Physisorption des impuretés : Dans ce cas les impuretés s'adsorbent à la surface du cristal et diffusent bidimensionnellement le long de la surface vers les sites privilégiés comme les marches ou les crans. La mobilité relative d'une impureté détermine son influence sur la vitesse de croissance, la structure de surface et la morphologie. Il n'y a pas d'impact sur la croissance si l'énergie d'adsorption est relativement faible . L'impureté se désorbe facilement.
- Chimisorption des impuretés : les impuretés s'adsorbent fortement sur les surfaces cristallines. Dans ce cas, elles jouent un rôle important dans la croissance cristalline.

Cabrera et Vermilyea [Mersmann<sup>B</sup> 2001] proposent un modèle qui exprime la vitesse de croissance en présence des impuretés en fonction du rayon de courbure et du degré de recouvrement de surface par les impuretés :

$$v_{im} = v(1 - 2r_c\sqrt{d})^{1/2} \quad \text{Eq 33}$$

$v_{im}$  : vitesse de déplacement des marches en présence d'impuretés ( $m.s^{-1}$ )

$r_c$  : rayon critique de courbure (m)

$1/\sqrt{d}$  : distance moyenne entre deux unités d'impureté adsorbées (m)

$v$  : vitesse de déplacement des marches en absence d'impuretés ( $m.s^{-1}$ )

On distingue deux cas :

- la distance entre les impuretés est inférieure au diamètre critique de courbure. Les impuretés limitent l'accès du soluté au cristal et la croissance cristalline s'arrête.
- la distance entre les impuretés est supérieure au diamètre critique de courbure. L'adsorption des impuretés provoque alors un ralentissement du déplacement des marches. Ces marches doivent s'incurver, ainsi contourner les impuretés.

### 3.2.4.2 Influence de la taille des cristaux

La taille des cristaux peut agir sur :

- la diffusion. Dans le modèle du film, la taille des cristaux est prise en compte dans le coefficient  $K_D$ . Des auteurs ont observé que lorsque la taille des particules diminue,  $K_D$  augmente [ Garside 1976].
- la solubilité. Pour des petites particules, la vitesse de solubilisation augmente avec la diminution de la taille des cristaux [Fezoua 2008].

- la vitesse d'intégration. Plus la surface des cristaux est importante, plus il y a de sites actifs et donc la vitesse d'intégration devient plus importante.

### 3.2.4.3 Dispersion des vitesses de croissance

Cette théorie suppose que des cristaux ayant la même taille à un temps donné et placés dans les mêmes conditions de cristallisation peuvent croître à des vitesses différentes. Cette dispersion peut être due à plusieurs paramètres : la pollution, la non uniformité des surfaces, des défauts internes, etc [Fezoua 2008].

## 4 Mécanismes en fin de cristallisation

### 4.1 Mûrissement d'Ostwald

Les cristaux présents dans une solution sont de tailles différentes car ils sont formés à des temps différents. Ainsi, dans la solution saturée, les cristaux sont entourés d'une couche de concentration telle qu'elle permet d'assurer leur stabilité [Somarriba 2003]. Entre deux cristaux de taille différente, il se crée donc un gradient de concentration (Figure 12). Soit une particule de rayon  $r_1$  et une autre de rayon  $r$ , ou  $r_1 < r$ , le gradient de concentration entre ces deux particules est donné par l'équation 48 :

$$C_{r1} - C_r = \frac{M \cdot \gamma_1 \cdot C}{2 \cdot \rho \cdot R \cdot T} \left( \frac{1}{r_1} - \frac{1}{r} \right) \quad \text{Eq 34}$$

$C_{r1} - C_r$  : gradient de concentration entre les deux particules ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ )

$M$  : masse molaire ( $\text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$ )

$r_1$  : rayon de la particule 1 (m)

$r$  : rayon de l'autre particule (m)

$C$  : concentration de saturation ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ )

$\rho$  : masse volumique du soluté ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ )

$\gamma_1$  : énergie libre interfaciale ( $\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$ )

Quand les sphères de concentration se rencontrent, il y a transfert de matière de la petite particule vers la grande et la vitesse de transfert est telle que :

$$\frac{dm}{dt} = D \frac{A}{Z} (C_{r1} - C_r) \quad \text{Eq 35}$$

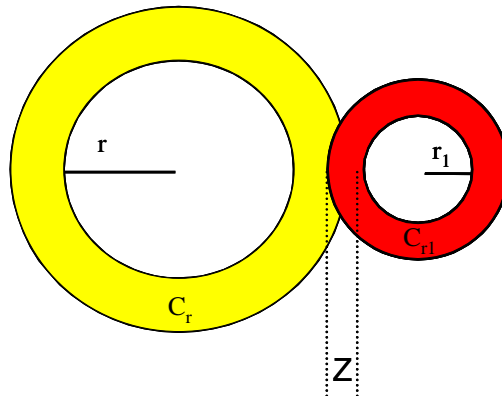
$\frac{dm}{dt}$  : variation de la masse du soluté en fonction du temps ( $\text{kg} \cdot \text{s}^{-1}$ )

$D$  : coefficient de diffusion ( $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )



A : aire d'intersection des sphères de concentration  $C_{r1}$  et  $C_r$  ( $m^2$ )

Z : distance de diffusion entre les cristaux (m)



**Figure 11.** Schéma du mûrissement de deux cristaux

Comme la masse de soluté s'écrit aussi en fonction de la masse volumique alors :

$$m = \rho.A.r \quad \text{Eq 36}$$

L'équation de la vitesse de croissance de la plus grande particule s'écrit alors :

$$\frac{dr}{dt} = D \frac{A}{Z} \frac{1}{\rho.A} \frac{M.\gamma.C^*}{2.\rho.R.T} \left( \frac{1}{r_1} - \frac{1}{r} \right) \quad \text{Eq 37}$$

Dans un réacteur où se trouvent de nombreuses particules, il existe une multitude de valeurs pour A, Z et r ; par conséquent, pour résoudre l'équation 50, un certain nombre d'hypothèses doivent être posées :

- les halos qui entourent la particule sont considérés comme sphériques,
- le rayon des particules est considéré comme un rayon moyen,
- A est considérée comme égale à  $\pi r^2$ ,
- Z est égal à r,
- le rayon r de la plus grosse particule est le double de celui de la plus petite particule.

L'équation 47 devient :

$$\frac{dr}{dt} = \frac{D.M.\gamma.C^*}{2.\rho^2.R.T} * \frac{1}{r^2} \quad \text{Eq 38}$$

Soit, après intégration entre le temps t et  $t_0$ , le temps du début du mûrissement :

$$r^3 - r_0^3 = \left[ 3 \frac{DM\gamma C^*}{2\rho^2 RT} (t - t_0) \right] \quad \text{Eq 39}$$

En considérant que  $r_0$ , rayon moyen au temps  $t_0$  du mûrissement est négligeable alors, le rayon moyen du cristal qui grossit par mûrissement r, est tel que :

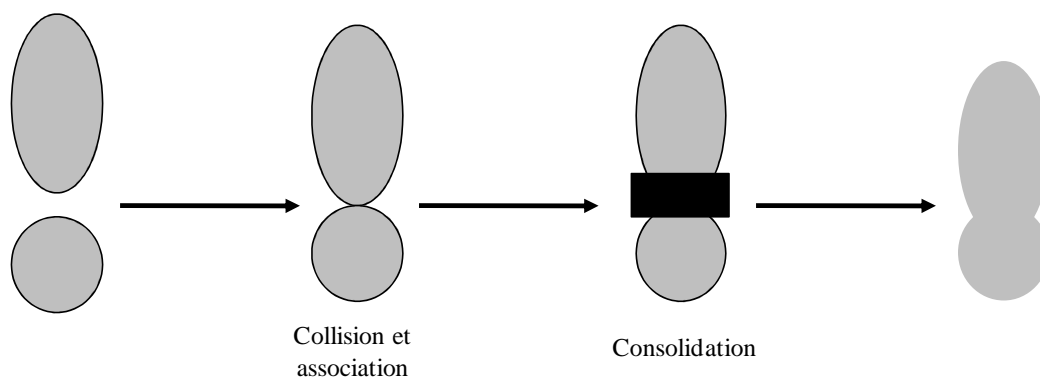
$$r = \left[ 3 \frac{DM\gamma C^*}{2\rho^2 RT} (t - t_0) \right]^{\frac{1}{3}} \quad \text{Eq 40}$$

D'après l'équation 48, ce sont surtout les petits cristaux qui sont soumis au phénomène de mûrissement, c'est pourquoi il est impossible d'obtenir, au bout d'une longue attente, un seul et unique cristal. De plus, l'équation montre que le rayon du cristal après mûrissement, dépend de la température à laquelle se produit le phénomène et de la vitesse d'agitation, par le terme du coefficient de diffusion.

## 4.2 L'agglomération

Une fois que la croissance est terminée et que toute la sursaturation a été consommée, les cristaux continuent d'évoluer. Ces mécanismes commencent en fait bien avant que se termine la croissance cristalline. Les microcristaux s'accrochent en rapprochant leur couche de diffusion entre eux ou avec des cristaux en cours de croissance par des forces d'interaction ou d'attraction. C'est l'agglomération primaire [Somarriba 2003].

L'agglomération secondaire est provoquée par les forces de cisaillement dues aux conditions d'agitation [Hounslow 1986], ce qui cause la formation des particules de petites tailles qui se collent entre elles. Les étapes d'agglomération peuvent être schématisées selon la figure 12 [Klein 1994].



**Figure 12.** Principe d'agglomération de deux particules

La vitesse d'agglomération peut être exprimée par l'équation suivante :

$$r_{ij} = k_{ij} N_i N_j \quad \text{Eq 41}$$

$r_{ij}$  : vitesse d'agglomération (nombre de collision. $m^{-3} \cdot s^{-1}$ )

$k_{ij}$  : noyau d'agglomération, la constante cinétique d'agglomération ( $nb^{-1} \cdot m^3 \cdot s^{-1}$ )

$N_i$  : concentration en particules de taille  $L_i$  (nbre de particules. $m^{-3}$ )

$N_j$  : concentration en particules de taille  $L_j$  (nbre de particules.  $m^{-3}$ )

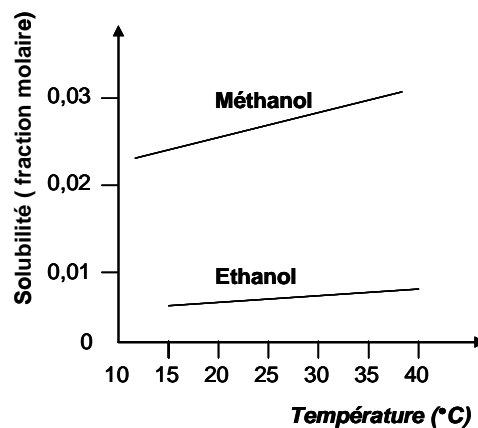
L'agglomération dépend de plusieurs facteurs :

- la sursaturation. Plus la sursaturation est importante plus l'agglomération est importante [Klein 1989].
- la taille des cristaux. L'agglomération devient moins importante quand il y a des gros cristaux dans la solution [Klein 1989].
- la vitesse d'agitation. Quand cette vitesse est très élevée le phénomène d'agglomération n'apparaît pas. Quand cette vitesse est faible, il y a une sédimentation partielle des cristaux et un risque d'agglomération [Klein 1989].
- les impuretés. Les ions, les tensioactifs et les polymères présents dans la solution favorisent en général le phénomène d'agglomération [Kawashima 1986].

## 5 Importance du solvant en cristallisation

### 5.1 Effet sur la solubilité

La nature du solvant joue un rôle très important en cristallisation et influence plusieurs grandeurs comme la solubilité et différents mécanismes tels que la nucléation. Plusieurs travaux ont montré que la solubilité d'un soluté varie en fonction de la nature du solvant [Myerson<sup>B</sup>2002, Hao 2006] (Figure 13).



**Figure 13.** Solubilité de l'hexaméthylènetétramine dans l'éthanol et dans le méthanol [Myerson<sup>B</sup> 2002]

La définition thermodynamique de la solubilité [Borissova 2004] est :

$$\ln x = \frac{-\Delta H_d}{RT} + \frac{\Delta S_d}{R} \quad \text{Eq 42}$$

$\Delta H_d$  : chaleur de dissolution ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$ )

$\Delta S_d$  : entropie de dissolution ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ )

x : fraction molaire du soluté dans le solvant

La chaleur et l'entropie de dissolution dépendent de la nature et de la composition du solvant. On peut avoir différentes chaleurs ( $\Delta H_d$ ) et entropies ( $\Delta S_d$ ) de dissolution pour un soluté donné à différentes compositions du solvant. Le tableau 1 présente les valeurs d'enthalpies et d'entropies de la benzophénone dans le méthanol pur et dans plusieurs mélanges eau-méthanol [Borissova 2004] :

**Tableau 1.** Enthalpies et entropies de la benzophénone en milieu eau/méthanol

pourcentage massique en eau %	$\Delta H_d$	$\Delta S_d$
	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1} \times 10^{-3}$	$\text{J}\cdot\text{mol}^{-1} \times 10^{-3}$
0	-95,6	-299
10	-111,6	-348
20	-59,3	-164
30	-85,7	-243

Sachant que l'énergie interfaciale (soluté-solvant) en  $\text{J}\cdot\text{m}^{-2}$  est donnée par l'équation 43 [Xiomara<sup>A</sup> 2002] :

$$\gamma_{sl} = \xi_v \frac{\Delta H_d}{N_A V_m^{2/3}} \quad \text{Eq 43}$$

$\xi_v$  : constante dépendant de la rugosité de la face cristalline

$V_m$  : volume moléculaire du soluté ( $\text{m}^3$ )

$N_A$  : nombre d'Avogadro ( $6,023 \times 10^{23}$  molécules. $\text{mol}^{-1}$ )

Puisque l'enthalpie de dissolution dépend de la nature et de la composition du solvant, l'énergie interfaciale (soluté-solvant) dépend également de ces facteurs.

## 5.2 Effet sur la nucléation

L'énergie interfaciale soluté-solvant dépend de l'énergie libre de formation des nucléi (Equation 6) : la nature du solvant joue donc un rôle sur la nucléation primaire. L'énergie libre de nucléation hétérogène dépend de l'énergie libre de formation des nucléi (Equation 10) : la nature du solvant joue donc également un rôle sur la nucléation hétérogène.

Le choix du solvant pour l'opération de cristallisation est par conséquent primordial puisqu'il affecte les phénomènes de nucléation.

## 5.3 Effet sur la croissance cristalline

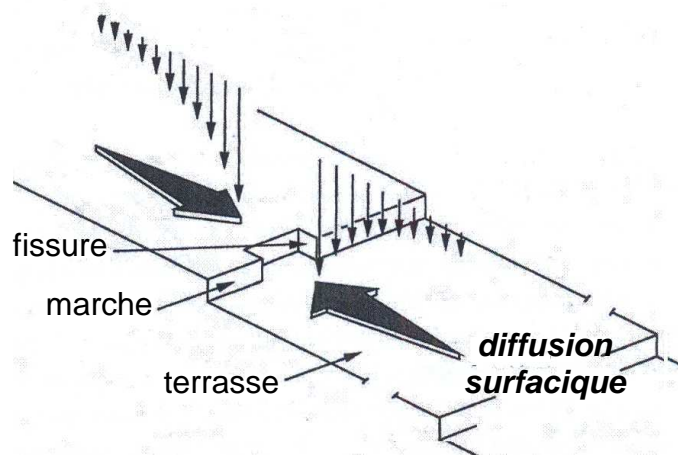
La croissance cristalline se résume en un transfert de matière vers l'interface soluté-solvant (diffusion volumique) suivi d'un transfert de matière au niveau de la surface cristalline (diffusion surfacique) avant d'intégrer le réseau cristallin. Durant l'intégration au réseau cristallin, les liaisons entre les molécules de soluté et de solvant se rompent permettant ainsi au soluté de former des liaisons avec les molécules de la surface cristalline. Ce phénomène s'appelle la désolvation [Myerson<sup>C</sup> 2002].

On peut résumer l'effet du solvant sur la cinétique de croissance en deux mécanismes :

- Effet sur la diffusion : le solvant influence le transfert de matière via ses propriétés physico-chimiques (la viscosité, la solubilité, la densité, la diffusivité) [Myerson<sup>C</sup> 2002].
- Son effet sur l'intégration au réseau cristallin. Il a été prouvé que le solvant a un impact direct sur la structure de l'interface cristal-solvant.

La structure de la surface cristalline est influencée par la nature du solvant via son effet sur sa rugosité à l'échelle atomique) [Myerson<sup>D</sup> 2002]. Une adsorption des molécules du solvant au niveau des terrasses cause une augmentation de l'énergie de désolvation. Ceci provoque une diminution de flux surfacique du soluté vers les marches, ce qui va influencer l'étape d'intégration des molécules de soluté au niveau de la surface cristalline) [Myerson<sup>C</sup> 2002]. Cet effet peut être sélectif. Une étude sur la cristallisation de l'hexaméthylènetetramine cristallisée dans différents solvants et mélanges de solvant a révélé que certaines faces peuvent croître plus rapidement que d'autre quand on change l'éthanol par des mélanges eau/acétone [Xiomara<sup>A</sup> 2002]. Une autre étude sur la cristallisation de l'acide succinique a révélé que les faces où il y a des groupements carboxyliques croissent moins vite que les faces où il n'y a pas ces groupements car le solvant s'adsorbe au niveau des faces à groupement carboxylique via des liaisons hydrogènes [Xiomara<sup>A</sup> 2002]. Les molécules du solvant peuvent également s'adsorber au niveau des fissures ce qui augmente l'énergie d'activation pour

l'accès aux fissures par les molécules du soluté et ceci rend ces sites moins efficaces pour la croissance cristalline [Xiomara<sup>A</sup> 2002].



**Figure 14.** Modes de diffusion des molécules de soluté vers la surface cristalline  
[Myerson<sup>C</sup> 2002]

L'impact du solvant sur l'intégration a été montré par Jackson qui a mis en place le facteur  $\alpha$  qui peut être considéré comme une mesure relative du degré de rugosité du cristal à l'échelle atomique. Ce facteur lie directement la fraction des sites occupés à la tension d'interface entre le soluté et le solvant et à l'enthalpie de dissolution du soluté dans le solvant par l'équation 44 [Myerson<sup>D</sup> 2002] :

$$\frac{\gamma_{\text{tension}}}{nKT} = \alpha = (1 - \Theta)\Theta + \Theta \ln \Theta + (1 - \Theta)\ln(1 - \Theta) = \left( \frac{\Delta H_{\text{dis}}}{RT} \right) \Psi \quad \text{Eq 44}$$

$$\Psi = \frac{n_s}{n_b} \quad \text{Eq 45}$$

$\gamma_{\text{tension}}$  : tension interfaciale soluté-solvant ( $\text{J.m}^{-2}$ )

$n_s$  : nombre de molécules proches de la surface

$n_b$  : nombre de molécules proches de la solution

$K$  : constante de Boltzmann ( $\text{J.K}^{-1}$ )

$\Theta$  : fraction des sites occupés (nombre de molécules occupant les sites sur le nombre total des sites)

$\Delta H_{\text{dis}}$  : enthalpie de dissolution ( $\text{J.mol}^{-1}$ )

La valeur de  $\psi$  varie entre 0,5 et 1.

Si on suppose que la dissolution est une fusion suivie d'un mélange,  $\alpha$  devient :

$$\alpha = \left( \frac{\Delta H_{\text{fus}} + \Delta H_{\text{mix}}}{RT} \right) \Psi \quad \text{Eq 42}$$

$\Delta H_{\text{fus}}$  : enthalpie molaire de fusion ( $\text{J.mol}^{-1}$ )

$\Delta H_{\text{mix}}$  : enthalpie molaire d'agitation ( $\text{J.mol}^{-1}$ )

En utilisant le modèle de Jetten et al [Myerson<sup>D</sup> 2002] , cette équation devient :

$$\alpha = \Psi \left[ \frac{\Delta H_{\text{fus}}}{RT_m} - \ln x + \frac{1}{R} \int_T^{T_m} \frac{\Delta C_p}{T} dT \right] \quad \text{Eq 43}$$

$$\Delta C_p = C_{p,\text{sol}} - C_{p,\text{liq}} \quad \text{Eq 44}$$

$C_{p,\text{sol}}$  : capacité calorifique à pression constante du solide ( $\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$ )

$C_{p,\text{liq}}$  : capacité calorifique à pression constante du liquide ( $\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$ )

$x$  : solubilité dans le solvant à la température opérationnelle (pourcentage massique)

$T_m$  : température de fusion (K)

Généralement, on suppose que :

$$C_{p,\text{sol}} = C_{p,\text{liq}} \quad \text{Eq 459}$$

et  $\alpha$  devient :

$$\alpha = \Psi \left[ \frac{\Delta H_{\text{fus}}}{RT_m} - \ln x \right] \quad \text{Eq 50}$$

La chaleur de fusion et la solubilité dépendent de la nature du solvant et, d'après l'équation 44, on peut conclure que la nature du solvant influence directement la tension interfaciale entre le soluté et le solvant ainsi que la fraction des sites d'adsorption du soluté. La fraction des sites disponibles à l'adsorption du soluté dépend également de la nature du solvant d'après la même équation. Donc, la nature du solvant a un impact direct sur la croissance cristalline [Myerson<sup>D</sup> 2002].

Il existe dans la littérature des corrélations entre la cinétique de croissance et la valeur de  $\alpha$  :

$\alpha < 3$  : régime de croissance rapide, surface rugueuse. La vitesse de croissance est une fonction linéaire de la sursaturation relative [Myerson<sup>D</sup> 2002] :

$$G = K\sigma \quad \text{Eq 51}$$

$3 < \alpha < 5$  : régime de croissance intermédiaire, formation limitée des marches. La vitesse de croissance varie avec la sursaturation relative selon l'équation 52 :

$$G = K'' \sigma \exp\left(-\frac{B}{\sigma}\right) \quad \text{Eq 52}$$

$\alpha > 5$  : régime de croissance lent. La surface du cristal est lisse à l'échelle atomique et la croissance est contrôlée par le mouvement des marches formées à partir des fissures. La vitesse de croissance est une fonction parabolique de la sursaturation relative.

$$G = C \frac{\sigma^2}{\sigma_1} \tanh\left(\frac{\sigma_1}{\sigma}\right) \quad \text{Eq 53}$$

C et  $\sigma_1$  sont des constantes dépendant de la température.

Pour de faibles valeurs de sursaturation, G devient proportionnelle au carré de la sursaturation relative :

$$G = \left(\frac{C}{\sigma_1}\right) \sigma^2 \quad \text{Eq 46}$$

#### 5.4 Effet sur la pureté du produit final

La composition du solvant joue un rôle important sur la pureté du produit final. Une étude sur la cristallisation de L-sérine a révélé que les cristaux obtenus suite à une cristallisation par refroidissement dans l'eau ont un degré de pureté élevée et ils ont une forme hexagonale. Par contre, les cristaux formés dans un mélange eau-méthanol sont moins purs et ils ont des formes aiguilles [Xiomara <sup>A</sup>2002].

#### 5.5 Effet sur le polymorphisme

La nature du solvant peut avoir également un effet sur le polymorphisme. Une étude sur la cristallisation par refroidissement d'un propyl-ester dans différents solvants [Kitamura 2006] a révélé que, d'une part, la cristallisation dans un mélange d'éthanol et de cyclohexane donne lieu dans un premier temps à la forme métastable qui se transforme ensuite en forme stable, et d'autre part, quand la cristallisation est réalisée dans des solutions d'acétonitrile, on obtient seulement la forme stable.

Une étude sur la cristallisation discontinue par refroidissement de la carbamazépine dans différents solvants a montré que la cristallisation dans des solvants qui sont donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène comme l'acétonitrile, le 2-propanol ou le 1-propanol donne lieu à une nucléation concurrentielle entre la forme métastable et la forme stable [Nokhodchi 2005].



## **6 L'utilisation d'anti-solvant en cristallisation**

### **6.1 Définition**

Un anti-solvant est un produit baissant la solubilité et générant une sursaturation plus élevée [Shogo 2002]. Généralement, l'anti-solvant est totalement ou partiellement miscible avec le solvant et le soluté est insoluble ou peu soluble dans l'anti-solvant [Uusi-penttila 1996]. Les molécules d'anti-solvant se lient avec celles du solvant ce qui a pour conséquence de réduire sa disponibilité pour la solvataion des molécules de soluté [Shogo 2002]. Par exemple, des alcools peuvent être utilisés comme anti-solvants pour des solutés hydrophiles ou de l'eau pour des solutés hydrophobes [Borissova 2004].

L'utilisation des anti-solvants en cristallisation a plusieurs avantages :

- Le rendement de récupération de soluté est important [Uusi-penttila 1996].
- Les cristaux issus d'une cristallisation par anti-solvant sont plus purs que ceux issus d'une simple cristallisation [Uusi-penttila 1996].
- La cristallisation par anti-solvant permet des économies d'énergie importantes, car il peut remplacer certaines cristallisations évaporatives ainsi que certaines cristallisations par refroidissement [Shogo 2002].
- L'utilisation des anti-solvants peut présenter un intérêt pour la cristallisation des molécules dont la solubilité ne dépend pas de la température et pour les molécules qui sont instables à haute température [Grady 2007].
- La maîtrise de la taille, de la forme et du polymorphisme [Borissova 2004, Yu 2005, Mark Roelands 2006].

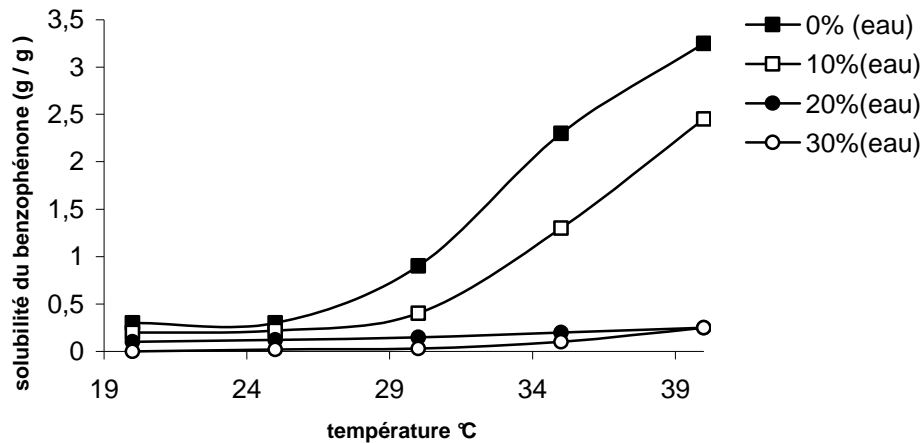
Mais l'utilisation d'anti-solvant en cristallisation a aussi plusieurs inconvénients :

- Dans le cas d'une cristallisation semi-continue par ajout d'anti-solvant, le fait de travailler à débits importants peut donner lieu à des cristaux de faibles tailles et susceptibles de s'agglomérer [Yu 2005].
- Beaucoup d'anti-solvants sont des hydrocarbures chlorés ce qui peut causer des dégâts environnementaux [Uusi-penttila 1996].
- Il est nécessaire d'avoir une unité de récupération d'anti-solvant et cette opération s'avère parfois difficile et coûteuse [Uusi-penttila 1996].

### **6.2 Effet sur la solubilité**

L'anti-solvant a pour effet de baisser la solubilité du soluté pour une température donnée. Plusieurs travaux ont été réalisés sur l'effet d'un anti-solvant sur la solubilité [Couriol 1997,

Hao 2006, Borissova 2004]. La figure 15 montre l'exemple de la solubilité de la benzophénone dans un mélange eau-éthanol (l'eau est l'anti-solvant). On observe que la solubilité en fonction de la température diminue lorsque le pourcentage d'eau augmente.



**Figure 15.** Solubilités de la benzophénone dans différents mélanges eau-éthanol  
[Borissova 2004]

### 6.3 Effet sur la largeur de la zone métastable

La largeur de la zone métastable peut se définir de plusieurs façons. Dans le cas d'une cristallisation discontinue par refroidissement, elle peut être définie comme étant la différence entre la température de saturation et la température de sursaturation pour une concentration donnée du soluté [Borissova 2004]. Dans le cas d'une cristallisation semi-continue isotherme par ajout d'anti-solvant, la largeur de la zone métastable peut être définie comme étant la différence entre la concentration d'anti-solvant dans le solvant au début de la nucléation et sa concentration à saturation [Kubota<sup>A</sup> 2008].

La largeur de la zone métastable a une importance majeure en cristallisation. En effet, c'est dans cette zone que sont introduites les amorces qui grossiront par croissance cristalline. La largeur de la zone métastable influence également la cinétique de nucléation. Il a d'ailleurs été établi des équations qui lient la largeur de la zone métastable à la cinétique de nucléation [Myerson<sup>A</sup> 2002].

Plusieurs travaux ont été réalisés sur l'étude de l'effet des anti-solvants sur la largeur de la zone métastable :

- Une étude sur la cristallisation discontinue par refroidissement de la benzophénone, dans le méthanol en présence d'eau comme anti-solvant, a révélé qu'il y a un élargissement de la

zone métastable avec l'augmentation du pourcentage d'eau dans le mélange. Ceci est expliqué par le fait que la barrière à la nucléation devient plus importante à cause des interactions eau-méthanol dans le mélange [Borissova 2004].

- Une autre étude sur la cristallisation discontinue ensemencée par refroidissement de la dihydroxyacétone dans l'eau en utilisant l'éthanol comme anti-solvant a révélé que l'augmentation du pourcentage d'anti-solvant dans le mélange a peu d'effet sur la largeur de la zone métastable [Zhu 2003].

- Un travail réalisé sur la cristallisation isotherme semi-continue de l'acide benzoïque par l'eau (anti-solvant) a montré qu'il y a un élargissement de la largeur de la zone métastable avec l'augmentation du débit de l'eau [Grady 2007].

Pour pouvoir contrôler l'opération de cristallisation, il est nécessaire d'étudier spécifiquement la zone métastable qui devra être précisément définie selon la nature et la composition du solvant.

#### 6.4 Effet de l'anti-solvant sur la cinétique de nucléation primaire

Le taux de nucléation peut être estimé par l'équation 55 [Mark Roelands 2006] :

$$J = A \exp\left(\frac{-w^*}{KT}\right) \quad \text{Eq 55}$$

J : taux de nucléation ( $\text{m}^{-3}.\text{s}^{-1}$ )

A : constante pré-exponentielle ( $\text{m}^{-3}.\text{s}^{-1}$ )

T : température opérationnelle (K)

K : constante cinétique ( $\text{J.K}^{-1}$ )

$w^*$  : travail de nucléation (J)

Le travail de nucléation est donné par l'équation 56 [Mark Roelands 2006] :

$$w^* = \frac{16\pi\gamma_{SL}^3 v^2}{3K^2 T^2 (\ln S)^2} \quad \text{Eq 56}$$

$\gamma_{SL}$  : énergie interfaciale soluté-solvant ( $\text{J.m}^{-2}$ )

v : volume moléculaire du soluté ( $\text{m}^3$ )

S : rapport de sursaturation

Dans le cas d'une nucléation primaire hétérogène, la valeur de  $\gamma_{SL}$  est corrigée par un facteur  $\psi$  tel que [Mark Roelands 2006] :

$$\gamma_{\text{eff}} = \Psi\gamma_{\text{SI}}$$

*Eq 57*

Le travail de nucléation dépend de deux paramètres essentiels qui sont le rapport de sursaturation ( $S$ ) et l'énergie interfaciale soluté-solvant ( $\gamma_{\text{SI}}$ ). La valeur du rapport de sursaturation ( $S$ ) dépend de la concentration de solubilité qui varie selon la composition du solvant.  $\gamma_{\text{SI}}$  est donnée par l'équation 43 qui lie l'énergie interfaciale soluté-solvant à l'enthalpie de dissolution qui varie également selon la composition du solvant. On peut alors conclure que la présence d'anti-solvant influence la cinétique de nucléation primaire.

Plusieurs travaux ont été réalisés pour étudier l'effet de la présence d'anti-solvant sur la cinétique de nucléation. Une étude sur la cristallisation discontinueensemencée par refroidissement du xylitol dans l'eau en utilisant le méthanol comme anti-solvant a révélé que la fréquence de nucléation décroît avec l'augmentation du pourcentage massique du méthanol dans le mélange [Hao 2006]. Au contraire, une étude sur la cristallisation discontinue par refroidissement de la benzophénone dans le méthanol, en présence de l'eau comme anti-solvant, a montré que la présence de l'anti-solvant accélère la nucléation du composé [Borissova 2004].

### **6.5 Effet sur la cinétique de croissance**

Le changement de la composition du solvant, par la présence d'un anti-solvant, influence également la croissance cristalline. D'abord, via l'effet sur le transfert de matière du soluté vers l'interface soluté-solvant en modifiant la viscosité et la densité du mélange.

Ce changement de composition influence également l'étape d'intégration au réseau cristallin via l'effet sur la rugosité de la surface cristalline [Myerson<sup>D</sup> 2002]. En effet, la rugosité varie selon la valeur du facteur de Jackson,  $\alpha$ . Or ce facteur dépend de l'enthalpie de dissolution (Equation 44) qui varie selon la composition du solvant. L'intégration est donc impactée par la nature du solvant. La cinétique de croissance a été étudiée en absence ou en présence d'anti-solvant [Hao 2006, Xiomara<sup>B</sup> 2002]. L'étude de Hao et al. sur la cristallisation par refroidissement du xylitol en mode discontinu,ensemencée, s'est également intéressée à la vitesse de croissance. Elle a révélé que l'augmentation du pourcentage massique du méthanol, anti-solvant, dans le mélange diminue la vitesse de croissance [Hao 2006]. Une autre étude sur la cristallisation discontinue isothermeensemencée de l'acide benzoïque dans l'éthanol, en utilisant l'eau comme anti-solvant, a révélé que l'augmentation du pourcentage d'anti-solvant dans le mélange cause une diminution de la vitesse de croissance. La mesure de

l'énergie interfaciale soluté-solvant d'une des faces cristallines a montré que cette dernière croît avec l'augmentation du pourcentage d'eau dans le mélange ce qui implique l'augmentation de la valeur du facteur de Jackson,  $\alpha$ , et donc une diminution de la rugosité des surfaces cristallines [Xiomara<sup>B</sup> 2002]. Or, dans le cas de surface moins rugueuse, la croissance est plus lente.

## 6.6 Effet sur le polymorphisme

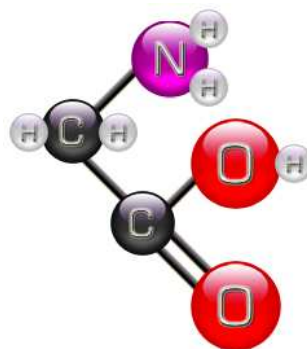
La sursaturation influence également le polymorphisme [Mark Roelands 2005, Fezoua 2008]. Or la présence d'un anti-solvant joue un rôle majeur sur la sursaturation. Il est donc intéressant d'étudier l'effet d'un anti-solvant sur les phénomènes de polymorphisme.

Une étude sur la cristallisation discontinue par refroidissement de la L-histidine, en utilisant l'éthanol comme anti-solvant, a montré que la proportion des formes polymorphiques est fonction de la quantité d'éthanol présent. Lorsque la proportion de l'anti-solvant est faible, un mélange de la forme stable A et de la forme métastable B est obtenu. Dans ces conditions, la forme B subit une transformation vers la forme stable A. Lorsque la proportion d'éthanol est importante, seule la forme métastable B est obtenue. Il a été également trouvé que, d'une part, à faible fraction volumique d'éthanol, les vitesses de croissance des deux polymorphes sont égales, et, d'autre part, que pour une fraction élevée d'éthanol, la croissance de la forme métastable est plus rapide que celle de la forme stable [Mark Roelands 2005].

## 7 La glycine

### 7.1 Généralités

La glycine est le plus simple des acides aminés. Sa formule chimique est la suivante :  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ . La composition de cette molécule a été déterminée par Hoford en 1848 [Rabesiaka 2006] . Sa présentation dans l'espace est la suivante :



**Figure 16.** Représentation spatiale de la glycine

En solution, la glycine se transforme sous forme d'un ion bipolaire, qui est un anion par  $\text{COO}^-$  et un cation par  $\text{NH}_3^+$  [Ajimonoto 1963]. La glycine se comporte comme une base en présence d'un acide et peut fixer un proton, par contre en présence d'une base elle se comporte comme un acide et libère un proton [Ajimonoto 1963].

La glycine reste parmi les molécules les plus utilisées dans le domaine pharmaceutique (présente dans 174 médicaments). Son rôle est de contribuer à la synthèse d'une enzyme qui s'appelle le glutathion et cette dernière possède des effets anti-vieillessement, anti-dépendance au tabac, à l'alcool et à la caféine. Cette enzyme permet également de limiter les états de surexcitation, de stress, et de susceptibilité à l'agressivité [Rabesiaka 2006].

La dose létale DL50 est de 7,93 g par kg chez le rat. Au contact de la peau elle provoque une irritation et son inhalation sous forme de poussière à des fortes concentrations peut provoquer la toux [Rabesiaka 2006].

## **7.2 Propriétés physiques**

La molécule de glycine est un dipôle. Au regard de sa structure, c'est le seul acide aminé qui n'est pas actif optiquement car la molécule de glycine ne possède pas de carbone asymétrique et de ce fait n'a pas de stéréoisomère. Le point de fusion de la glycine est de  $233^\circ\text{C}$ . Cependant, la glycine se décompose avant d'atteindre ce point de fusion : elle jaunit dès  $60^\circ\text{C}$ . Les masses volumiques d'un cristal de glycine et d'une solution titrée de glycine sont respectivement de  $1,617\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  et  $1,068\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$  à une température de  $25^\circ\text{C}$ .

## **7.3 Voies de synthèse**

La glycine peut être obtenue à partir de substances naturelles telles que la fibroïne de soie, riche en protéines ou la gélatine mais actuellement, la voie chimique est la plus utilisée industriellement pour la produire [Williams 1965]. Selon des données de la société Tessenderlo, un des Leaders dans la production industrielle de cet acide aminé, la production mondiale de la glycine s'élève à 6000 tonnes par an en 2002.

### **7.3.1 Voie de synthèse classique**

La voie de synthèse la plus connue est la méthode Strecker [Williams 1965]. Cette synthèse s'effectue en deux étapes. Tout d'abord, il y a formation d'aminocétonitrile ( $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CN}$ ) à partir du formaldéhyde ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), d'acide cyanhydrique (HCN) et d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ). La seconde étape est une étape d'hydrolyse acide ou basique donnant alors la molécule de la glycine. Les conditions opératoires varient selon que l'hydrolyse s'effectue en milieu acide ou

en milieu alcalin [Ajimonoto 1963]. Quel que soit le type d'hydrolyse, les rendements obtenus sont comparables et sont de l'ordre de 85%.

La synthèse de l'aminocétonitrile est maintenant bien connue et effectuée par des procédés continus. C'est pourquoi, cette méthode est souvent utilisée dans l'industrie pour produire la glycine.

### **7.3.2 Autres voies de synthèse**

- La méthode de Bücherer-Bergs

Cette méthode permet d'obtenir la glycine à partir de l'hydantoïne ( $C_3H_4N_2O_2$ ). Cet intermédiaire est obtenu en incubant une solution d'hydrogénocarbonate d'ammonium ( $NH_4HCO_3$ ) et de cyanure de sodium (NaCN), dans laquelle le paraformaldéhyde ( $H-(CH_2O)_n-OH$ ) est introduit. L'hydantoïne ainsi obtenue est soumise alors à une hydrolyse alcaline. Après passage sur une résine échangeuse d'ions, cette méthode permet d'obtenir un rendement pour la glycine de 83 à 87%.

- L'ammonolyse de l'acide monochloroacétique. Cette synthèse est une autre façon d'obtenir la glycine. L'avantage de cette méthode est que l'acide cyanhydrique n'est pas utilisé, limitant ainsi les risques toxiques. Cependant, le rendement d'une telle réaction est très faible (20%) car de nombreux sous-produits se forment tels que des amines secondaires et tertiaires.

Adaptée pour une production en mode continu. Cette méthode permet d'obtenir la glycine avec un rendement de 84% [Couriol 1997]. La mise en œuvre de cette synthèse a fait l'objet d'une étude approfondie aux Laboratoires LGPEES du Cnam et LPC de l'I.U.T d'Orléans [Couriol 1997]

### **7.3.3 Solubilité de la glycine**

La solubilité de la glycine est une fonction croissante de la température, ce qui montre que la dissolution des cristaux est endothermique. Pour l'intervalle de température compris entre 15 et 70°C, la solubilité est considérée comme étant une fonction linéaire de la température. Dans ce cas, l'équation représentant la solubilité en fonction de la température [Rabesiaka 2006] s'exprime par l'équation 58.

$$C^*(T) = 0,565T + 11,8 \quad \text{Eq 58}$$

$C^*$  est la concentration de la solution saturée (g/100 g d'eau) à la température T (°C).

## 8 Conclusion

Ce chapitre présente une synthèse bibliographique sur d'une part, les grandeurs et les mécanismes de la cristallisation, ainsi que sur les facteurs influents et d'autre part, des informations générales sur la glycine. Une attention particulière a été portée sur l'importance du solvant en cristallisation et plus précisément encore sur l'utilisation d'un co-solvant au cours de l'opération. La nature et la composition du solvant affectent la conduite du procédé puisque le système est redéfini dans ses principales grandeurs.

De façon générale, la maîtrise de la cristallisation passe par la détermination de grandeurs thermodynamiques telles que la courbe de solubilité en fonction de la température et par la détermination de grandeurs cinétiques telles que les courbes de sursaturation où chaque grandeur se redéfinit selon le milieu considéré. De plus, la connaissance de la largeur de la zone métastable est une des clés pour le contrôle du polymorphisme, de la cinétique de nucléation et de la cinétique de croissance. Par ailleurs, le contrôle de l'opération nécessite également de limiter les phénomènes parasites tels que la nucléation secondaire ou l'agglomération.

Cette synthèse bibliographique a permis de rappeler que les étapes de la cristallisation sont influencées par plusieurs paramètres opératoires tels que la nature du solvant, qui a pour effet de modifier la croissance et la nucléation du composé. C'est à ce titre, et suite à cet état de l'art, que la nature du solvant sur les grandeurs fondamentales de la cristallisation sera étudiée à travers l'exemple de la glycine en milieu hydro-éthanolique afin de contrôler la taille, la forme et le polymorphe de l'acide aminé cristallisé.





## **Chapitre 2**

### ***Cristallisation de la glycine en mode discontinu en présence d'anti-solvant***



## **1 Introduction**

Le premier chapitre est consacré à la compréhension et à la conduite de la cristallisation à partir des différents paramètres fondamentaux et des différentes étapes du procédé. Une partie est consacrée à l'utilisation d'anti-solvant lors d'un procédé de cristallisation puis nous avons les différentes propriétés du soluté utilisé lors de cette étude : la glycine.

L'une des techniques de cristallisation est la cristallisation par relargage qui consiste en l'addition d'un tiers corps ne provoquant pas de réaction chimique mais un abaissement très important de la solubilité qui entraîne une sursaturation du milieu et donc une cristallisation. Ce corps peut être un solide ou un fluide. Dans le cas où ce corps est un fluide, il s'appelle : co-solvant ou anti-solvant. Le soluté est très peu ou pas soluble dans l'anti-solvant, ce dernier est en revanche miscible avec le solvant. Le solvant joue un rôle très important en cristallisation. Du point de vue thermodynamique, la modification du solvant ou de sa composition engendre le changement de plusieurs grandeurs telles que l'enthalpie de dissolution du soluté ou encore l'énergie interfaciale soluté/solvant ce qui implique un impact sur les différents paramètres de cristallisation ainsi que sur ses différentes étapes et mécanismes. La cristallisation dans un milieu comportant un mélange solvant/anti-solvant peut s'avérer alors comme un outil nécessaire pour une meilleure maîtrise de l'opération.

Plusieurs travaux ont été réalisés, au laboratoire, sur la cristallisation de la glycine en milieu aqueux [Couriol 1997, Mososa 2000, Fezoua 2008]. L'étude de sa cristallisation dans un mélange eau/anti-solvant peut permettre de mieux maîtriser la taille, la forme et la composition polymorphiques des cristaux obtenus.

Dans une première partie de ce chapitre, les données analytiques sur les glycines commerciales utilisées seront présentées ainsi que le dispositif expérimental utilisé et les méthodes de caractérisation des cristaux obtenus. Ensuite, l'étude expérimentale de la cristallisation en présence d'anti-solvants sera exposée. Les grandeurs fondamentales de la cristallisation -solubilité, sursaturation-, la nature des compositions polymorphiques obtenues, ainsi que les étapes majeures de l'opération -nucléation, croissance cristalline- seront étudiées. Une dernière partie sera consacrée à l'application de profils de refroidissement convexes pour des solutions hydro-éthanoliques de glycine.

## 2 Matériels et méthodes

### 2.1 Données analytique sur les glycines commerciales

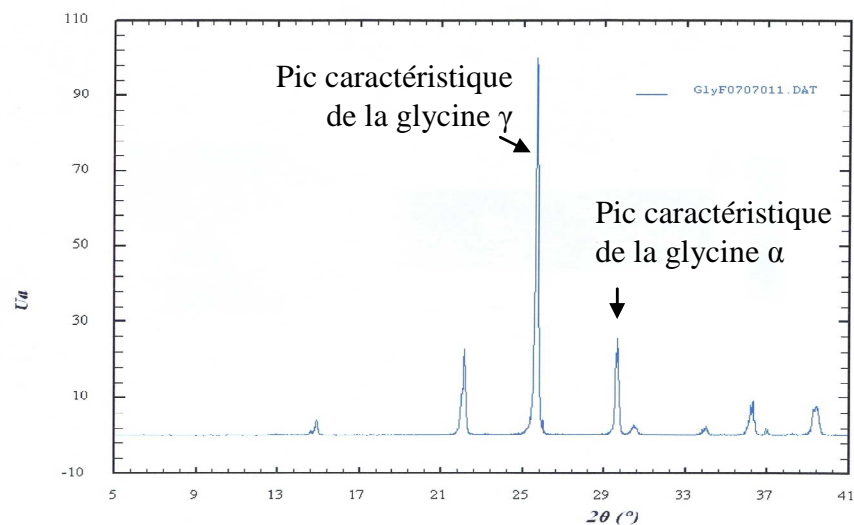
#### 2.1.1 Glycine Dolder

La glycine est produite par Rexim S.A.S. Elle se présente sous forme d'une poudre microcristalline blanche, son pH est de 5,9 et sa pureté dépasse 99%. Selon les travaux antérieurs [Fezoua 2008], la glycine Dolder se compose de 90% de la forme métastable  $\alpha$  et de 10% de la forme stable  $\gamma$ .

#### 2.1.2 Glycine Fagron

Cette glycine est également produite par Rexim S.A.S. Elle se présente sous forme d'une poudre microcristalline blanche, son pH est de 6,2 et sa pureté dépasse 99%. Cette glycine se compose majoritairement de la forme polymorphique  $\gamma$  selon les analyses faites par diffractions rayons x et analyses thermiques différentielles.

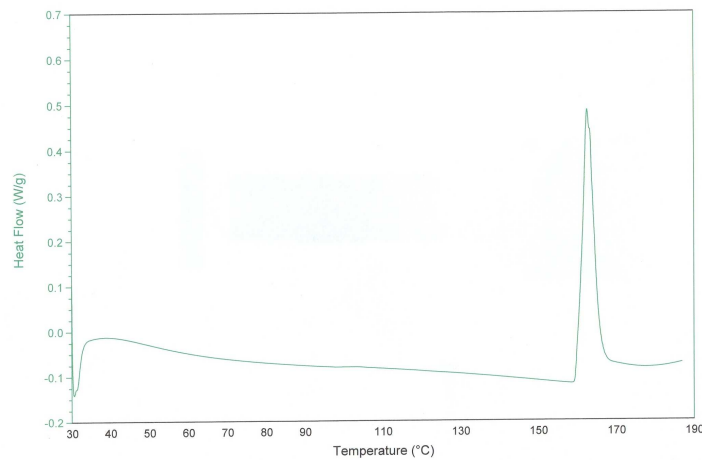
La figure 17 montre le cliché obtenu par DRX pour la glycine Fagron.



**Figure 17.** Spectre DRX de la glycine Fagron  
réalisé au Laboratoire Matériaux et Santé (Université Paris Sud)

Le cliché montre un pic important vers  $25,2^\circ$ , valeur correspondant au pic caractéristique de la forme  $\gamma$ , un pic faible vers  $30,4^\circ$ , valeur correspondant au pic caractéristique de la forme  $\alpha$ . De plus, la glycine Fagron a été caractérisée par analyse thermique différentielle afin de confirmer ou d'infirmer les résultats obtenus par DRX. La figure 18 présente le spectre réalisé sur un échantillon de glycine Fagron montrant la présence d'un pic vers  $160^\circ\text{C}$ , significatif

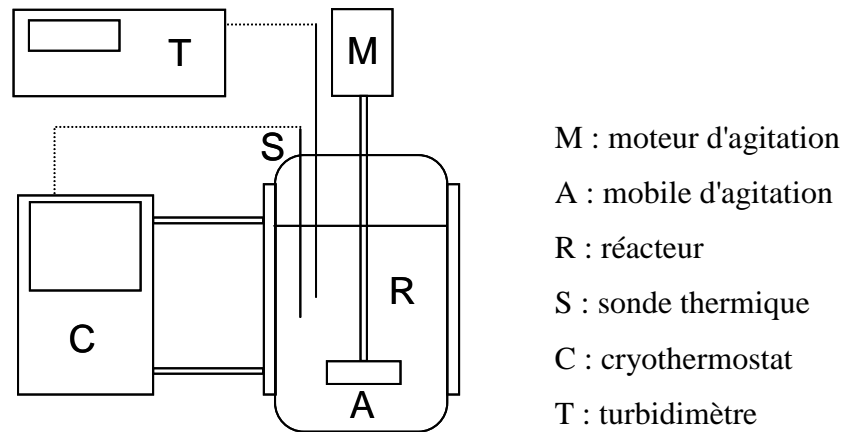
d'une transition de phase de la forme  $\gamma$  vers la forme  $\alpha$ . Cette analyse prouve ainsi que la glycine Fagron se compose principalement de la glycine avec la forme  $\gamma$ .



**Figure 18.** Spectre DSC de la glycine Fagron  
réalisé au Laboratoire Matériaux et Santé (Université Paris Sud)

## 2.2 Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental mis en place au laboratoire se compose d'un réacteur en verre double enveloppé d'une capacité de 640 cm<sup>3</sup>. Le mobile d'agitation est une turbine de Rushton de 3,7 cm de diamètre et la vitesse d'agitation est de 350 tr.min<sup>-1</sup>. Les choix de ce mobile et de cette vitesse d'agitation ont été faits suite aux travaux réalisés dans le laboratoire [Rabesiaka 2006, Somarriba 2003]. Le contrôle de la température dans le réacteur est réalisé par un cryothermostat (Huber CC415) muni d'une sonde Pt 100 immergée dans le milieu réactionnel. La détermination des températures de solubilité et des températures de nucléation est réalisée à l'aide d'une sonde de turbidité qui permet le suivi de l'état de la suspension. La longueur d'onde de cette sonde est proche du domaine infrarouge (800 nm). Les signaux envoyés par la sonde sont ensuite convertis par le turbidimètre sous forme d'affichage graphique et numérique. Le turbidimètre donne des turbidités relatives correspondant au pourcentage de turbidité. Le schéma de l'installation est présenté dans la figure 19.

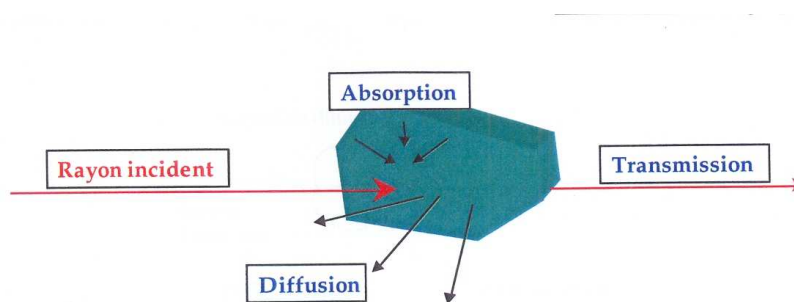


**Figure 19.** Schéma du dispositif expérimental

## 2.3 Techniques de caractérisation

### 2.3.1 Turbidimétrie

La turbidité d'un milieu est causée par la présence de particules en suspension qui modifient les propriétés optiques du milieu. Dans un milieu contenant des particules solides, on peut distinguer trois phénomènes : absorption d'énergie lumineuse par les particules, diffusion de la lumière réfléchi sur les particules, transmission du rayon incident (Figure 20). La somme des intensités des rayons diffusés, absorbés et transmis devant être égale à l'intensité de rayons incidents, on a coutume de considérer que la turbidité n'est générée que par deux phénomènes : l'absorption et la diffusion.



**Figure 20.** Phénomènes observés d'un rayon lumineux sur une particule [Mulot 2008]

La turbidité est une grandeur qui est sensible au nombre de particules, à leur taille, ainsi qu'aux indices de réfraction de ces particules et de la solution. La turbidimétrie est utilisée en cristallisation pour la détermination des courbes de solubilité ainsi que pour le suivi des phénomènes de nucléation primaire [Moscosa 2000].

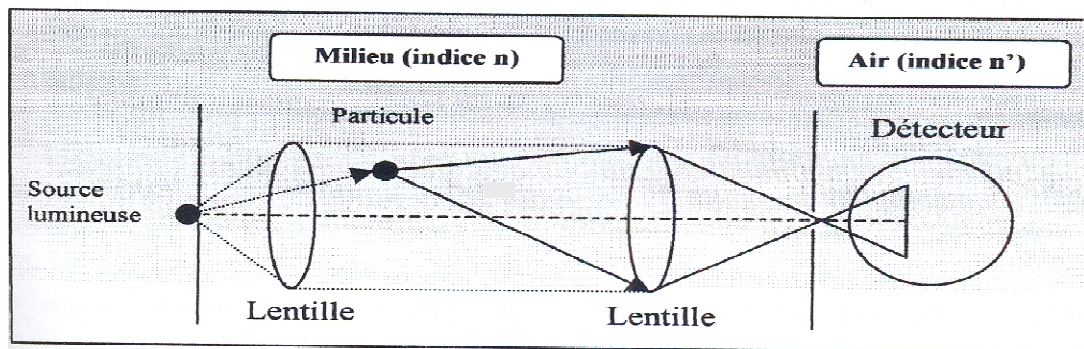
La diffraction d'un faisceau de rayons lumineux parallèles par une particule donne lieu à un phénomène global d'extinction dans la direction de propagation (Figure 21). Ce phénomène est lié à la fois à l'absorption de l'énergie lumineuse dans l'axe optique et à la diffusion de la lumière provenant de la particule. Pour une suspension de particules, ce phénomène d'extinction est décrit par la turbidité  $\tau$  :

$$\tau = L^{-1} \ln\left(\frac{I}{I_0}\right) \quad \text{Eq 59}$$

$L$  : distance du chemin optique (m)

$I_0$  : intensité du rayon incident

$I$  : intensité du rayon transmis après un chemin optique



**Figure 21.** Diffraction de la lumière sur une particule [Youssef 2001]

Un turbidimètre affiche des valeurs qui sont des pourcentages de turbidité et il ne fournit que des mesures relatives. Selon le calibrage, un même pourcentage n'aura pas la même signification.

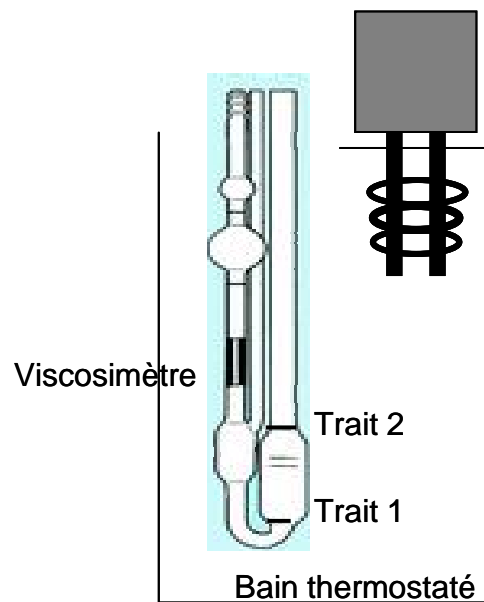
Le calibrage d'un turbidimètre se fait selon l'utilisation que l'on souhaite et doit donc être réalisée de façon très méticuleuse. Dans notre cas, la valeur de 0% correspond à une solution saturée ne contenant aucune particule et la valeur de 100% correspond à un pourcentage massique de 1% des particules en suspension par rapport à la masse totale de la solution. Cette valeur signale le début de la nucléation primaire.

### 2.3.2 Mesure de la viscosité

La viscosité est mesurée en utilisant un viscosimètre à tube capillaire qui permet de mesurer des viscosités cinématiques variant entre 0,5 et 8 mm<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>. La température du milieu est assurée par un thermo-plongeur qui permet de chauffer l'eau du bain et de la maintenir à la



température désirée (Figure 22). Le choix de l'eau comme liquide caloporteur est dû à sa transparence car il permet une bonne vision des graduations et des traits du viscosimètre.



**Figure 22.** Schéma du dispositif expérimental

La manipulation consiste à remplir la bulle du viscosimètre par le liquide que l'on veut étudier, ensuite on laisse ce liquide s'écouler jusqu'au trait 1 et on mesure la durée mise par le liquide pour franchir le trait 2, ce qui nous permet de mesurer la viscosité cinématique en utilisant l'équation 60.

$$v = K.t$$

*Eq 60*

t : durée que met le mélange pour passer du trait 1 au trait 2 (s)

K : constante expérimentale dépendant de la température ( $m^2.s^{-2}$ )

v : viscosité cinématique ( $m^2.s^{-1}$ )

### 2.3.3 Tamisage

On utilise le tamisage pour le classement de tailles des cristaux sur une série de tamis emboîtés les uns dans les autres. Les dimensions des mailles des tamis sont décroissantes du haut vers le bas. Les cristaux sont placés sur le tamis le plus haut et, par vibrations, les cristaux se répartissent sur les différents tamis selon leur taille. La dimension nominale d'un tamis correspond à la longueur du côté de la maille (en mm) (norme NF X 11-501). Après avoir pesé la masse totale des cristaux, on pèse la masse des cristaux récupérés sur chaque tamis, en divisant cette masse par la masse totale des cristaux on détermine le pourcentage

massique correspondant à chaque intervalle de taille. L'histogramme de distribution de taille des cristaux présente le pourcentage massique des cristaux en fonction de la taille moyenne correspondant à chaque intervalle de taille de tamis.

#### **2.3.4 Analyse thermique différentielle**

Cette technique permet de mesurer le flux de chaleur généré ou consommée par les cristaux en fonction de la température. Elle permet également de suivre la transition de phase entre les formes cristallines en mesurant la quantité de chaleur associée au phénomène. Mais cette technique ne donne qu'une information qualitative. En effet, la présence d'impuretés modifie le point de fusion et une phase métastable peut parfois coexister avec une phase stable.

Pour la glycine, cette analyse permet d'observer la transition de phase entre la forme  $\gamma$  à la forme  $\alpha$ .

#### **2.3.5 Diffraction rayons X**

L'analyse d'échantillons cristallisés par diffraction des rayons X est une méthode puissante pour résoudre de nombreux problèmes industriels et technologiques [Teychene 2004]. Au début, cette technique était surtout utilisée pour déterminer, à partir d'échantillons monocristallins, les structures des cristaux. Par la suite, d'autres applications concernant la caractérisation des matériaux polycristallins ont été développées. La longueur d'onde des rayons X est du même ordre de grandeur que les distances entre atomes dans la matière, de l'ordre de l'Angström (0,1 nm). La loi de Bragg décrit la diffraction d'un rayon X monochromatique incident à la surface d'un plan constitué d'atomes par l'équation 61 :

$$n\lambda = 2d_c \sin \theta \quad \text{Eq 61}$$

$n$  : ordre du réseau cristallin

$\lambda$  : longueur d'onde du faisceau incident (m)

$d_c$  : distance entre les plans cristallins (m)

$\theta$  : angle du faisceau de diffraction

Les données récoltées expérimentalement sur les angles de diffraction et les intensités des rayons diffractés permettent ensuite de déterminer les différents paramètres de maille du cristal étudié et des informations sur sa structure atomique comme la densité, le désordre cristallin, etc. Il existe deux méthodes de diffraction aux rayons X : la diffraction aux rayons X sur un monocristal et la diffraction aux rayons X sur poudres.

## Diffraction rayon X sur un monocristal

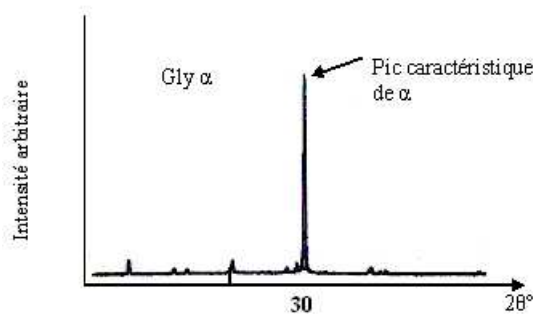
Grâce à cette technique, il est possible de connaître beaucoup d'informations concernant le réseau cristallin comme : la conformation moléculaire, la densité, l'empilement moléculaire et le réseau des liaisons hydrogènes. Malgré la précision de la méthode, elle reste limitée aux cristaux de grande pureté (monocristaux) d'où son inefficacité pour les cristaux impurs et les solides qui ne sont pas parfaitement cristallins.

## Diffraction rayon X sur les poudres

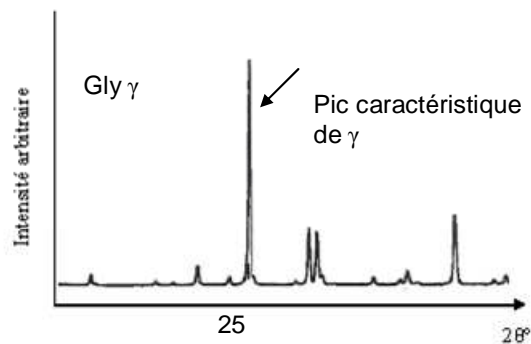
Cette technique est applicable dans le cas des structures polycristallines. Elle fournit des informations sur les proportions des formes cristallines en mélange dans la poudre à analyser. De plus, il est possible d'avoir des informations sur la stabilité à travers la détermination de la largeur des pics, car plus le pic est large, moins le polymorphe est stable.

Afin de pouvoir quantifier un mélange de deux formes polymorphiques, on doit réaliser un étalonnage à partir de mélanges standards des deux formes polymorphiques dont on mesure l'intensité des pics, et comme le coefficient d'absorption de l'échantillon est constant on peut établir une relation linéaire entre l'intensité des pics et la composition.

Les figures 23 et 24 présentent les raies caractéristiques de la glycine  $\alpha$  et de la glycine  $\gamma$ .



**Figure 23.** Raie caractéristique de la glycine  $\alpha$  en DRX [Zaccaro 2001]



**Figure 24.** Raie caractéristique de la glycine  $\gamma$  en DRX [Zaccaro 2001]

## 3 Etude expérimentale

Le but de ce travail est d'étudier du rôle de l'éthanol en tant qu'anti-solvant sur le procédé de cristallisation de la glycine en milieu aqueux. . L'éthanol est un solvant miscible avec l'eau et dont la glycine est peu soluble.

### 3.1 Effet de l'éthanol sur la solubilité de la glycine

L'étude de l'effet d'anti-solvant (éthanol) sur la solubilité de la glycine a été réalisée. La détermination des courbes de solubilités en fonction de la température pour plusieurs pourcentages d'éthanol est importante car elle permet de connaître le comportement de la glycine vis-à-vis du mélange (eau-éthanol). De plus, la connaissance des solubilités en fonction de la température pour un pourcentage d'anti-solvant donné est essentielle pour les calculs de la cinétique de nucléation et de la cinétique de croissance.

#### Mode opératoire

Une solution hydro-éthanolique est préparée selon le pourcentage massique d'éthanol souhaité. Une masse  $m$  de glycine est ajoutée à température ambiante. La température du milieu est élevée par palier jusqu'à dissolution de tous les cristaux, la valeur de turbidité affiche alors la valeur de 0% et la température  $T_{\text{dissolution}}$  est notée.

La solution est ensuite refroidie jusqu'à la nucléation (valeur de turbidité : de 10%). Une nouvelle quantité de glycine est introduite à la solution qui est réchauffée jusqu'à dissolution puis refroidie jusqu'à cristallisation. De cette façon, sont définies les courbes de saturation de la glycine. Cette procédure est réalisée pour plusieurs pourcentages massiques d'éthanol.

#### Solubilité de la glycine dans l'eau

La détermination de la variation de la solubilité de la glycine Dolder dans l'eau en fonction de la température a été réalisée dans plusieurs travaux du laboratoire [Couriol 1997, Moscova 2000, Fezoua 2008] et a été vérifiée pour cette étude.

L'équation de la solubilité est :

$$C^* = 0,565 T + 11,8 \quad \text{Eq 62}$$

$C^*$  : solubilité (g/100g) de solvant

$T$  : température (°C)

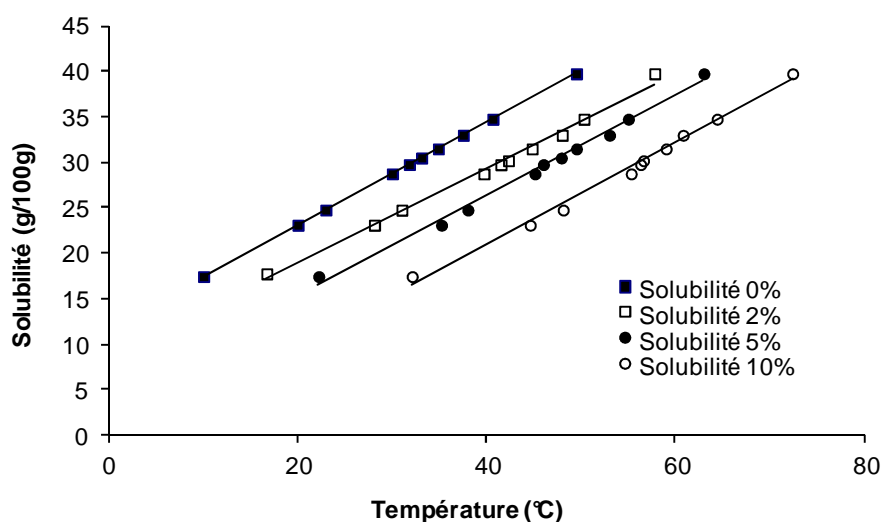
#### 3.1.1 Solubilités de la glycine Dolder pour différents pourcentages d'éthanol

Dans le but de déterminer l'effet du pourcentage massique d'éthanol sur la variation de la solubilité en fonction de la température, des mesures de solubilité en fonction de la température ont été réalisées pour différents pourcentages massiques d'éthanol dans l'eau. Les résultats sont regroupés dans le tableau 2.

**Tableau 2.** Solubilité de la glycine pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau

Pourcentage massique d'éthanol	Equation de solubilité	
0	$C^*(T) = 0,565T + 11,8$	<i>Eq 62</i>
2	$C^*(T) = 0,52T + 8,46$	<i>Eq 63</i>
5	$C^*(T) = 0,55T + 4,32$	<i>Eq 64</i>
10	$C^*(T) = 0,56T - 1,60$	<i>Eq 65</i>

On a représenté en fonction de la température les courbes de solubilité ainsi obtenues (Figure 25).



**Figure 25.** Solubilité de la glycine Dolder pour différents pourcentages massiques d'éthanol

La solubilité est pour chaque type de solution une fonction linéaire de la température et on observe que l'ajout d'éthanol entraîne une diminution de la solubilité dans le solvant.

### 3.1.2 Solubilités de la glycine Fagron pour différents pourcentages d'éthanol

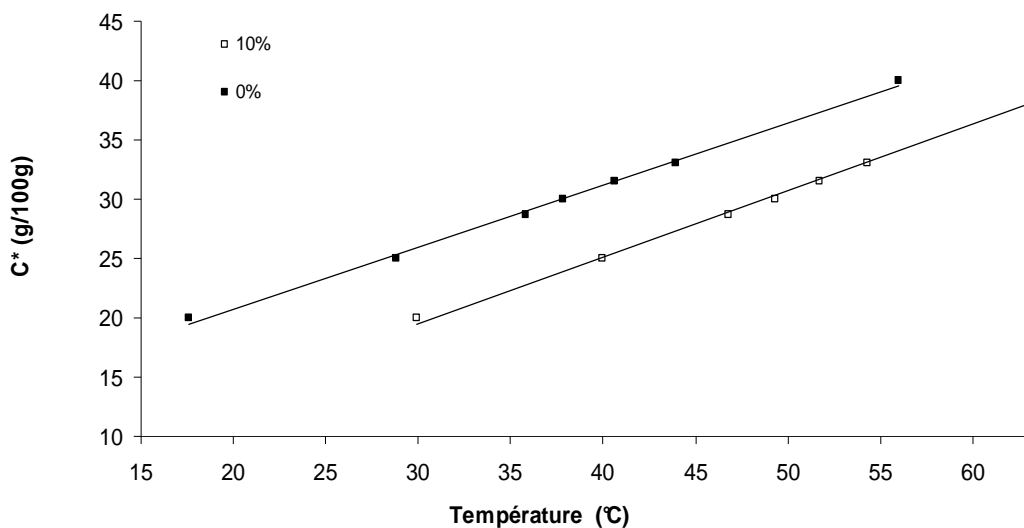
Après consommation totale du lot de glycine Dolder, il n'a pas été possible de retrouver commercialement une glycine de qualité comparable (en termes de composition polymorphique) compte tenu du changement de procédé de fabrication. Il a été décidé de se fournir auprès de Fagron pour un nouveau lot de glycine et de redéfinir la solubilité du composé cristallisée dans l'eau et dans différents mélanges eau-éthanol.

### Courbes de solubilité de la glycine Fagron

Comme pour la glycine Dolder, des mesures de solubilité en fonction de la température ont été réalisées pour 0 et 10% d'éthanol dans le mélange (eau + éthanol). Les résultats sont regroupés dans le tableau 3. Afin de mieux rendre compte de la différence de solubilité, les deux courbes sont représentées dans la figure 26.

**Tableau 3.** Solubilité de la glycine pour 0 et 10% d'éthanol dans l'eau

Pourcentage massique d'éthanol	Equation de solubilité	
0	$C^*(T) = 0,518T + 10,54$	<i>Eq 66</i>
10	$C^*(T) = 0,558T + 2,88$	<i>Eq 67</i>



**Figure 26.** Solubilité de la glycine Fagron pour différents pourcentages massiques d'éthanol

On remarque que, dans l'eau, l'équation de la courbe de solubilité de la glycine Fagron (Equation 66) est différente de celle de la glycine Dolder (Equation 62). Ceci est dû à la différence de composition polymorphique initiale de chaque lot. En effet, la glycine Dolder se compose de 90% de la forme  $\alpha$  alors que la référence Fagron est majoritairement constituée de la forme  $\gamma$ . Or, la solubilité des deux formes n'est pas identique : la glycine  $\alpha$  est plus soluble que la glycine  $\gamma$  [Park 2003]. Donc, dans l'eau, la solubilité du lot est imposée par sa composition polymorphique : la glycine Dolder est plus soluble que la glycine Fagron.

Comme pour la glycine Dolder, la présence d'éthanol modifie la courbe de solubilité en fonction de la température. La diminution de la solubilité en fonction de la température avec

l'augmentation du pourcentage massique de l'éthanol dans le mélange peut être expliquée par le fait que les molécules d'éthanol se lient avec les molécules d'eau réduisant par conséquent la quantité libre de molécules d'eau disponibles pour la solvation de la glycine. En présence d'éthanol, on remarque que la glycine Fagron est plus soluble que la glycine Dolder (Equations 65 et 67). On peut donc supposer que la glycine  $\gamma$  est plus soluble que  $\alpha$  en présence d'éthanol. La composition du lot est donc primordiale pour la définition des solubilités. C'est la raison pour laquelle les études menées ultérieurement (nucléation et croissance) devront bien différencier la glycine utilisée.

La modification de la solubilité entraîne une modification de l'enthalpie de dissolution (Equation 42) qui est liée directement à l'énergie interfaciale soluté-solvant (Equation 43). Or, si l'énergie interfaciale change, l'énergie libre critique pour la nucléation change (Equation 6). Donc cette modification de la solubilité par la présence d'éthanol sera accompagnée d'une modification de la cinétique de nucléation, d'où l'intérêt d'étudier l'effet de l'éthanol sur la vitesse de nucléation. Un paramètre lié directement à cette cinétique est la largeur de la zone métastable.

## **3.2 Effet de l'éthanol sur la largeur de la zone métastable**

### **3.2.1 Intérêt**

Dans le but de maîtriser la cristallisation de la glycine, il est important de définir le diagramme de concentration du composé en fonction de la proportion d'anti-solvant. Expérimentalement ceci passe par les déterminations des courbes de saturation (§ 3.1) et des limites des zones métastables pour chaque pourcentage d'éthanol.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1 la zone métastable est une grandeur importante en cristallisation, car c'est dans cette zone qu'il y a introduction des amorces qui vont grossir par un mécanisme de croissance. Par ailleurs, la largeur de la zone métastable influence la cinétique de nucléation (modèle de Nvytl). Il est donc fondamental de connaître précisément la définition de cette zone en fonction de la sursaturation appliquée.

### **3.2.2 Mode opératoire**

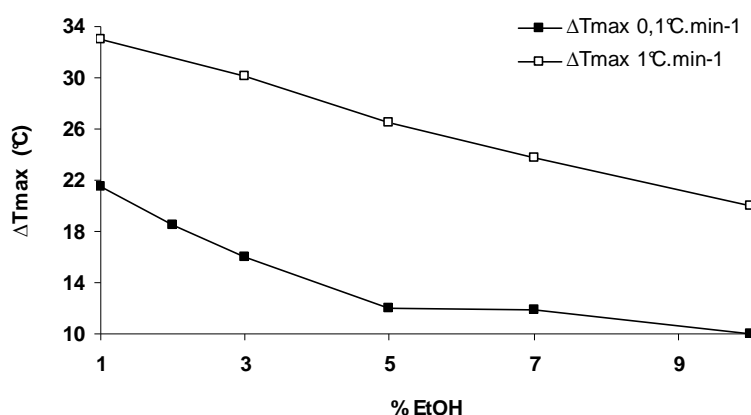
Cette étude a été réalisée pour une concentration de glycine Dolder de 23,1 g/100 g de mélange (solvant + anti-solvant) correspondant à une température de solubilité fonction du pourcentage d'éthanol présent dans le solvant. Deux paramètres ont été étudiés : le pourcentage d'éthanol qui varie entre 1 et 10% et deux vitesses de refroidissement linéaire qui sont 0,1 et 1°C.min<sup>-1</sup>.

Pour chaque pourcentage d'anti-solvant, la solution de concentration 23,1 g/100 g est mise à une température de 5°C au dessus de sa température de saturation. Après dissolution complète de la glycine (le turbidimètre affiche une valeur de 0%), la solution est refroidie jusqu'à la température de saturation  $T_{\text{sat}}$ . Ensuite, la solution est refroidie avec une vitesse de refroidissement linéaire de 0,1°C.min<sup>-1</sup> jusqu'à nucléation (le turbidimètre affiche une valeur de 10%). Ces étapes sont refaites avec une vitesse de refroidissement linéaire de 1°C. min<sup>-1</sup>. La réalisation de ce mode opératoire pour différents pourcentages d'anti-solvant permet de connaître les températures de cristallisation pour deux vitesses de refroidissement et donc de calculer la largeur de la zone métastable qui est la différence entre la température de saturation  $T_{\text{sat}}$  et la température de cristallisation  $T_{\text{sursat}}$ .

Une autre série d'expériences a été réalisée sur les deux glycines commerciales à différentes concentrations et différents pourcentages d'éthanol. La gamme de concentrations est comprise entre 25 et 40 g/100 g. Le choix de ces concentrations est dicté par des considérations pratiques : au-delà de 40 g/100 g la température de saturation est trop élevée et entraîne une évaporation de l'éthanol, et, en dessous de 25 g/100 g, selon le refroidissement imposé, la température de sursaturation est impossible à atteindre (cas de la cristallisation dans l'eau).

### 3.2.3 Résultats

L'ensemble des résultats est consigné dans le tableau 4 pour les deux vitesses de refroidissement étudiées. Est également reporté le temps d'induction qui est la durée écoulée entre le début de la sursaturation et la nucléation. Les résultats sont également présentés dans la figure 27.



**Figure 27.** Largeur de la zone métastable en fonction du pourcentage d'éthanol pour deux vitesses de refroidissement (Glycine Dolder, 23,1 g/100 g)



**Tableau 4.** Largeur de la zone métastable de la glycine Dolder (C = 23,1 g/100 g)

Vitesse refroid. °C.min <sup>-1</sup>	proportion d'éthanol % massique	masse d'éthanol g	volume d'éthanol mL	volume d'eau mL	T <sub>sursat</sub> °C	T <sub>sat</sub> °C	ΔT <sub>max</sub> °C	temps induction min
0,1	1	3	3,9	296,9	8,5	30,0	21,5	218
	2	6	7,9	293,8	13,0	34,0	21,0	210
	3	9	11,8	290,6	16,0	32,0	16,0	160
	5	15	19,7	284,4	22,0	34,0	12,0	120
	7	21	27,5	278,1	26,1	38,0	11,9	120
	10	30	39,3	268,8	34,0	44,0	10,0	100
1	1	3	3,9	296,9	-2,0	31,0	33,0	34
	3	9	11,8	290,6	2,0	32,1	30,1	31
	5	15	19,7	284,4	8,5	35,0	26,5	26,5
	7	21	27,5	278,1	15,0	38,8	23,8	24
	10	30	39,3	268,8	25,0	45,0	20,0	20

T<sub>sat</sub> : température de saturation, T<sub>sursat</sub> : température de sursaturation, ΔT<sub>max</sub> : largeur de la zone métastable :  
 $\Delta T_{\max} = T_{\text{sat}} - T_{\text{sursat}}$ .

La figure 26 montre, pour une concentration de 23,1 g/100 g, une décroissance linéaire de la largeur de zone métastable à une vitesse de refroidissement de 1°C.min<sup>-1</sup> sur toute la plage d'éthanol testée. Pour une vitesse dix fois moins élevée, la largeur est moins importante et décroît rapidement de 1 à 5% d'éthanol puis lentement de 5 à 10%.

**Tableau 5.** Largeur de la zone métastable de la glycine Dolder et Fagron pour différentes concentrations

Marque	C <sub>saturation</sub> g/100 g	EtOH %	V <sub>refroid</sub> °C.min <sup>-1</sup>	ΔT <sub>max</sub> (min) °C	V <sub>refroid</sub> °C.min <sup>-1</sup>	ΔT <sub>max</sub> (max) °C
Fagron	25	0	0,1	14,1	1	29,1
	28,75	0		12,6		22,4
	40	0		9,8		18,2
	25	10	0,1	11,7	1	27,1
	28,75	10		9,8		18
	40	10		8,5		14,8
Dolder	29,7	2	0,33	13,8	1	21
	40	2		11,9		15,6
	29,7	5	0,33	12	1	17,5
	40	5		10,1		15,2
	29,7	10	0,33	11,5	1	17
	40	10		9,8		15

Quel que soit le lot, quel que soit le pourcentage d'éthanol, la largeur de zone métastable augmente quand la concentration diminue.

### 3.2.4 Discussion des résultats

Ces résultats montrent que l'augmentation de la vitesse de refroidissement cause un élargissement de la zone métastable quel que soit le pourcentage massique d'éthanol. Cette étude confirme les travaux de la littérature [Fezoua 2008, Kubota<sup>B</sup> 2008].

Les résultats montrent également que la largeur de la zone métastable diminue lorsque le pourcentage d'éthanol dans le mélange (solvant + anti-solvant) augmente (Figure 27).

Plus précisément, pour une vitesse de refroidissement de 1°C.min<sup>-1</sup>, la diminution de la largeur de la zone métastable est proportionnelle à l'augmentation du pourcentage massique d'anti-solvant dans le mélange. Ce rétrécissement traduit une diminution de la sursaturation limite. La sursaturation limite relative passe en effet de 211 à 84% pour respectivement une proportion d'éthanol de 2 à 10%. Ces valeurs de sursaturations relatives restent toujours élevées pour cette vitesse de refroidissement. L'effet sur la sursaturation limite implique un effet direct sur la cinétique de nucléation.

Pour une vitesse de refroidissement de  $0,1^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , deux zones de rétrécissement sont observées. La première, entre 1 et 5% d'éthanol, où la diminution de la largeur de la zone métastable est accentuée et la sursaturation limite relative passe de 79 à 40% et la seconde, entre 5 et 10% d'éthanol, où l'effet est peu marqué et la sursaturation limite relative dans cette zone passe de 40 à 24%. L'effet sur la cinétique de nucléation est plus important dans la première zone car la chute de la sursaturation limite est relativement élevée.

### 3.3 Effet de l'éthanol sur la cinétique nucléation de la glycine

L'étude de l'effet du pourcentage massique d'éthanol sur la largeur de la zone métastable à différentes vitesses de refroidissement nécessite d'étudier plus précisément l'effet de l'éthanol sur la cinétique de nucléation de la glycine.

Nous avons décidé d'appliquer le modèle de Nvytl couramment utilisé [Myerson<sup>A</sup> 2002, Borissova 2004].

#### 3.3.1 Modèle de Nvytl pour une cristallisation discontinue par refroidissement

La vitesse de nucléation primaire est donnée par l'équation 68.

$$J = K\Delta C_{\max}^n \quad \text{Eq 68}$$

J : vitesse de nucléation primaire (germes formés. $\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ )

K : constante cinétique ( $\text{kg}^{-n}\cdot\text{m}^{3n-3}\cdot\text{s}^{-1}$ )

$\Delta C_{\max}$  : sursaturation ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ )

n : ordre de nucléation

Nvytl a établi la relation suivante entre la vitesse de refroidissement et la fréquence de nucléation :

$$J = \frac{dC^*}{dT} \left( \frac{-dT}{dt} \right) \quad \text{Eq 69}$$

$\Delta C_{\max}$  peut être exprimée aussi par l'équation 70 :

$$\Delta C_{\max} = \frac{dC^*}{dT} (\Delta T_{\max}) \quad \text{Eq 70}$$

Selon les équations on peut établir le modèle de l'équation 71 :

$$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = (n-1)\ln\left(\frac{dC^*}{dT}\right) + \ln K + n \ln \Delta T_{\max} \quad \text{Eq 71}$$

$\frac{-dT}{dt}$  : vitesse de refroidissement ( $^{\circ}\text{C} \cdot \text{h}^{-1}$ )

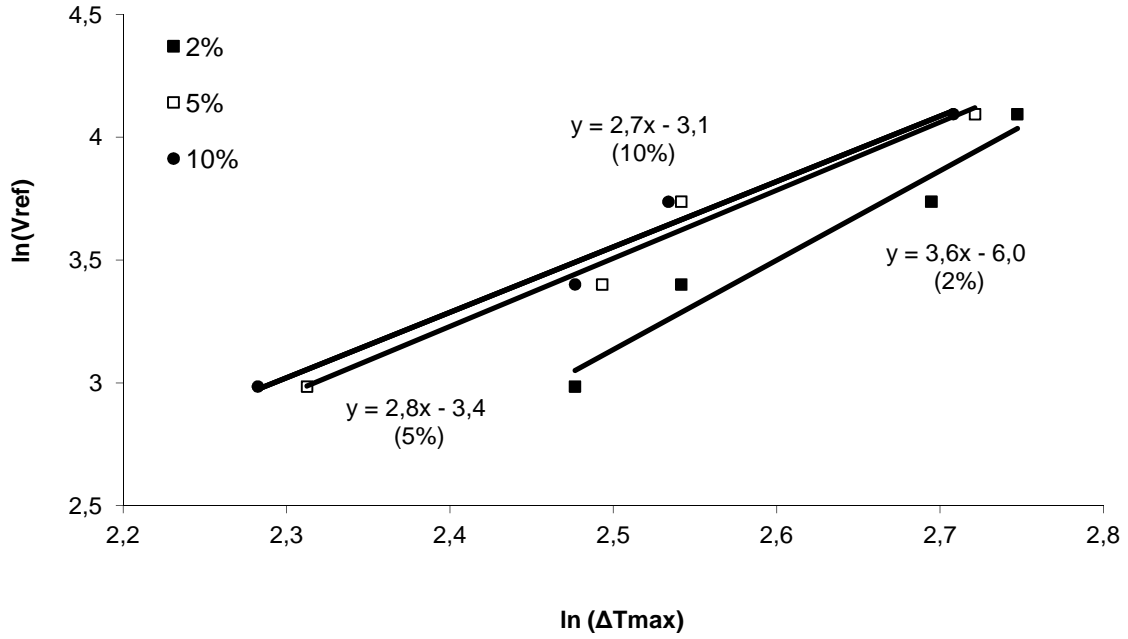
$C^*(T)$  : solubilité en fonction de la température ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ )

$\Delta T_{\max}$  : largeur de la zone métastable ( $^{\circ}\text{C}$ )

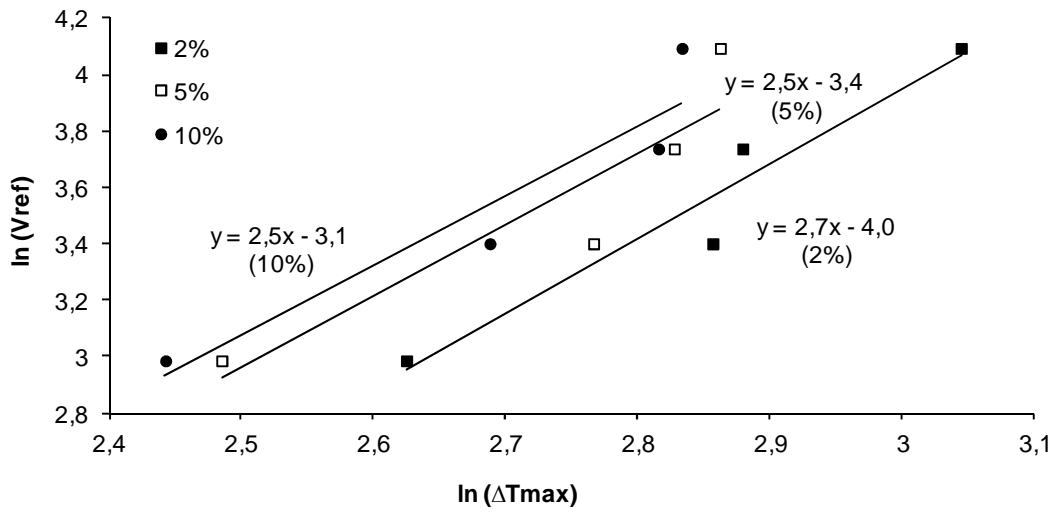
### 3.3.2 Résultats glycine Dolder

Le même mode opératoire utilisé pour la détermination de l'effet de l'éthanol sur la largeur de la zone métastable est repris mais pour différentes concentrations de glycine et pour différentes vitesses de refroidissement. Ensuite, on trace  $\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right)$  en fonction de  $\ln(\Delta T_{\max})$  ce qui permet de déterminer les valeurs de  $n$  et de  $K$  pour les différentes concentrations et pour les différents pourcentages d'éthanol.

Pour la glycine Dolder, les essais ont été réalisés pour deux solutions de concentrations, 40 g/100 g et 29,8 g/100 g, en appliquant des vitesses de refroidissement de 0,33, 0,5, 0,7 et  $1^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$  (soit respectivement 19,8, 30, 42 et  $60^{\circ}\text{C} \cdot \text{h}^{-1}$ ). Trois compositions de solvants ont été testées : milieu aqueux à 2, 5 et 10% en masse d'éthanol. Les variations de la vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable sont données dans les figures 28 et 29.



**Figure 28.** Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour  $C = 40$  g/100 g et pour différents pourcentages d'éthanol



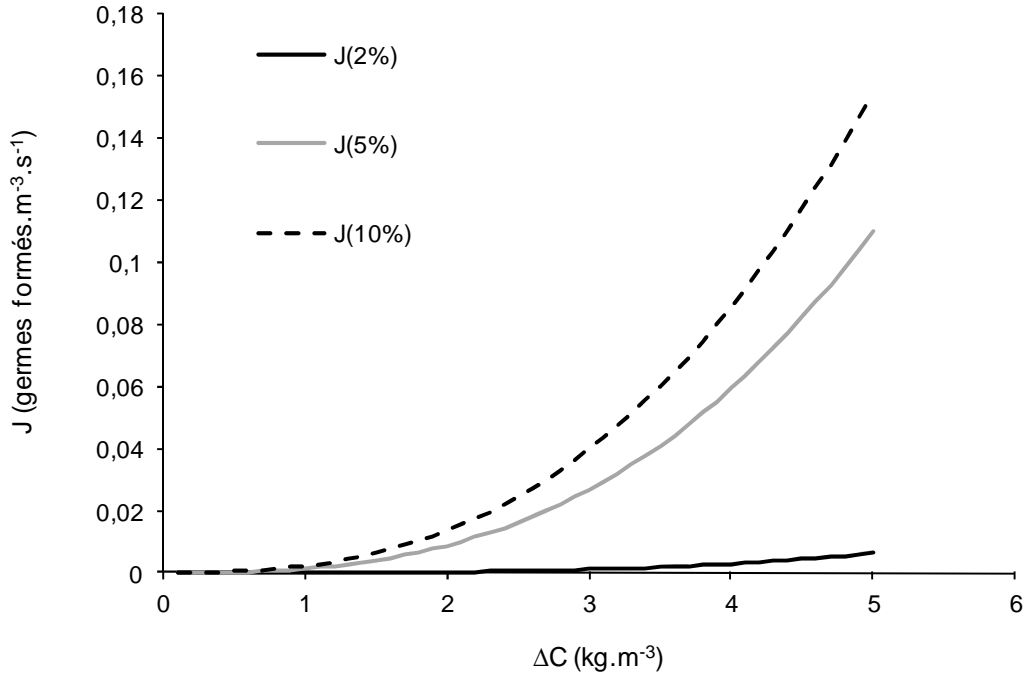
**Figure 29.** Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour  $C = 29,76$  g/100 g et pour différents pourcentages d'éthanol

Grâce à la méthode de Nyvlt, les ordres de nucléation et les constantes cinétiques peuvent être déterminés. L'ensemble des résultats est regroupé dans le tableau 6.

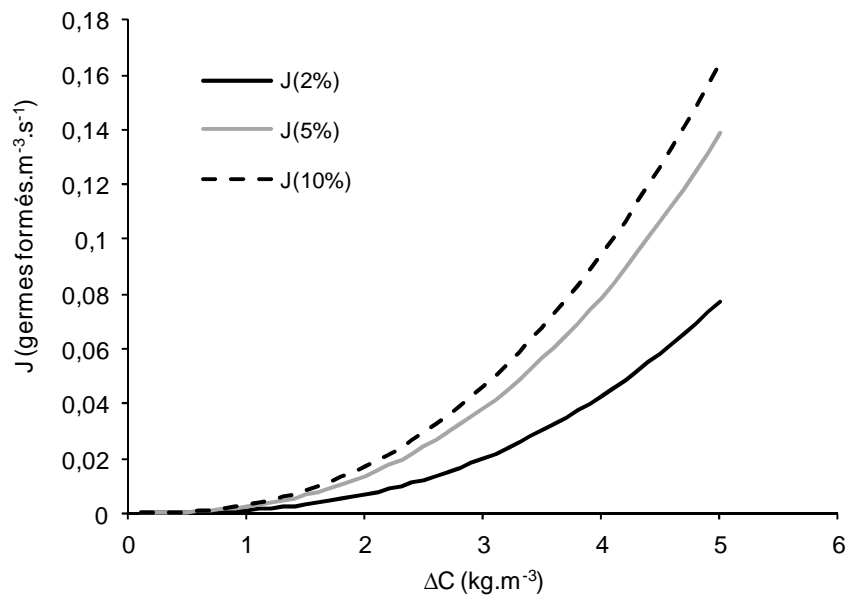
**Tableau 6.** Cinétiques de nucléation de la glycine Dolder

Concentration g/100 g	proportion d'éthanol % massique	Equation	Ordre de nucléation n	Constante cinétique K
40	2	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 3,64 \ln(\Delta T_{\max}) - 5,96$	3,63	$1,81 \times 10^{-5}$
	5	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 2,77 \ln(\Delta T_{\max}) - 3,42$	2,77	$1,28 \times 10^{-3}$
	10	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 2,66 \ln(\Delta T_{\max}) - 3,10$	2,66	$2,14 \times 10^{-3}$
29,8	2	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 2,65 \ln(\Delta T_{\max}) - 4,01$	2,65	$1,08 \times 10^{-3}$
	5	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 2,53 \ln(\Delta T_{\max}) - 3,36$	2,53	$2,4 \times 10^{-3}$
	10	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 2,48 \ln(\Delta T_{\max}) - 3,12$	2,47	$3,05 \times 10^{-3}$

A partir des ordres et des constantes trouvés, il est possible de tracer la fréquence de nucléation (Equation 68) en fonction de la sursaturation absolue  $\Delta C$  pour chaque pourcentage d'éthanol dans l'eau (Figures 30 et 31).



**Figure 30.** Vitesse de nucléation pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau pour une concentration en glycine de 40 g/100 g



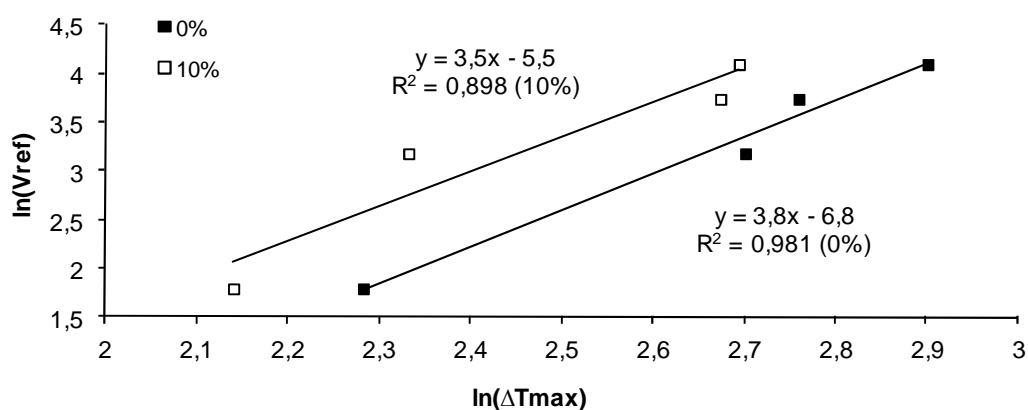
**Figure 31.** Vitesse de nucléation pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau pour une concentration en glycine de 29,8 g/100 g

Les modèles de vitesse de nucléation représentés dans les figures 30 et 31 montrent que l'ajout d'éthanol dans le solvant augmente la fréquence de nucléation pour les deux

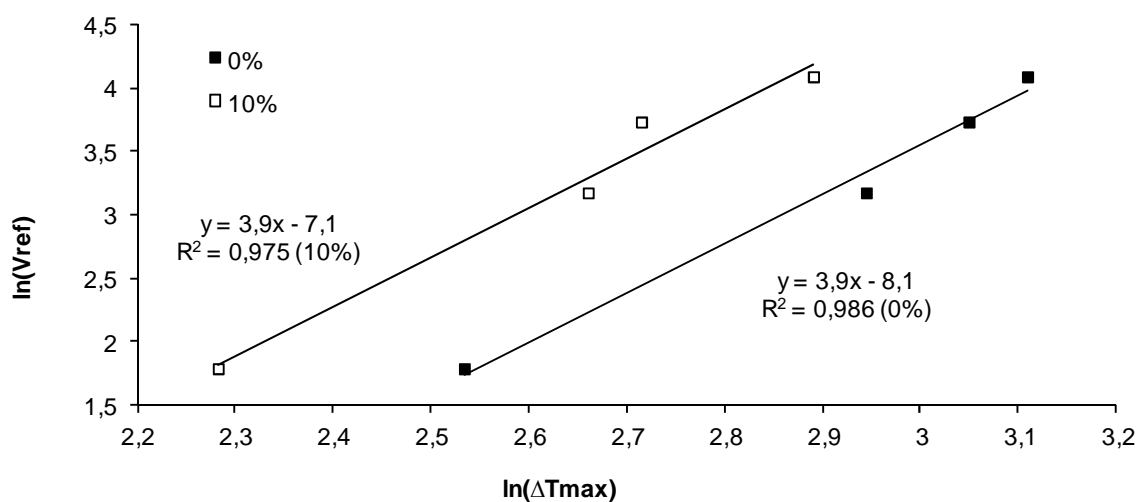
concentrations testées. La comparaison des figures 30 et 31 montre qu'il n'y a une légère accélération de la vitesse de nucléation lorsque la concentration de la solution diminue.

### 3.3.3 Résultats glycine Fagron

Les essais ont été reproduits pour la glycine Fagron pour trois solutions de concentrations, 40 g/100 g, 28,75 g/100 g et 25 g/100 g, en appliquant des vitesses de refroidissement de 0,1, 0,4, 0,7 et 1°C.min<sup>-1</sup>. Deux compositions de solvants ont été testées : eau et mélange eau/éthanol (90/10). Les variations de la vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable sont données dans les figures 32, 33 et 34.

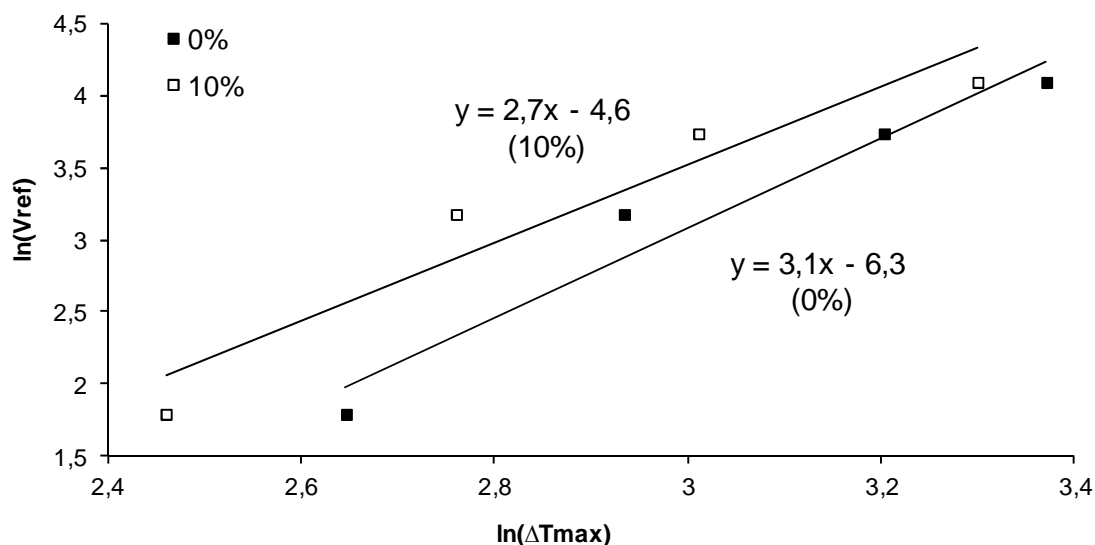


**Figure 32.** Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour C = 40 g/100 g et pour différents pourcentages d'éthanol



**Figure 33.** Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour C = 28,75 g/100 g et pour différents pourcentages d'éthanol





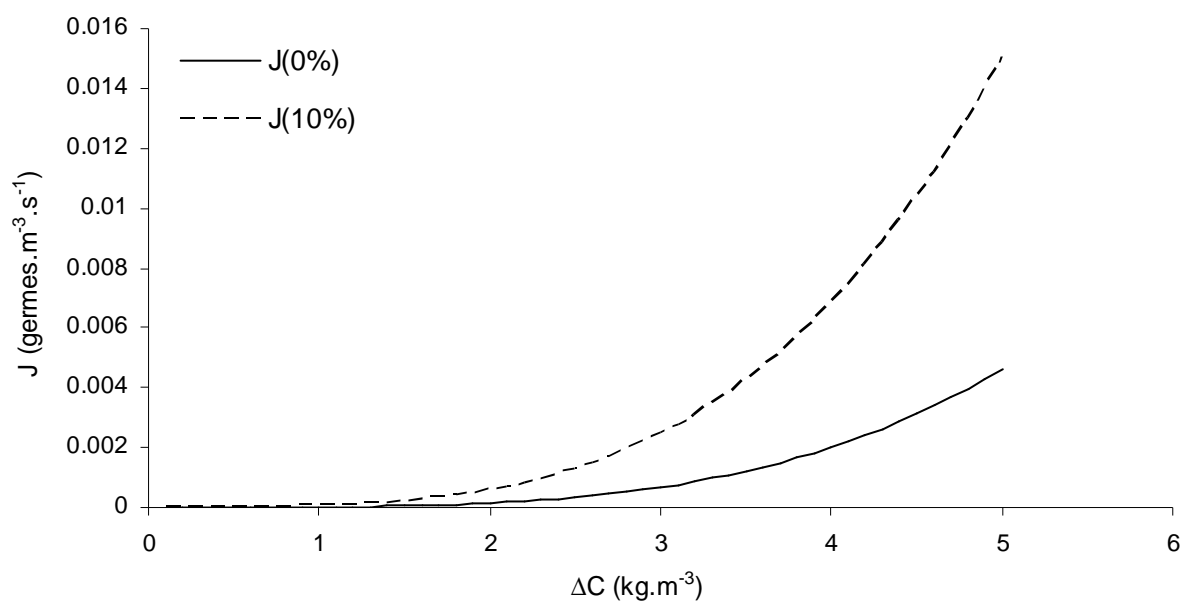
**Figure 34.** Vitesse de refroidissement en fonction de la largeur de la zone métastable pour  $C = 25$  g/100 g et pour différents pourcentages d'éthanol

De la même façon, les ordres de nucléation et les constantes cinétiques sont déterminés et sont donnés dans le tableau 7 pour chaque concentration.

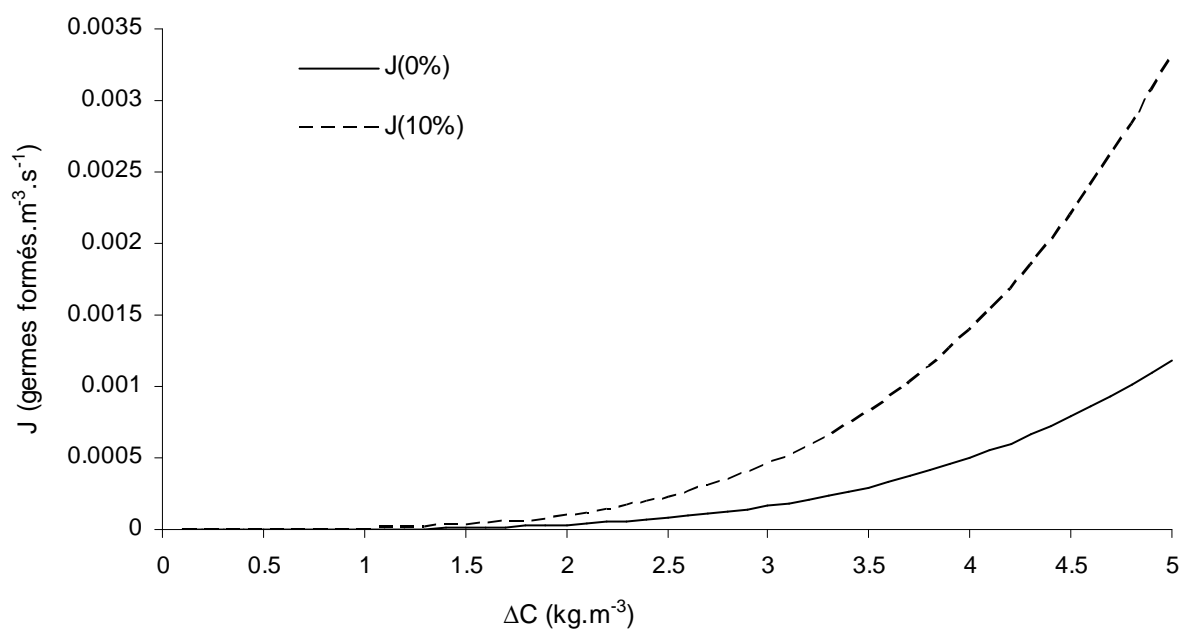
**Tableau 7.** Cinétiques de nucléation de la glycine Fagron

Concentration g/100 g	Proportion d'éthanol % massique	Equation	Ordre de nucléation n	Constante cinétique K
40	0	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 3,77 \ln(\Delta T_{\max}) - 6,82$	3,77	$1,09 \times 10^{-5}$
	10	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 3,54 \ln(\Delta T_{\max}) - 5,52$	3,54	$5,04 \times 10^{-5}$
28,75	0	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 3,88 \ln(\Delta T_{\max}) - 8,07$	3,88	$2,34 \times 10^{-6}$
	10	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 3,90 \ln(\Delta T_{\max}) - 7,09$	3,90	$6,24 \times 10^{-6}$
25	0	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 3,11 \ln(\Delta T_{\max}) - 6,25$	3,11	$6,46 \times 10^{-5}$
	10	$\ln\left(\frac{-dT}{dt}\right) = 2,71 \ln(\Delta T_{\max}) - 4,60$	2,71	$6,28 \times 10^{-4}$

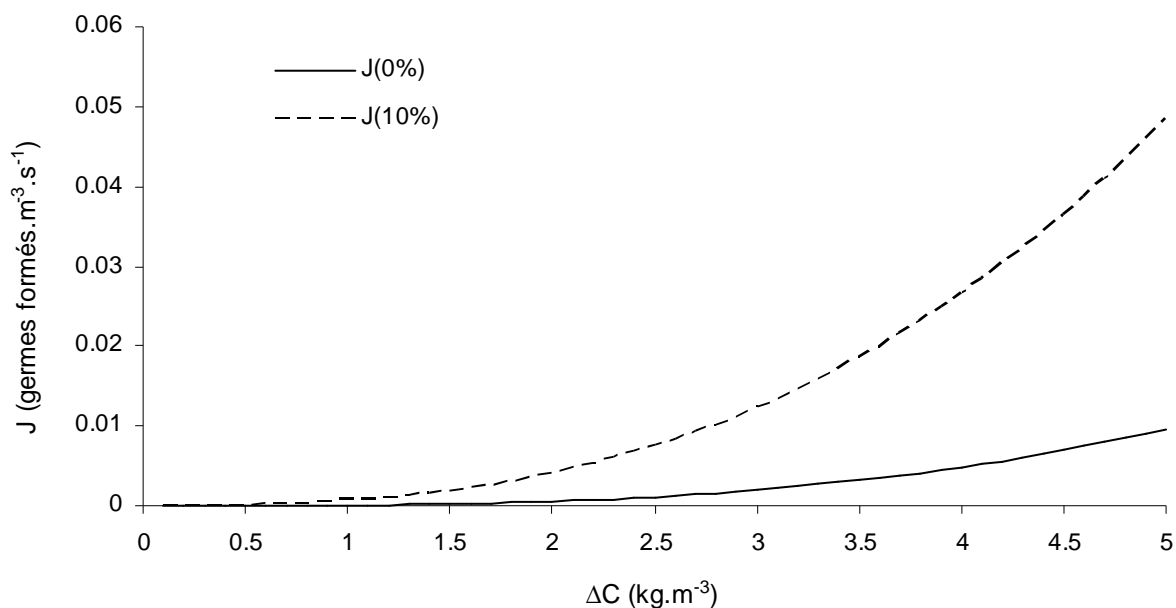
Connaissant les ordres et les constantes, l'équation 66 permet de tracer les fréquences de nucléation pour chaque concentration pour les deux solvants testés (Figures 35, 36 et 37).



**Figure 35.** Vitesse de nucléation pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau pour une concentration en glycine de 40 g/100 g



**Figure 36.** Vitesse de nucléation pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau pour une concentration en glycine de 28,7 g/100 g



**Figure 37.** Vitesse de nucléation pour différents pourcentages d'éthanol dans l'eau pour une concentration en glycine de 25 g/100 g

Les résultats observés pour les modèles de la glycine Fagron sont équivalents à ceux de la glycine Dolder pour l'effet de l'éthanol. De même, pour un pourcentage d'éthanol donné, on observe que la vitesse de nucléation augmente quand la concentration diminue.

### 3.3.4 Discussion des résultats

D'après les résultats, la présence d'un anti-solvant (éthanol) accélère la nucléation et ceci est valable pour différentes concentrations, et pour les deux échantillons commerciaux de la glycine. Cette accélération peut s'expliquer par le fait que l'augmentation du pourcentage massique d'éthanol implique qu'il y aura moins d'eau pour la solvataion de la glycine et donc la probabilité de collisions entre les molécules du soluté devient plus importante.

Le tableau 5 montre l'augmentation de la largeur de la zone métastable lorsque la concentration diminue. Or, selon l'équation 68, l'augmentation de la sursaturation limite a pour effet d'accélérer la vitesse de nucléation. Les modèles de nucléation présentés pour les glycines Dolder et Fagron sont en adéquation avec cette observation. En effet, pour une même sursaturation et pour un même taux d'éthanol, la cinétique est multipliée par trois en passant d'une concentration de 40 à 25 g/100 g (Fagron).

Les phénomènes de nucléation dans le réacteur sont complexes, car en plus de la nucléation primaire homogène, beaucoup de phénomènes interviennent (nucléation hétérogène, attrition,

croissance) qui ne sont pas pris en compte par le modèle de Nyvlt. Ce modèle permet néanmoins de donner, en première approche, une description de la nucléation.

La modification de la composition du solvant entraîne une modification du diagramme de concentration. Dès lors, l'ajout d'anti-solvant change la sursaturation du milieu qui peut avoir un effet sur les compositions polymorphiques obtenues.

### **3.4 Etude du polymorphisme**

#### **3.4.1 Contexte et objectifs**

Selon la littérature, la cristallisation de la glycine en milieu aqueux produit uniquement des cristaux de forme polymorphique  $\alpha$  [Allen 2002]. Les travaux réalisés par Fezoua et al au laboratoire [Fezoua 2008] ont montré néanmoins qu'il est possible d'obtenir dans l'eau le polymorphe  $\gamma$  en jouant sur les conditions de sursaturation.

Pour des sursaturations importantes générées par ajout d'éthanol, les cristaux formés sont principalement de formes  $\beta$  et  $\alpha$ . Toth et al [Toth 2005] ont étudié le polymorphisme de la glycine dans des milieux très sursaturés en ajoutant l'éthanol et ils ont montré que pour des degrés de sursaturation de l'ordre 4, les cristaux sont de formes  $\alpha$  et pour des degrés de 100, de forme  $\beta$ .

Notre travail consiste à étudier le polymorphisme de la glycine en présence d'éthanol mais en réalisant des sursaturations plus faibles que celles effectuées dans l'étude de Toth et de voir si dans ces cas, il existe de la glycine  $\gamma$ .

#### **3.4.2 Généralités sur le polymorphisme**

##### **3.4.2.1 Définition du polymorphisme**

Le polymorphisme est la possibilité qu'ont les molécules d'exister sous au moins deux structures cristallines distinctes. Lorsque les mailles cristallines incorporent des molécules de solvant, ces polymorphes sont considérés comme pseudo-polymorphes (solvates) [Teyechene 2004]. L'obtention d'un polymorphe dans la cristallisation peut être due aux facteurs physico-chimiques tels que la solubilité, le pH ou la nature du solvant comme elle peut être due aux paramètres du procédé tels que la concentration en soluté, la température du milieu ou la nature des amorces [Rabesiaka 2006]. Dans le domaine pharmaceutique, le polymorphisme concerne 80% des molécules de principes actifs [Giron 1994]. Les différences de propriétés physico-chimiques engendrées par des différences de structures peuvent avoir des conséquences dramatiques en terme de biodisponibilité et de stabilité [Giron 1994].

### 3.4.2.2 Stabilités des polymorphes

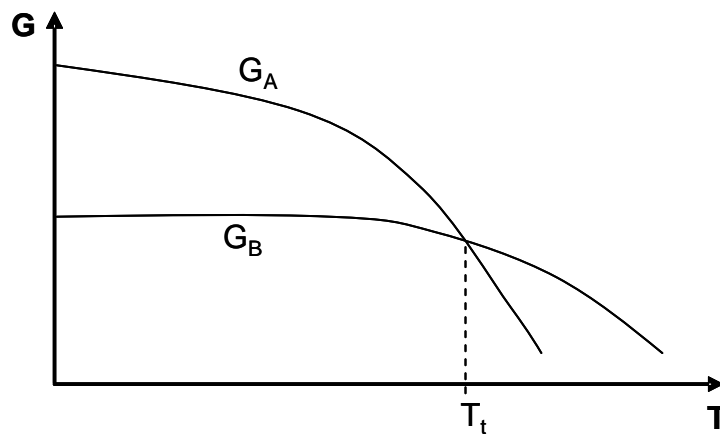
#### Forme stable et forme métastable :

La variation d'enthalpie libre entre deux polymorphes B et A peut être exprimée par l'équation 72 [Teyechene 2004].

$$\Delta G_{AB} = G_B - G_A = RT \ln \left( \frac{C_{s,A}}{C_{s,B}} \right) \quad \text{Eq 72}$$

$C_{s,A}$  et  $C_{s,B}$  sont les solubilités de A et de B

La variation d'enthalpie libre G en fonction de la température pour deux polymorphes A et B est donnée dans la figure 38.



**Figure 38.** Variation de l'enthalpie libre des polymorphes

Le polymorphe stable est celui dont l'enthalpie libre, la solubilité, la vitesse de décomposition sont les plus faibles [Bauer 1999]. La température à laquelle se croisent les courbes d'enthalpie libre s'appelle la température de transition polymorphiques. En dessous de  $T_t$ , A est le plus stable car  $G_A < G_B$ , au-delà de  $T_t$  c'est la forme B qui est le plus stable car  $G_A > G_B$ . Donc pour des conditions de température et de pression données, il existe une forme polymorphique stable et les autres sont instables [Teyechene 2004].

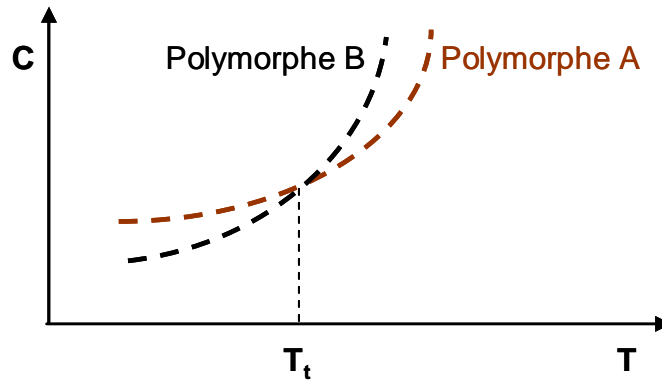
### 3.4.2.3 Systèmes polymorphiques

#### **Système énantiotrope**

Un système énantiotrope est un système pour lequel un polymorphe donné peut être stable en dessous de la température de transition et instable au-delà de cette température. Pour ce

Le système la transformation de la forme métastable vers la forme stable est réversible. La température de transition est inférieure à la température de fusion [Yu 1995].

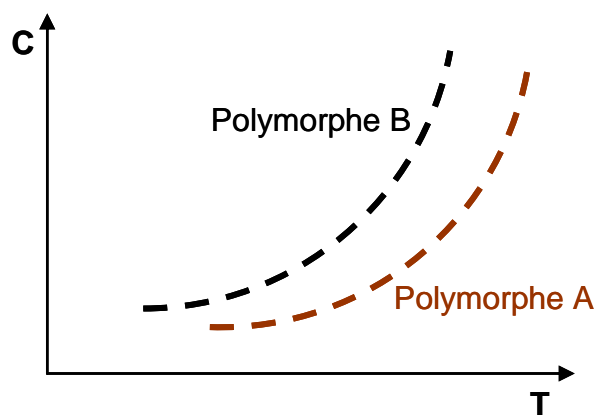
Le graphe de la figure 39 présente  $C^* = f(T)$  pour les deux polymorphes.



**Figure 39.** Solubilités d'un système énantiotrope

### Système monotrope

Pour ce genre de système, un polymorphe peut être stable sur toute la gamme de température, et par conséquent, tous les autres polymorphes sont instables. Pour ces systèmes, les courbes d'enthalpie libre ne se croisent pas en dessous de la température de fusion. La forme polymorphique dont l'enthalpie libre et la solubilité sont les plus élevées est toujours la forme instable [Burger 1979].

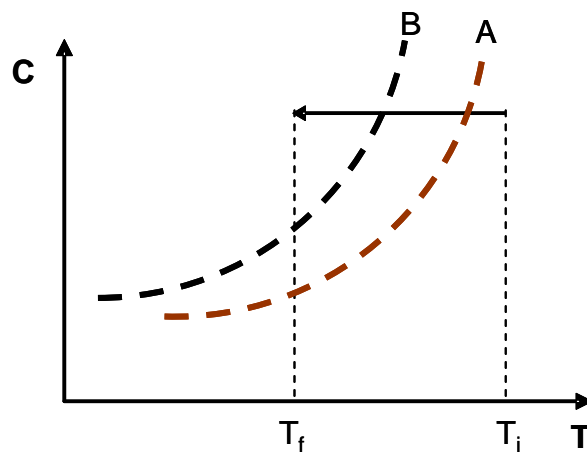


**Figure 40.** Solubilités d'un système monotrope

### 3.4.3 Loi d'Ostwald

Selon Ostwald lorsque la sursaturation est faible, c'est la forme stable qui cristallise préférentiellement. Et, quand la sursaturation est élevée, c'est la forme métastable qui

crystallise en premier. Soit le système monotrope où A est la forme stable et B la forme métastable. En refroidissant de  $T_i$  à  $T_f$ , la solution est sursaturée par rapport à A et à B, l'une ou l'autre peut se former (Figure 41). Pour  $T=T_f$ , bien que la sursaturation relative de la forme stable soit plus importante que celle de la forme métastable, c'est la forme métastable qui cristallise en premier car les facteurs cinétiques imposant la nucléation l'emportent sur les facteurs thermodynamiques imposant l'équilibre final. La fréquence de nucléation de la forme métastable est plus importante que celle de la forme stable et ceci est dû au fait que l'énergie interfaciale de la forme stable est supérieure à celle de la forme métastable, et au fait que la constante cinétique de nucléation  $K_B$  est supérieure à  $K_A$ . La loi d'Ostwald n'est pas une loi universelle ; il existe de nombreux exemples qui y échappent [Davey 1997].



**Figure 41.** Règle d'Ostwald

### 3.4.4 Polymorphisme de la glycine

La glycine peut cristalliser sous trois formes :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Toutes ces formes sont solubles dans l'eau.

#### 3.4.4.1 Structure $\alpha$

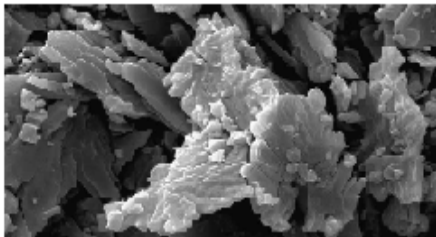
En général, la cristallisation de la glycine donne la forme  $\alpha$ . La structure  $\alpha$  apparaît en solution aqueuse dans laquelle les molécules de glycine se trouvent sous forme de zwitterion. Les germes nés par nucléation spontanée ont la forme  $\alpha$  et cette facilité de nucléation est due à la forme dimère qu'a la glycine en solution aqueuse. Dans le cas d'une cristallisation de la glycine pure dans un solvant ou d'un mélange de solvant et d'alcool exempt d'additifs, le faciès de la glycine  $\alpha$  est dodécaédrique (Figure 42).



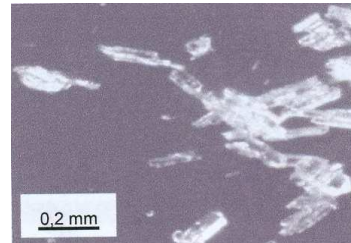
**Figure 42.** Photographie de cristaux de glycine  $\alpha$  [Toth 2005]

#### 3.4.4.2 Structure $\beta$

On peut obtenir cette forme par ajout de l'éthanol dans une solution concentrée de glycine. Si la quantité d'alcool ajoutée est importante, le niveau de sursaturation sera plus important et les cristaux obtenus auront une forme de rose des sables (Figure 43). Pour des sursaturations plus faibles, les cristaux de la forme  $\beta$  ont la forme d'une petite aiguille (Figure 44).



**Figure 43.** Photographie de cristaux de glycine  $\beta$  (rose des sables) [Toth 2005]



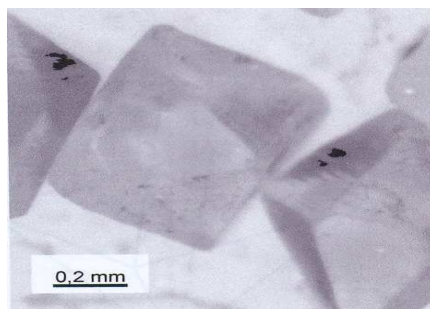
**Figure 44.** Photographie de cristaux de glycine  $\beta$  (aiguilles) [Iitaka 1960]

La glycine  $\beta$  est la forme la moins stable des trois et elle se transforme en forme  $\alpha$  à l'air ambiant car l'humidité favorise le réarrangement de la structure cristalline. On peut conserver la forme  $\beta$  en gardant les cristaux dans une atmosphère sèche.

#### 3.4.4.3 La structure $\gamma$

Cette forme est la plus stable des trois dans des conditions ambiantes. La glycine  $\gamma$  prend la forme d'un octaèdre régulier (Figure 45) quand la cristallisation est réalisée dans un milieu contenant du nitrate de sodium ( $\text{NaNO}_3$ ).





**Figure 45.** Photographie de cristaux de glycine  $\gamma$

La forme  $\gamma$  peut également cristalliser par évaporation lente d'une solution aqueuse à pH neutre [Guangwen 2006]. On peut aussi obtenir cette forme quand on cristallise à très faible sursaturation en réalisant une cristallisation à faible vitesse de refroidissement dans une solution d'hydroxyde d'ammonium contenant de l'acide acétique. Les milieux favorables pour la formation des cristaux  $\gamma$  sont soit des solutions acides dont le pH est inférieur à 4 ou des solutions basiques dont le pH dépasse 8. Ces conditions de pH favorisent respectivement la protonation du groupement  $\text{CO}_2^-$  ou la déprotonation du groupement  $\text{NH}_3^+$ . Ce processus rend la formation du dimère  $\alpha$  plus difficile. La nucléation de la forme  $\gamma$  est souvent accompagnée de la nucléation de la forme  $\alpha$ . Afin d'avoir une composition polymorphique avec 100% de  $\gamma$ , on peut ajouter à la solution des additifs, comme la méthionine et la phénylalanine, qui empêchent les nucléi  $\alpha$  de croître.

#### ***3.4.5 Mode opératoire pour la détermination des polymorphes de la glycine Fagron dans un milieu hydro-éthanolique***

Dans un premier temps on prépare une solution saturée de glycine. La masse totale du mélange (eau+éthanol) est toujours égale à 300 g. Afin de dissoudre rapidement les cristaux on chauffe la solution  $5^\circ\text{C}$  au dessus de la température de saturation. Après la dissolution complète des cristaux, on refroidit jusqu'à la température de saturation. Ensuite on refroidit selon une vitesse de refroidissement donnée jusqu'à l'obtention d'une température  $T_f$  telle que  $\Delta T = T_{\text{saturation}} - T_f = 30^\circ\text{C}$ .

Ensuite, la solution est maintenue à  $T_f$  pendant 10 minutes, puis on vidange le cristalliseur et on filtre la solution. Les cristaux sont lavés avec du méthanol, puis sont séchés 24 heures à l'air libre. Ils sont analysés par analyse thermique différentielle et diffraction des rayons X sur poudres.

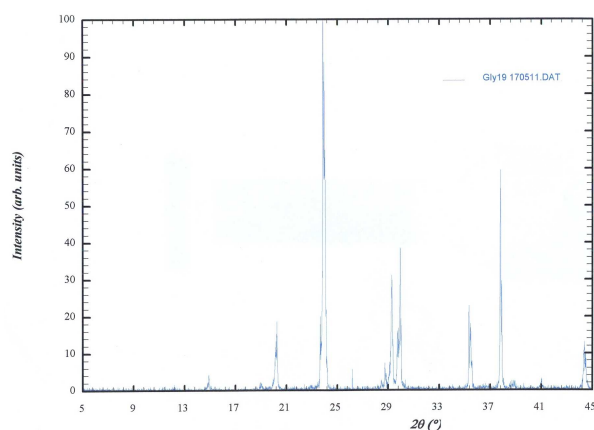
### 3.4.6 Résultats (glycine Fagron)

La cristallisation de la glycine Fagron dans l'eau à différentes vitesses de refroidissement et pour différentes concentrations donne lieu à la formation de cristaux de la forme polymorphique métastable  $\alpha$ . Le tableau 8 résume tous les essais effectués et la forme unique obtenue.

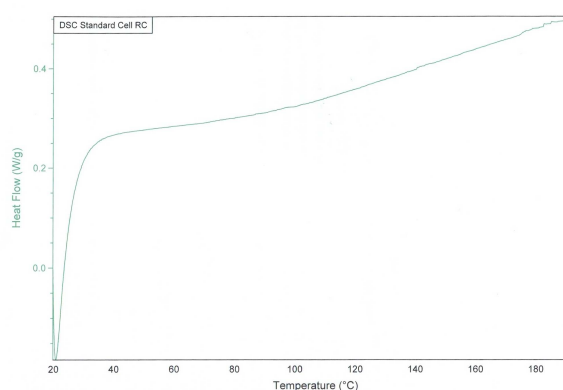
**Tableau 8.** Composition polymorphique des cristaux de glycine

Solvant	Concentration	$T_{\text{sat}}$	Vitesse de refroidissement en $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$			
			0,1	0,4	0,7	1
eau	40	56				
	33	43,9				
	28,75	35,8				100% $\alpha$
	25	28,8				
Eau/éthanol 90/10	40	65				
	33	54,3				
	28,75	46,8				100% $\alpha$
	25	40,1				

A titre d'exemple, les figures 46 et 47 présentent les spectres DRX et de l'analyse thermique différentielle pour un échantillon de glycine obtenue dans les conditions suivantes :  $C_{\text{glycine}} = 40 \text{ g}/100 \text{ g}$ ,  $V_{\text{refroid}} = 0,4^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , pourcentage d'éthanol = 10%. Le spectre DRX montre l'absence du pic caractéristique du polymorphe  $\gamma$ , tandis que le pic caractéristique de  $\alpha$  est important. L'analyse thermique différentielle de l'échantillon de glycine confirme les résultats obtenus par diffraction des rayons X car aucune transition de phase n'est observée.



**Figure 46.** Cliché DRX sur poudre de l'échantillon



**Figure 47.** Analyse thermique différentielle de l'échantillon

La cristallisation de la glycine Fagron dans l'eau à différentes vitesses de refroidissement et pour différentes concentrations donne lieu à la formation de cristaux de la forme polymorphique métastable  $\alpha$ . Ce résultat peut être expliqué par la loi d'Ostwald présentée dans le paragraphe 3.4.3 car les facteurs cinétiques l'emportent sur les facteurs thermodynamiques et c'est la forme métastable qui cristallise en premier. Les niveaux de sursaturation provoqués par les vitesses de refroidissement utilisées restent élevés.

Même en cristallisant la glycine dans un mélange se composant de 10% massique d'éthanol et 90% massique d'eau : on cristallise toujours 100% de la forme métastable  $\alpha$ . Les niveaux de sursaturations provoqués par les vitesses de refroidissement utilisées restent très élevés pour cristalliser la forme stable  $\gamma$ .

### 3.5 Etude de l'effet de l'éthanol sur la cinétique de croissance de la glycine

#### 3.5.1 Modèle de Myerson

On peut mettre en place une relation entre l'augmentation de la masse des cristaux en fonction du temps et la vitesse de la croissance cristalline dans le cas d'une cristallisation isotherme ensemencée en utilisant le modèle de Meyerson [Myerson<sup>A</sup>2002] (Equation 73).

$$R_G = \frac{1}{a_c} \frac{dm_t}{dt} = 3 \cdot \frac{\alpha}{\beta} \cdot \rho \cdot \frac{dL}{dt} = 3 \cdot \frac{\alpha}{\beta} \cdot \rho \cdot G \quad \text{Eq 73}$$

Si l'augmentation de la masse de solide est due uniquement à la croissance, alors on a, pour la condition limite  $t = 0$  (Equation 74) :

$$\left. \frac{dm_t}{dt} \right|_{t=0} = 3 \cdot a_{c,0} \cdot \frac{\alpha}{\beta} \cdot \rho \cdot G \quad \text{Eq 74}$$

avec  $a_{c,0} = \frac{\beta \cdot m_s}{\alpha \cdot \rho \cdot L_s}$

$R_G$  : vitesse massique de consommation de soluté par unité de surface ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ )

$a_c$  : surface totale des cristaux ( $\text{m}^2$ )

$\alpha$  : facteur de forme volumique = 0,17

$\beta$  : facteur de forme surfacique = 1,75

$\rho$  : masse volumique =  $1617 \text{ kg/m}^{-3}$

$m_s$  : masse des amorces (kg)

$a_{c,0}$  : surface des amorces ( $\text{m}^2$ )

$L_s$  : taille des amorces (m)

$m_t$  : masse totale des cristaux (kg)

### 3.5.2 Linéarisation du modèle de Myerson pour les différents régimes de croissance de Jackson

Comme ce qui a été présenté dans le paragraphe précédent, l'expression de la vitesse de croissance  $G$  en fonction de la sursaturation relative  $\sigma$  dépend de la rugosité de la surface cristalline et pour chaque niveau de rugosité on a un régime de croissance particulier. La linéarisation du modèle de Meyerson pour les différentes expressions de  $G$  présentées dans le premier chapitre permet de déterminer la vitesse et le régime de croissance [Myerson<sup>D</sup>2002].

- Dans le cas d'un régime de croissance rapide, la surface est rugueuse, l'expression de  $G$  (Equation 75) est :

$$G = K'_G \sigma \quad \text{Eq 75}$$

La linéarisation du modèle de Meyerson donne l'équation 76 :

$$\ln\left(\frac{dm_t}{dt}\right) = \ln(A \cdot K'_G) + \ln \sigma \quad \text{Eq 76}$$

$$A = 3 \cdot a_{c,0} \frac{\alpha}{\beta} \cdot \rho$$

$K'_G$ : constante cinétique de croissance ( $m \cdot s^{-1}$ )

$\Delta C_0$ : sursaturation initiale (g/100 g)

- Dans le cas d'un régime de croissance intermédiaire, l'équation de la vitesse (Equation 77) est :

$$G = K'' \sigma \exp\left(-\frac{B}{\sigma}\right) \quad \text{Eq 77}$$

La linéarisation du modèle de Meyerson donne l'équation 78 :

$$\ln\left(\frac{dm_t}{dt}\right) = A' \ln(\sigma) - \frac{B}{\sigma} \quad \text{Eq 78}$$

$$A' = 3 \cdot a_{c,0} \frac{\alpha}{\beta} \rho K''$$

$B$  : constante

- Si le régime de croissance est lent, la surface du cristal est lisse à l'échelle atomique, l'équation de G est alors (Equation 79) :

$$G = C \frac{\sigma^2}{\sigma_1} \tanh\left(\frac{\sigma_1}{\sigma}\right) \quad \text{Eq 79}$$

C et  $\sigma_1$  sont des constantes dépendantes de la température

En linéarisant le modèle de Meyerson, on trouve l'équation 80 :

$$\ln\left(\frac{dm_t}{dt}\right) = A'' + 2 \ln(\sigma) + \ln \tanh\left(\frac{\sigma_1}{\sigma}\right) \quad \text{Eq 80}$$

$$A'' = \ln\left(3 \cdot a_{c,0} \cdot \frac{\alpha}{\beta} \rho \cdot \frac{C}{\sigma_1}\right)$$

- Dans le cas des faibles sursaturations avec un régime de croissance lent, G devient proportionnelle à  $\sigma^2$  (Equation 81) :

$$G = \left(\frac{C}{\sigma_1}\right) \times \sigma^2 \quad \text{Eq 81}$$

La linéarisation du modèle de Meyerson donne (Equation 82) :

$$\ln\left(\frac{dm_t}{dt}\right) = \ln(A \cdot K) + 2 \ln(\sigma) \quad \text{Eq 82}$$

$$K = \frac{C}{\sigma_1}$$

$$A = 3 \cdot a_{c,0} \cdot \frac{\alpha}{\beta} \cdot \rho$$

Le modèle général de croissance s'exprime par l'équation 83.

$$G = K'_G \sigma^j \quad \text{Eq 83}$$

La linéarisation du modèle de Meyerson donne l'équation 84.

$$\ln\left(\frac{dm_t}{dt}\right) = \ln(A \cdot K'_G) + j \ln \sigma \quad \text{Eq 84}$$

$$A = 3 \cdot a_{c,0} \cdot \frac{\alpha}{\beta} \cdot \rho$$

$K'_G$  : constante cinétique de croissance ( $m \cdot s^{-1}$ )

### 3.5.3 Mode opératoire pour la détermination de la vitesse de croissance de la glycine $\alpha$

Dans un premier temps, des semences du polymorphe  $\alpha$  avec un intervalle de taille de [0,25-0,4 mm] sont préparées. Dans le réacteur double-enveloppe, une solution sursaturée de glycine est préparée dans un solvant hydro-éthanolique. Trois sursaturations sont étudiées, 5, 9,5 et 15%, et sont calculées pour trois concentrations de 30,2, 31,5 et 33 g/100 g par rapport à la concentration à saturation de 28,75 g/100 g. Afin de garder constantes les sursaturations et les concentrations pour les trois milieux hydro-éthanoliques testés, la température du milieu est modifiée en conséquence. Les tableaux 9 et 10 présentent toutes les conditions opératoires pour les deux lots de glycine et la figure 48 schématise tous ces points. Les essais sont ensemencés par 7 g de glycine  $\alpha$ . Les choix de la masse et de l'intervalle de taille ont été réalisés suite à plusieurs manipulations préliminaires. Après un temps de croissance, la suspension est filtrée, puis les cristaux sont lavés au méthanol, séchés à l'air libre et pesés. Afin de vérifier l'effet de l'anti-solvant alcoolique sur la croissance de la glycine, une expérience a été conduite sur le produit Dolder dans un solvant composé de 98% d'eau et 2% de méthanol. On a choisis le méthanol car la glycine est totalement insoluble dans ce solvant. Le paragraphe 3.1.2 révèle l'importance de dissocier les deux glycines commerciales. En effet, les courbes de solubilité sont différentes et donc le calcul de la sursaturation est différent.

**Tableau 9.** Conditions opératoires des cristallisations isothermes pour la glycine Dolder

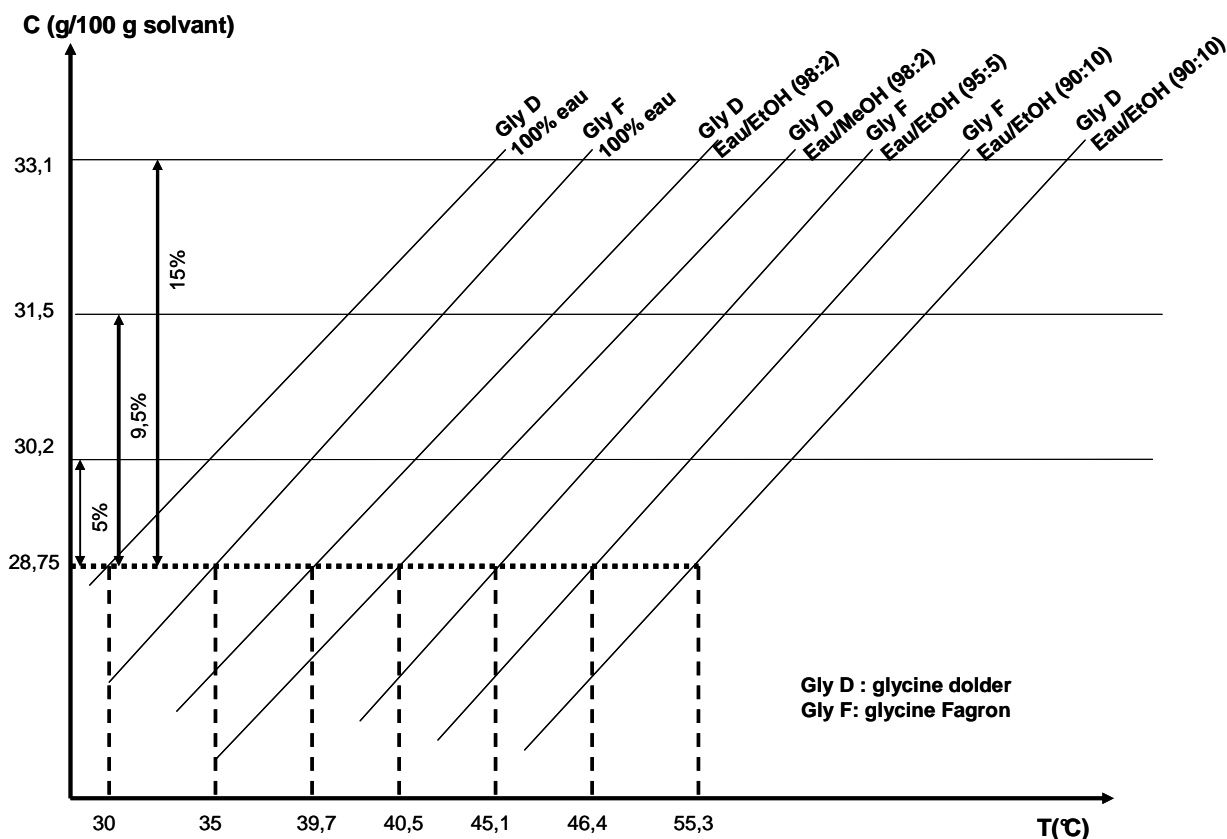
Sursaturation relative %	5	9,5	15
Concentration de la solution (g/100 g)	30,2	31,5	33,1
Composition du milieu (% massique)	Température (°C)		
Eau	30		
Eau/EtOH (98:2)	39,7		
Eau/EtOH (90:10)	55,3		
Eau/MeOH (98:2)	40,5		

masse d'amorces : 7 g ; concentration à saturation dans l'eau : 28,75 g/100 g à 30°C

**Tableau 10.** Conditions opératoires des cristallisations isothermes pour la glycine Fagron

Sursaturation relative (%)	5	9,5	15
Concentration de la solution (g/100 g)	30,2	31,5	33,1
Composition du milieu (% massique)	Température (°C)		
Eau	35,2		
Eau/EtOH (95:5)	45,1		
Eau/EtOH (90:10)	46,4		

masse d'amorces : 7 g ; concentration à saturation dans l'eau : 28,75 g/100 g à 35°C



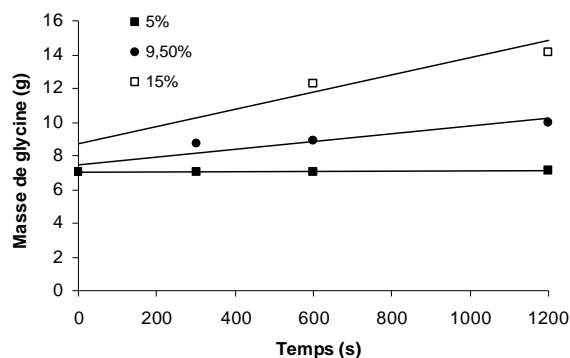
**Figure 48.** Représentation des conditions opératoires à partir des courbes de saturation

### 3.5.4 Résultats

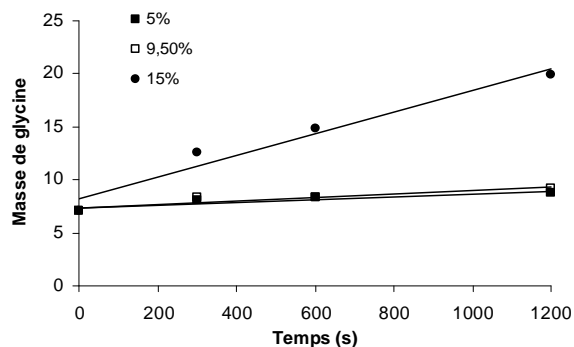
#### 3.5.4.1 Glycine Dolder

La cinétique de croissance a d'abord été étudiée à partir de la glycine Dolder. Plusieurs solvants ont été testés : un mélange eau-méthanol (98/2 massique) et deux mélanges eau-éthanol (98/2 et 90/10).

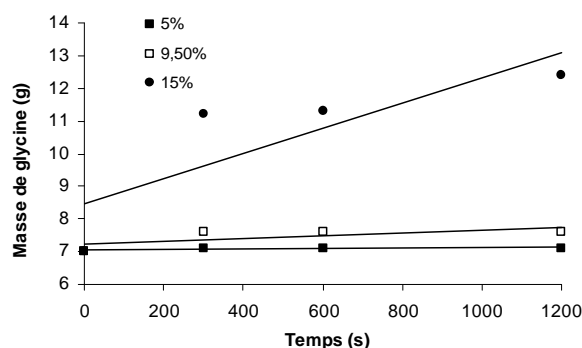
Les variations de masse des cristaux de glycine  $\alpha$  au cours du temps pour différentes sursaturations sont données dans les figures 49, 50 et 51 pour les trois solvants étudiés. A partir de ces courbes, il est possible de déterminer l'ordre et la constante cinétique. Le modèle Meyerson permet de calculer les vitesses de croissance expérimentales. Le tableau 10 regroupe l'ensemble des résultats expérimentaux.



**Figure 49.** Cinétique de croissance de la glycine  $\alpha$  dans un mélange eau-méthanol (98/2)



**Figure 50.** Cinétique de croissance de la glycine  $\alpha$  dans un mélange eau-éthanol (98/2)



**Figure 51.** Cinétique de croissance de la glycine  $\alpha$  dans un mélange eau-éthanol (90/10)

Chaque modèle proposé par Jackson a été testé afin de trouver l'expression de la vitesse de croissance correspondant au mieux aux vitesses de croissance déterminées expérimentalement pour différentes sursaturations.

Ainsi, pour l'eau, le modèle de Jackson qui permet de retrouver l'expression de la vitesse de croissance correspondant aux vitesses de croissances expérimentales est le modèle utilisé dans le cas des surfaces rugueuses, soit un régime de croissance rapide. La vitesse de croissance s'exprime alors en fonction de la sursaturation relative par l'équation 85 :

$$G = 6,12 \cdot 10^{-6} \times \sigma^{1,2} \quad \text{Eq 85}$$

Pour le mélange eau-méthanol (98/2, massique), le modèle adéquat est celui proposé dans le cas d'un régime de croissance intermédiaire. La vitesse de croissances s'exprime par l'équation 86.



$$G = 5,55.10^{-6} \times \sigma \times \exp\left(\frac{-0,2849}{\sigma}\right) \quad \text{Eq 86}$$

Pour les mélanges eau-éthanol (98/2 et 90/10, massique), aucun des modèles de Jackson ne sont valable. Le modèle le plus adéquat aux résultats expérimentaux est le modèle général. La vitesse de croissances pour le mélange 98/2 s'exprime par l'équation 87 et pour le mélange 90/10 par l'équation 88.

$$G = 3,24.10^{-6} \times \sigma^{1,77} \quad \text{Eq 87}$$

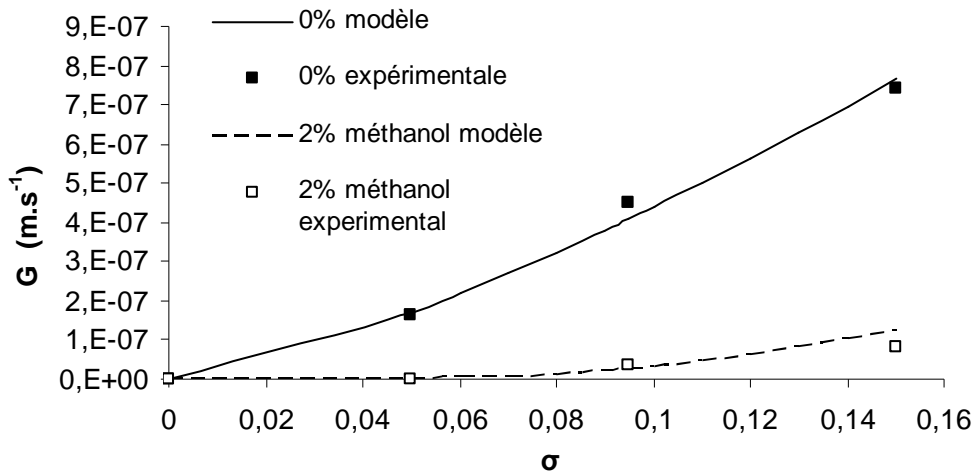
$$G = 4,27.10^{-5} \times \sigma^{3,57} \quad \text{Eq 88}$$

Le tableau 11 donne les vitesses de croissance déterminées par l'expérience et calculées par les modèles retenus.

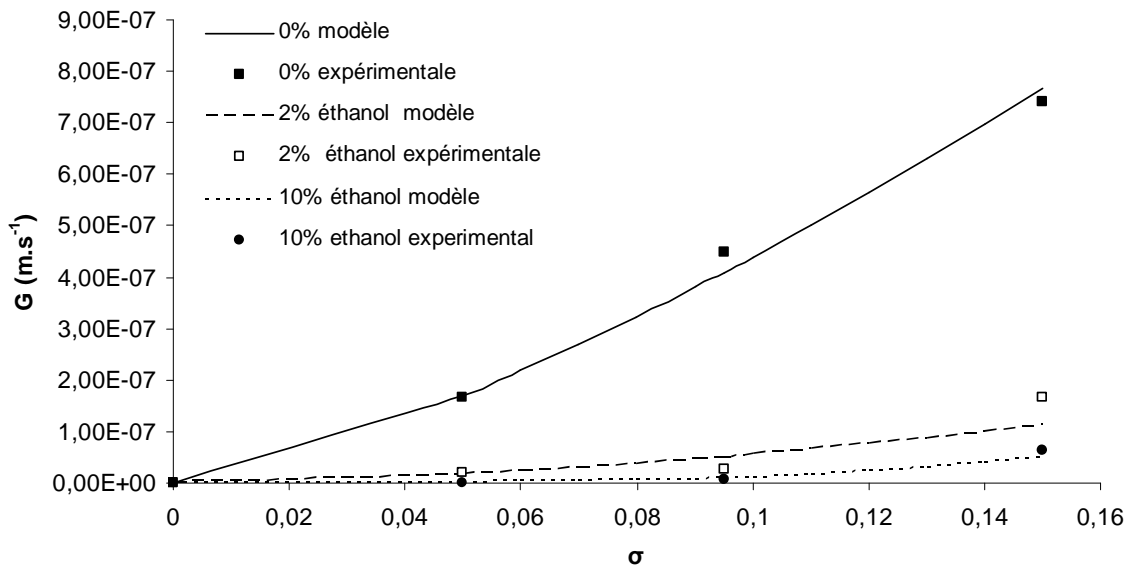
**Tableau 11.** Cinétiques croissance expérimentales et calculées de la glycine Dolder

solvant	$\sigma$ %	$\frac{dm}{dt}$ g.s <sup>-1</sup>	$G_{\text{expérimentale}}$ m.s <sup>-1</sup>	$G_{\text{calculée}}$ m.s <sup>-1</sup>
eau	5	$1 \times 10^{-5}$	$1,65 \times 10^{-7}$	$1,69 \times 10^{-7}$
	9,5	$2,49 \times 10^{-5}$	$4,49 \times 10^{-7}$	$4,09 \times 10^{-7}$
	15	$3,7 \times 10^{-5}$	$7,41 \times 10^{-7}$	$7,65 \times 10^{-7}$
eau- méthanol 98/2	5	$9 \times 10^{-8}$	$1,47 \times 10^{-9}$	$9,3 \times 10^{-10}$
	9,5	$2,3 \times 10^{-6}$	$3,76 \times 10^{-8}$	$2,62 \times 10^{-8}$
	15	$5,1 \times 10^{-6}$	$8,37 \times 10^{-8}$	$1,24 \times 10^{-7}$
eau-éthanol 98/2	5	$1,3 \times 10^{-6}$	$2,13 \times 10^{-8}$	$1,62 \times 10^{-8}$
	9,5	$1,59 \times 10^{-6}$	$2,61 \times 10^{-8}$	$5,04 \times 10^{-8}$
	15	$1,02 \times 10^{-5}$	$1,66 \times 10^{-7}$	$1,13 \times 10^{-7}$
eau-éthanol 90/10	5	$6,98 \times 10^{-8}$	$1,14 \times 10^{-9}$	$9,67 \times 10^{-10}$
	9,5	$3,99 \times 10^{-7}$	$6,52 \times 10^{-9}$	$9,56 \times 10^{-9}$
	15	$3,79 \times 10^{-6}$	$6,2 \times 10^{-8}$	$4,88 \times 10^{-8}$

Les cinétiques de croissance de la glycine dans l'eau et le méthanol sont représentées dans la figure 52. La figure 53 donne les cinétiques modélisées par les équations 85, 87 et 88 pour l'eau et les deux mélanges eau-éthanol.



**Figure 52.** Cinétiques de croissance dans un mélange eau-méthanol à 0 et 2%



**Figure 53.** Cinétiques de croissance dans un mélange eau-éthanol à 0, 2 et 10%

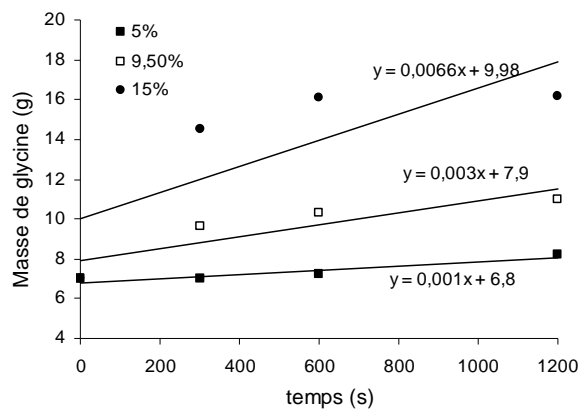
L'augmentation du pourcentage d'alcool dans le mélange diminue la vitesse de croissance cristalline. Par exemple, pour une sursaturation relative de 5%, la cinétique passe de  $1,65 \times 10^{-7} \text{ m.s}^{-1}$  dans l'eau pure à  $1,14 \times 10^{-9} \text{ m.s}^{-1}$  dans un mélange eau/éthanol (90/10). Pour une sursaturation relative de 15%, la vitesse passe de  $7,41 \times 10^{-7} \text{ m.s}^{-1}$  dans l'eau pure à  $6,2 \times 10^{-8} \text{ m.s}^{-1}$  dans un mélange eau/éthanol (90/10).

La présence de méthanol réduit également la croissance cristalline car la cinétique passe de  $1,65 \times 10^{-7} \text{ m.s}^{-1}$  dans l'eau pure à  $9,3 \times 10^{-10} \text{ m.s}^{-1}$  mélange eau/méthanol (98/2), pour une sursaturation relative de 5%. Elle diminue de  $7,41 \times 10^{-7}$  dans l'eau pure à  $8,37 \times 10^{-8} \text{ m.s}^{-1}$  dans ce même mélange, une sursaturation relative est de 15%.

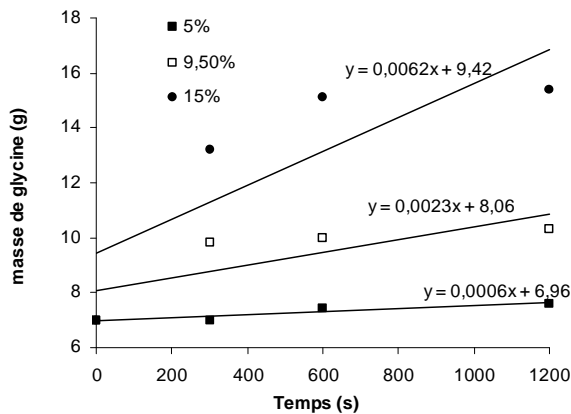
### 3.5.4.2 Résultats glycine Fagron

La cinétique de croissance a ensuite été déterminée à partir de la glycine Fagron. Trois solvants ont été testés : l'eau et deux mélanges eau-éthanol (95/5 et 90/10).

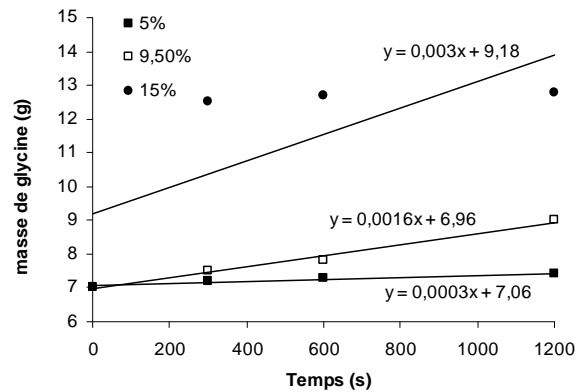
Les variations de masse des cristaux de glycine  $\alpha$  sont à nouveau étudiées au cours du temps pour différentes sursaturations et sont données dans les figures 54, 55 et 56 pour les trois solvants. L'ordre et la constante cinétique sont déterminés. Le modèle Meyerson permet de calculer les vitesses de croissance expérimentales. Le tableau 12 regroupe l'ensemble des résultats expérimentaux.



**Figure 54.** Cinétique de croissance de la glycine  $\alpha$  dans l'eau



**Figure 55.** Cinétique de croissance de la glycine  $\alpha$  dans un mélange eau-éthanol (95/5)



**Figure 56.** Cinétique de croissance de la glycine  $\alpha$  dans un mélange eau-éthanol (90/10)

**Tableau 12.** Cinétiques croissance expérimentales et calculées de la glycine Fagron

solvant	$\sigma$	$\frac{dm}{dt}$	$G_{\text{expérimentale}}$	$G_{\text{calculée}}$
	%	$\text{g.s}^{-1}$	$\text{m.s}^{-1}$	$\text{m.s}^{-1}$
eau	5	$1 \times 10^{-3}$	$1,63 \times 10^{-5}$	$1,59 \times 10^{-5}$
	9,5	$3 \times 10^{-3}$	$4,89 \times 10^{-5}$	$4,86 \times 10^{-5}$
	15	$6,6 \times 10^{-3}$	$1,07 \times 10^{-4}$	$1,06 \times 10^{-4}$
eau-éthanol 95/5	5	$6 \times 10^{-4}$	$9,79 \times 10^{-6}$	$9,84 \times 10^{-6}$
	9,5	$2,3 \times 10^{-3}$	$3,83 \times 10^{-5}$	$3,75 \times 10^{-5}$
	15	$6,2 \times 10^{-3}$	$1,01 \times 10^{-4}$	$1,01 \times 10^{-4}$
eau-éthanol 90/10	5	$3 \times 10^{-4}$	$4,9 \times 10^{-6}$	$5,12 \times 10^{-6}$
	9,5	$1,6 \times 10^{-3}$	$2,61 \times 10^{-5}$	$2,36 \times 10^{-5}$
	15	$3,9 \times 10^{-3}$	$6,36 \times 10^{-5}$	$6,94 \times 10^{-5}$

Comme précédemment, le modèle décrivant le mieux la croissance des cristaux de glycine est recherché entre les expressions de Jackson et l'équation générale.

Dans l'eau pure, la croissance suit le modèle général qui s'exprime en fonction de la sursaturation relative par l'équation 89 :

$$G = 2,69.10^{-3} \times \sigma^{1,71} \quad \text{Eq 89}$$

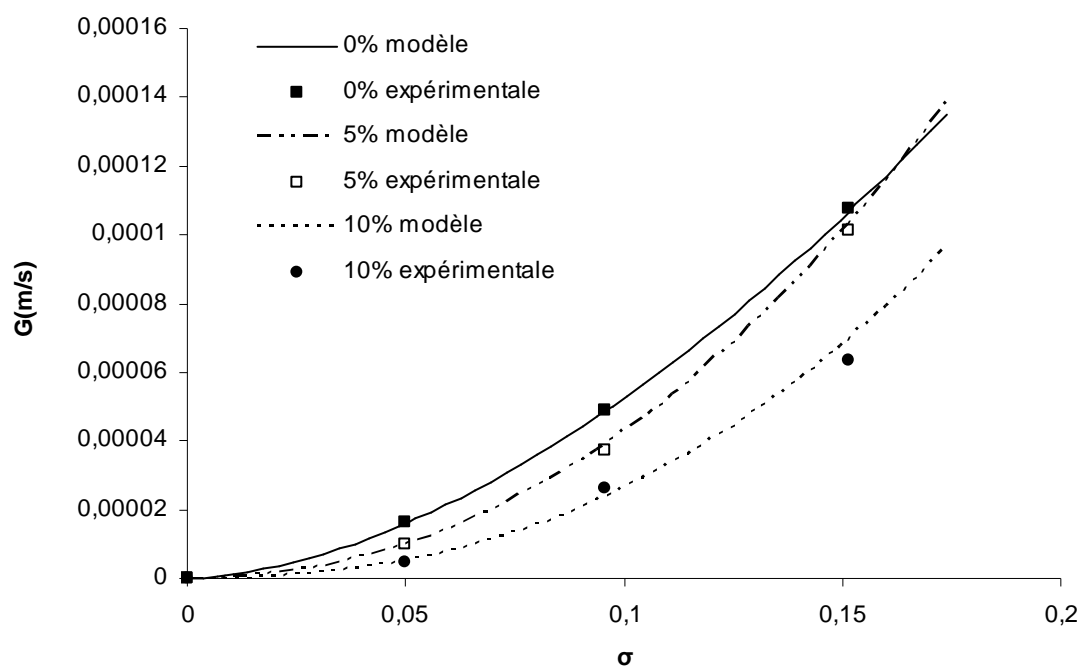
Dans un mélange eau-éthanol (95/5), le modèle de Jackson qui permet de trouver les vitesses de croissances les plus proches aux vitesses de croissances expérimentales est le modèle utilisé dans le cas d'un régime de croissance lent et surfaces cristallines lisses (cas de faibles sursaturations). L'équation de la vitesse est :

$$G = 5,64.10^{-3} \times \sigma^{2,12} \quad \text{Eq 90}$$

Pour le mélange eau-éthanol (90/10), aucun modèle de Jackson n'est valable. La vitesse de croissances s'exprime à partir du modèle général :

$$G = 5,87.10^{-3} \times \sigma^{2,35} \quad \text{Eq 91}$$

Les trois modèles de cinétiques de croissance exprimés par les équations 89, 90 et 91 ainsi que les points expérimentaux ayant servi à les définir sont représentés dans la figure 57.



**Figure 57.** Cinétiques de croissance de la glycine en milieu eau-éthanol à 0, 5 et 10%

Les mêmes causes produisent les mêmes effets pour la glycine Fagron que pour la glycine Dolder : l'augmentation du taux d'éthanol dans l'eau entraîne une diminution de la vitesse de croissance.

### 3.5.5 Discussion des résultats

La vitesse de croissance du polymorphe  $\alpha$  de la glycine diminue avec l'augmentation du pourcentage massique d'anti-solvant dans le mélange quelque soit la nature de l'anti-solvant étudié (méthanol, éthanol). L'augmentation de la quantité d'éthanol entraîne une augmentation des constantes et des ordres cinétiques (Tableau 13) qui se traduit par une diminution de la vitesse.

**Tableau 13.** Constantes et ordres cinétiques de la glycine dans différents mélanges.

Glycine	eau	H <sub>2</sub> O/EtOH (98/2)	H <sub>2</sub> O/EtOH (95/5)	H <sub>2</sub> O/EtOH (90/10)
Dolder	K= 6,12.10 <sup>-6</sup>	K= 3,24.10 <sup>-6</sup>		K= 4,27.10 <sup>-5</sup>
	n=1,2	n=1,77		n=3,57
Fagron	K=2,69.10 <sup>-3</sup>		K=5,64.10 <sup>-3</sup>	K=5,87.10 <sup>-3</sup>
	n=1,71		n=2,12	n=2,35

La baisse de la vitesse de croissance peut s'expliquer par une diminution de la rugosité des faces cristallines qui cause une augmentation de l'énergie interfaciale soluté-solvant  $\gamma_{SI}$  rendant, ainsi, plus difficile l'intégration des molécules du soluté au réseau cristallin.

Mais cette hypothèse n'est pas la seule explication car le changement de la composition du mélange avec l'augmentation du pourcentage massique d'anti-solvants peut également affecter l'étape de transfert des molécules de soluté par diffusion vers la surface cristalline.

Cette influence sur la diffusion peut être due à plusieurs raisons :

- 1- La température du milieu où se fait la croissance varie en fonction du % massique d'anti-solvant
- 2- Le changement de la température du milieu de croissance d'une part et le changement de la composition de ce dernier d'autre part influence sa viscosité.

Il est également possible que les deux étapes de croissance cristalline soient influencées.

### ***3.5.6 Détermination de l'étape limitante de la croissance cristalline***

#### **3.5.6.1 Introduction**

L'étape limitante de la croissance cristalline est fondamentale car elle contrôle le procédé. L'étape sera limitante car elle sera la plus lente des deux processus ; elle peut être soit la diffusion vers la surface cristalline soit l'intégration au réseau cristallin.

Afin de rappeler les paramètres opératoires affectant la diffusion, le coefficient de diffusion  $D$  est donné dans l'équation 92 :

$$D = \frac{KT}{6\pi\eta r} \quad \text{Eq 92}$$

$D$  : coefficient de diffusion ( $\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ )

$K$  : constante de Boltzmann ( $\text{J.K}^{-1}$ )

$T$  : température absolue (K)

$\eta$  : viscosité dynamique (Pa.s)

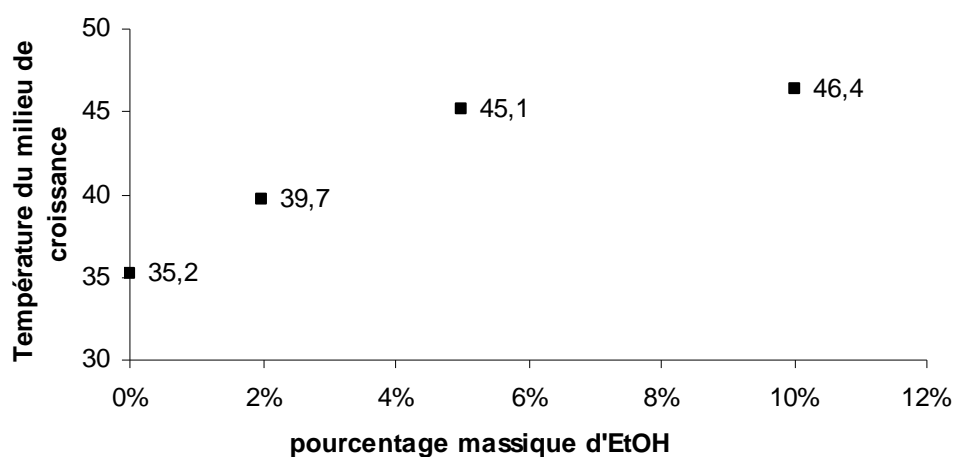
$r$  : rayon de la molécule (m)

Comme le montre l'équation 92, les deux paramètres qui peuvent modifier la valeur du coefficient de diffusion  $D$ , et donc affecter l'étape de la diffusion, sont la viscosité du milieu et la température du milieu.

### 3.5.6.2 Etude de la température de saturation du milieu

Les expériences conduites sur la croissance ont été réalisées dans un milieu légèrement sursaturé ou plus précisément à une sursaturation de 5, 9,5 ou 15% calculée par rapport à une concentration de glycine Fagron de 28,75 g/100 g pour chaque solvant. Ainsi, pour une sursaturation de 5% la concentration du milieu doit être de 30,2 g/100 g, pour 9,5%, de 31,5 g/100 g et pour 15%, de 33 g/100 g.

Comme le montrent les figures 24 et 25, la température de saturation, pour une concentration donnée, croît avec l'augmentation du pourcentage massique d'anti-solvant dans le milieu quelle que soit la glycine commerciale. La figure 58 reporte quatre températures de saturation d'une solution de glycine Fagron de concentration 28,75 g/100 g contenant 0, 2, 5 et 10% d'éthanol et montre cette augmentation de température de saturation.



**Figure 58.** Températures de saturation en fonction du pourcentage d'éthanol pour une même concentration de glycine (Fagron)

L'augmentation du taux d'éthanol dans le solvant nécessite donc d'augmenter la température du milieu pour avoir une solution de même concentration et de même sursaturation et par conséquent se traduit, d'après l'équation 92, par une augmentation du coefficient de diffusion.

### 3.5.6.3 Etude de la viscosité du milieu

L'étude consiste à mesurer la viscosité du milieu dans lequel se fait la croissance cristalline. Il a d'abord été nécessaire de déterminer la constante K du viscosimètre. La viscosité cinématique est donnée par l'équation 60.

$$v = K.t$$

**Eq 60**

v : viscosité cinématique ( $m^2.s^{-1}$ )

t : durée mise par le mélange pour passer du trait 1 au trait 2 (s)

K : constante dépendant de la température ( $m^2.s^{-2}$ )

En connaissant les valeurs des viscosités cinématiques de l'eau pour différentes températures, les valeurs des constantes K ont pu être calculées (Tableau 14).

**Tableau 14.** Détermination de la constante K du viscosimètre

Température °C	$\nu$ $m^2.s^{-1}$	$\Delta t$ s	K $m^2.s^{-2}$
41,5	$6,32 \times 10^{-7}$	268	$2,35 \times 10^{-9}$
46,5	$5,9 \times 10^{-7}$	252	$2,34 \times 10^{-9}$
47,4	$5,79 \times 10^{-7}$	249	$2,32 \times 10^{-9}$
51,5	$5,36 \times 10^{-7}$	233	$2,30 \times 10^{-9}$
52	$5,36 \times 10^{-7}$	228	$2,35 \times 10^{-9}$
52,5	$5,25 \times 10^{-7}$	228	$2,30 \times 10^{-9}$
56,8	$4,99 \times 10^{-7}$	213	$2,34 \times 10^{-9}$
57,8	$4,85 \times 10^{-7}$	210	$2,31 \times 10^{-9}$

Dans la plage de températures étudiées, la valeur de K varie très peu ; sa valeur moyenne est  $2,34 \times 10^{-9}$ .

Comme nous l'avons présenté dans le paragraphe (2.3.2) le viscosimètre capillaire comporte un tube très fin dans lequel passe le fluide dont on mesure la viscosité. Une légère sursaturation risque de provoquer une nucléation primaire hétérogène à l'intérieur du tube et rendre impossible toutes mesures. C'est pourquoi il a été décidé de ne pas effectuer les tests à la température de sursaturation du milieu étudié mais de se placer 4°C au-dessus de la température de saturation de la solution étudiée pour chacun des solvants hydro-éthanoliques. Le tableau 14 donne les conditions expérimentales des mélanges testés pour la détermination des viscosités. Deux concentrations de glycine ont été retenues : 30,2 et 33 g/100 g correspondant aux sursaturations étudiées au cours de ce travail.



**Tableau 15.** Conditions opératoires

Mélange	Concentration	Pourcentage	Température
	en glycine	massique d'éthanol	du milieu
	g/100 g	%	°C
1	30,2	0	41,5
2	30,2	2	46,5
3	30,2	5	51,5
4	30,2	10	52,5
5	33	0	47,4
6	33	2	52
7	33	5	56,8
8	33	10	57,8

La viscosité cinématique des huit mélanges a été déterminée (Tableau 15). A partir de l'Equation 93, la viscosité dynamique a été calculée. Les masses volumiques des huit mélanges ont été déterminées au laboratoire.

$$\mu = \nu \times \rho$$

*Eq 93*

$\mu$  : viscosité dynamique (Pa.s)

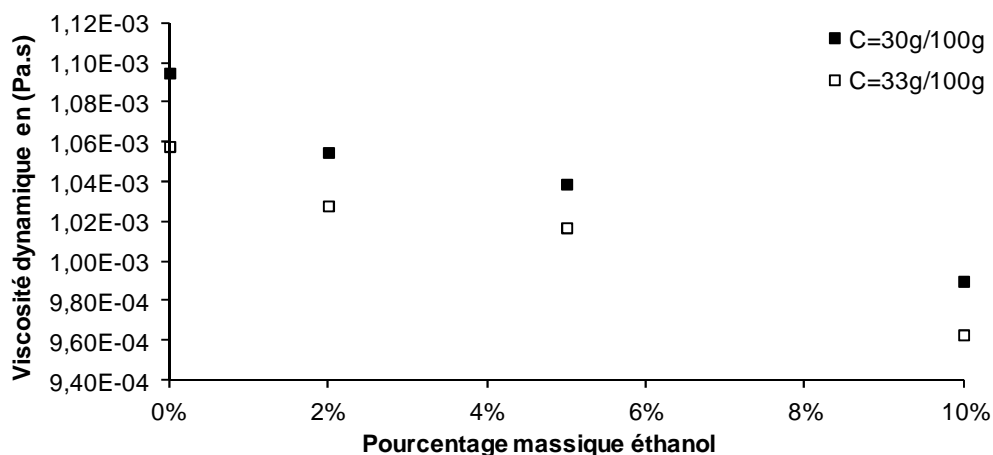
$\nu$  : viscosité cinématique ( $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )

$\rho$  : masse volumique ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ )

**Tableau 16.** Viscosité des mélanges

Mélange	$\Delta t$	Viscosité	Masse	Viscosité
	s	cinématique	volumique	dynamique
		$\nu$	$\rho$	$\mu$
		$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$	Pa.s
1	443	$1,03 \times 10^{-6}$	1066	$1,095 \times 10^{-3}$
2	429,5	$9,96 \times 10^{-7}$	1060	$1,06 \times 10^{-3}$
3	424,6	$9,85 \times 10^{-7}$	1054	$1,04 \times 10^{-3}$
4	411,3	$9,54 \times 10^{-7}$	1038	$9,9 \times 10^{-4}$
5	428	$9,92 \times 10^{-7}$	1067	$1,06 \times 10^{-3}$
6	418	$9,69 \times 10^{-7}$	1061	$1,03 \times 10^{-3}$
7	416	$9,65 \times 10^{-7}$	1054	$1,02 \times 10^{-3}$
8	396	$9,18 \times 10^{-7}$	1050	$9,63 \times 10^{-4}$

Ces résultats sont également représentés dans la figure 59.



**Figure 59.** Variation de la viscosité en fonction du pourcentage d'éthanol

La viscosité dynamique décroît linéairement avec l'augmentation du pourcentage massique d'éthanol dans le mélange. Cette diminution entraîne donc une augmentation du coefficient de diffusion (Equation 92).

#### 3.5.6.4 Discussion des résultats

L'augmentation de la température du milieu de croissance et la diminution de sa viscosité avec l'augmentation du pourcentage massique d'éthanol favorise la diffusion des molécules de soluté vers les surfaces cristallines. Cependant, la vitesse de croissance diminue avec l'augmentation du taux d'éthanol dans le milieu (Figure 57). Cela permet de conclure que l'augmentation du pourcentage massique d'éthanol défavorise la deuxième étape de la croissance cristalline qui est l'étape d'intégration au réseau cristallin. Si l'intégration est ralentie, alors une inhibition de l'adsorption des molécules de glycine sur les surfaces cristallines a lieu. Ce phénomène peut être expliqué par une diminution des sites (dislocations) nécessaires à l'intégration. La présence d'anti-solvant modifie la croissance en diminuant le degré de rugosité. D'après Jackson, le facteur  $\alpha$ , et donc l'énergie interfaciale soluté-solvant  $\gamma_{SI}$ , augmente avec l'ajout d'éthanol.

La présence d'éthanol accélère la diffusion et ralentit l'intégration au réseau cristallin. Puisque l'ensemble du mécanisme de croissance est ralenti, on peut conclure que l'étape qui contrôle le processus de croissance est l'intégration qui est alors l'étape limitante. Une détermination de l'énergie interfaciale soluté-solvant en fonction de l'augmentation du

pourcentage massique d'éthanol dans le milieu permet de vérifier la validité de cette conclusion.

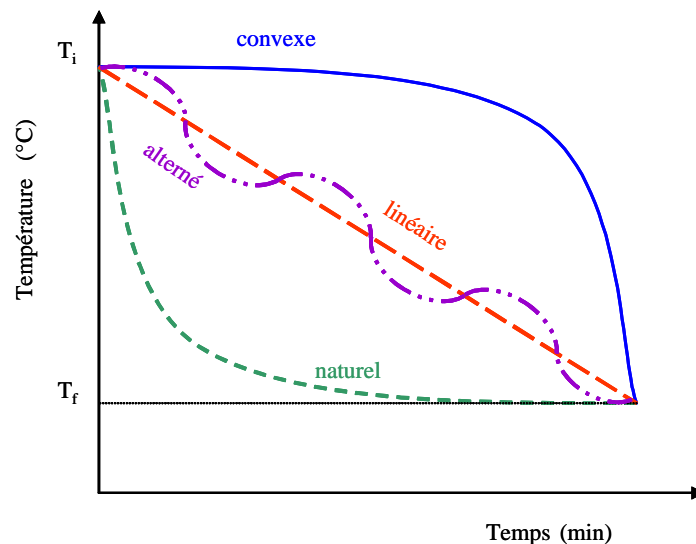
### 3.6 Etude du profil de refroidissement

#### 3.6.1 Introduction

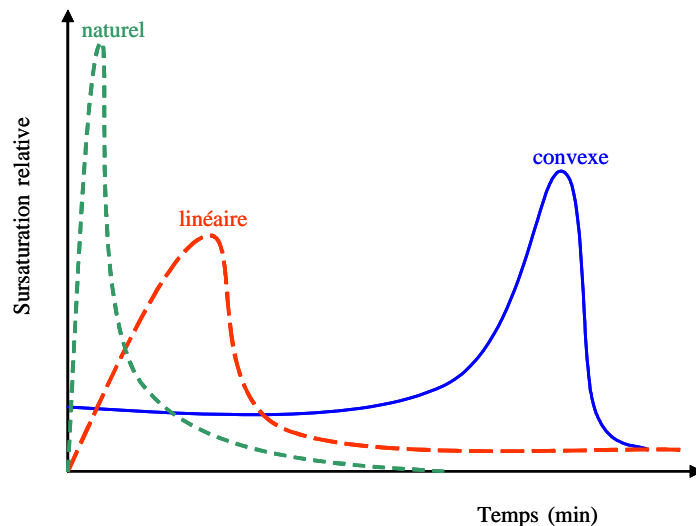
Le contrôle de la sursaturation dans le réacteur joue un rôle majeur dans la bonne conduite du procédé de cristallisation. La maîtrise de la cinétique de croissance et donc la distribution de la taille des cristaux est possible en contrôlant le niveau de la sursaturation qui permet d'éviter des phénomènes parasites comme la nucléation hétérogène, la nucléation secondaire et l'agglomération. Pour contrôler la sursaturation, il faut contrôler son mode de génération et son intensité. Par exemple, si la cristallisation se fait par ajout d'anti-solvant, il faut contrôler le débit d'anti-solvant. Si elle se fait par refroidissement, il faut contrôler le profil de refroidissement.

##### 3.6.1.1 Profils de refroidissement

On distingue quatre modes de refroidissement : naturel, linéaire, convexe et alterné (Figure 60). Les évolutions de la température et de la sursaturation relative en fonction du temps pour ces quatre profils de refroidissement sont présentées dans les figures 60 et 61.



**Figure 60.** Différents modes de refroidissement



**Figure 61.** Profils de sursaturation correspondants aux différents profils de refroidissement

### **Profil naturel**

La chute de la température du milieu en fonction du temps est exponentielle en début du refroidissement, ce qui va générer une sursaturation importante au début de l'opération. Cela va provoquer une nucléation massive qui est souvent accompagnée d'une nucléation hétérogène, sur les parois du réacteur ou au niveau de l'agitateur ce qui pénalise l'efficacité du système [Tavare 1995].

### **Profil linéaire**

Dans ce cas, la vitesse de refroidissement est constante et la sursaturation limite est atteinte très vite. Ce qui donne lieu à la nucléation massive des cristaux de faibles tailles et de qualité médiocre. L'avantage de ce mode de refroidissement, c'est la possibilité de son contrôle en imposant une vitesse de refroidissement adéquate [Tavare 1995].

### **Profil convexe**

Au début du processus d'une cristallisation amorcée, les amorceurs ont de faibles tailles et donc une faible surface d'accueil, ainsi le flux du soluté transféré vers les surfaces cristallines est faible et la désursaturation est lente. Petit à petit, les semences grossissent, leur surface d'accueil devient de plus en plus importante, le flux du soluté transféré vers les surfaces cristallines croît, et donc la vitesse de désursaturation devient de plus en plus importante. Dans l'objectif d'obtenir une bonne distribution de tailles des cristaux, toute la sursaturation doit être consommée par la croissance cristalline, et pour cela il faut réaliser un refroidissement lent puis de plus en plus rapide au cours de la cristallisation, et ceci va donner

lieu à un profil de refroidissement convexe [Jones 1974]. L'établissement du profil de refroidissement convexe se fait via des bilans matières et des hypothèses simplificatrices qui seront évoquées par la suite.

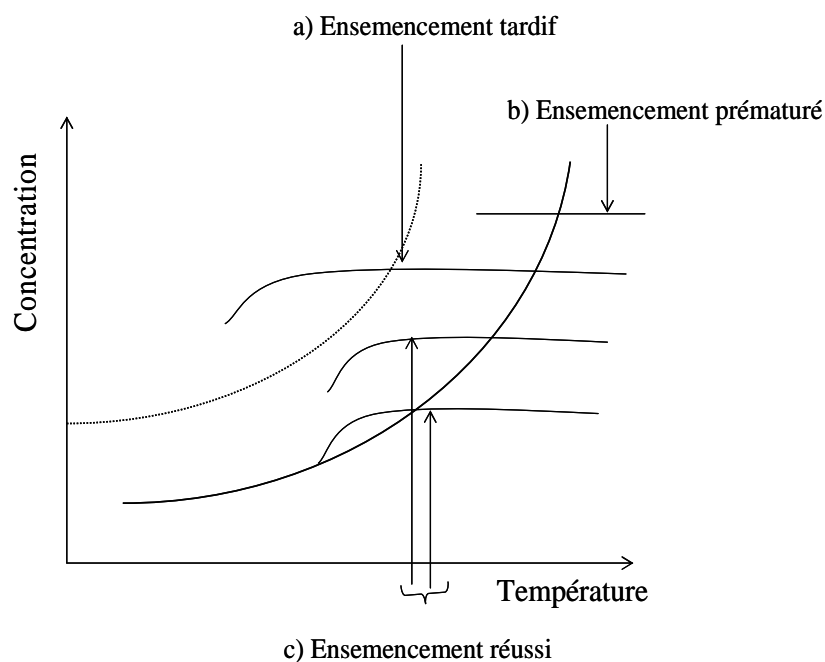
### Profil alterné

Ce profil permet de mieux contrôler la distribution de tailles des cristaux via des périodes de refroidissement favorisant la croissance cristalline et des périodes de chauffage permettant la dissolution des fins cristaux et la limitation de la nucléation [Moscosa 2000].

Le profil de refroidissement convexe a été retenu pour la suite de l'étude. Pour la bonne mise en place de ce profil, il est nécessaire de réaliser un amorçage dans de bonnes conditions.

#### 3.6.1.2 Amorçage

L'introduction d'amorces doit se faire quand le milieu est dans la zone métastable afin d'éviter la nucléation [Boistelle 1994]. La figure 62 présente différents modes d'amorçage.



**Figure 62.** Les différents modes d'ensemencement [Tavare 1995]

Un amorçage tardif ne permet pas d'éviter la nucléation. Un amorçage prématuré est accompagné d'une dissolution des amorces. Un amorçage réussi permet d'éviter la nucléation et de favoriser la croissance.

Le choix des conditions d'amorçage et de refroidissement permet le contrôle de la cristallisation et l'obtention de la distribution granulométriques désirée. Dans le paragraphe suivant sont présentés les équations et les bilans à mettre en place afin de déterminer la masse et la taille d'amorces, ainsi que le profil de refroidissement convexe à établir pour obtenir des cristaux de tailles et de quantités désirées.

### 3.6.1.3 Bilans pour la mise en place d'un profil de refroidissement convexe

On néglige les phénomènes de nucléation et on suppose qu'il n'y a que de la croissance, et l'équation liant les différents paramètres est l'équation 94 [Boistelle 1994].

$$\frac{m_f}{m_s} = \left( \frac{L_f}{L_s} \right)^3 \quad \text{Eq 94}$$

$m_f$  : masse finale cristallisée (g)

$m_s$  : masse des amorces (g)

$L_f$  : taille finale des cristaux (m)

$L_s$  : taille finale des amorces (m)

Pour déterminer le profil de refroidissement on utilise le modèle de Nvylyt-Mullin qui est établi à partir du bilan matière sur le soluté qui peut s'écrire selon l'équation 95 [Mullin 1971].

$$\frac{W}{100} (C_0 - C) = m - m_s \quad \text{Eq 95}$$

$C$  : concentration de la solution à l'instant  $t$  (g de soluté/ 100 g de solvant)

$C_0$  : concentration initiale (g de soluté/ 100 g de solvant)

$W$  : masse totale du solvant (g)

$m$  : masse des cristaux à l'instant  $t$  (g)

$m_s$  : masse des amorces (g)

La masse des cristaux  $m$  et la masse des semences  $m_s$  peuvent s'exprimer sous la forme des équations 96 et 97.

$$m = N_c \rho_s \alpha L^3 \quad \text{Eq 96}$$

$$m_s = N_s \rho_s \alpha L_s^3 \quad \text{Eq 97}$$

$N_C$  : nombre totale des cristaux

$N_S$  : nombre totale des cristaux d'amorces

$\rho_s$  : masse volumique du soluté ( $\text{kg.m}^{-3}$ )

$\alpha$  : facteur de forme volumique

En négligeant les phénomènes de nucléation et en supposant qu'il n'y a que de la croissance dans le réacteur, le nombre final des cristaux sera égal au nombre initial ( $N=N_s$ ). En utilisant les deux équations présentées, on peut écrire l'équation 98.

$$m - m_s = N_C \alpha \rho_s (L^3 - L_s^3) \quad \text{Eq 98}$$

Ce qui permet d'écrire l'équation 99.

$$\frac{W}{100} (C - C_0) = N_C \alpha \rho_s (L^3 - L_s^3) \quad \text{Eq 99}$$

Si on suppose que la vitesse d'augmentation de la taille des cristaux par rapport au temps est linéaire on peut écrire l'équation 100 [Mullin 1971].

$$L = L_s + Gt \quad \text{Eq 100}$$

$G$  : vitesse de croissance ( $\text{m.s}^{-1}$ )

$t$  : temps (s)

En utilisant les deux équations présentées, on peut calculer la ligne d'opération du réacteur discontinu (Equation 101).

$$C = C_0 - \frac{100m_s}{W} \left[ \left( \frac{L_s + Gt}{L_s} \right)^3 - 1 \right] \quad \text{Eq 101}$$

Quand la sursaturation est faible, la concentration de la solution est proche de la solubilité, ce qui permet de remplacer  $C$  par  $C^*$ . On écrit l'équation du profil de température sous la forme suivante :

$$C^*(T) = C_0 - \frac{100m_s}{W} \left[ \left( \frac{L_s + Gt}{L_s} \right)^3 - 1 \right] \quad \text{Eq 102}$$

### 3.6.2 Partie expérimentale

#### 3.6.2.1 Objectifs

L'objectif de cette partie est de comparer la distribution granulométrique obtenue en appliquant un profil convexe sur une solution saturée dans l'eau et dans un solvant hydro-

éthanolique (90/10). La concentration initiale de glycine Fagron est la même pour les deux solvants testés, la masse et la taille des semences introduites dans les deux cas sont identiques, la masse finale théoriquement cristallisée, la vitesse de croissance théorique et la taille finale théorique obtenue sont les mêmes. De cette façon, l'influence du profil de refroidissement en fonction de la nature du milieu sera étudiée.

### 3.6.2.2 Conditions opératoires

La cristallisation a été réalisée en utilisant le dispositif expérimental présenté au début du chapitre. La concentration initiale de la solution saturée est de 44,2 g/100 g (solvant+anti-solvant). Après avoir dissous les cristaux, on se met dans les conditions de saturation. Puis on applique le programme de refroidissement. La masse d'amorces de taille  $L_s = 0,6$  mm est introduite à 2°C en dessous de la température de saturation afin d'éviter la dissolution des amorces. La température finale de cristallisation est de telle sorte que la masse cristallisée soit de 64,5 g dans 300 g de l'eau pure ou de (eau+éthanol). Quand on atteint la température finale de cristallisation, la solution est maintenue 10 min à cette température. Ensuite, on filtre la solution et on lave les cristaux au méthanol. On sèche les cristaux récupérés 24 h à l'air libre. Ces cristaux sont ensuite tamisés afin de réaliser leur distribution granulométrique. On suppose que la taille finale à atteindre est de 1,4 mm et en utilisant des cristaux d'amorces de taille de 0,6 mm, la masse d'amorces introduite est de 5,28 g. Cette masse a été déterminée en utilisant l'équation 96.

### 3.6.2.3 Détermination du profil de refroidissement convexe

On a choisi de tester deux vitesses de croissance :  $G = 1,68 \cdot 10^{-7}$  m.s<sup>-1</sup> et  $G = 9,8 \cdot 10^{-9}$  m.s<sup>-1</sup> pour lesquelles la sursaturation relative ne dépasse pas 5% (Figure 57) afin de respecter les critères de validité du modèle de Nvylyt-Mullin.

En remplaçant les termes de l'équation 104 par leurs valeurs :  $m_s = 5,28$  g,  $L_s = 0,6$  mm,  $w = 300$  g, l'équation s'exprime en fonction de la vitesse de croissance  $G$  selon l'équation 103.

$$C^*(T) = 44,2 - \frac{100 \times 5,28}{300} \left[ \left( \frac{0,6 \cdot 10^{-3} + Gt}{0,6 \cdot 10^{-3}} \right)^3 - 1 \right] \quad \text{Eq 103}$$

En utilisant la courbe de solubilité de la glycine Fagron dans l'eau (Equation 67) ou dans un mélange eau-éthanol (90/10) (Equation 68) et en choisissant l'une des deux vitesses  $G$ , quatre profils ont été établis (Tableau 17).

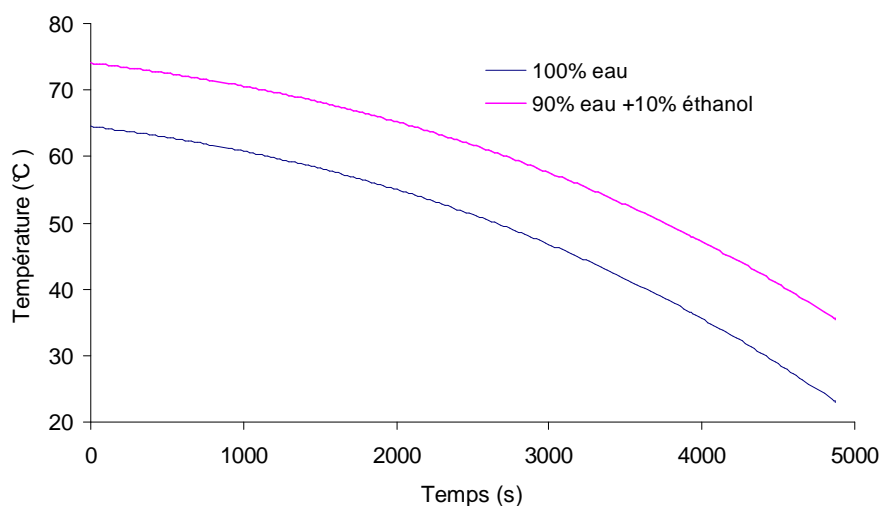


**Tableau 17.** Profils de refroidissement imposés

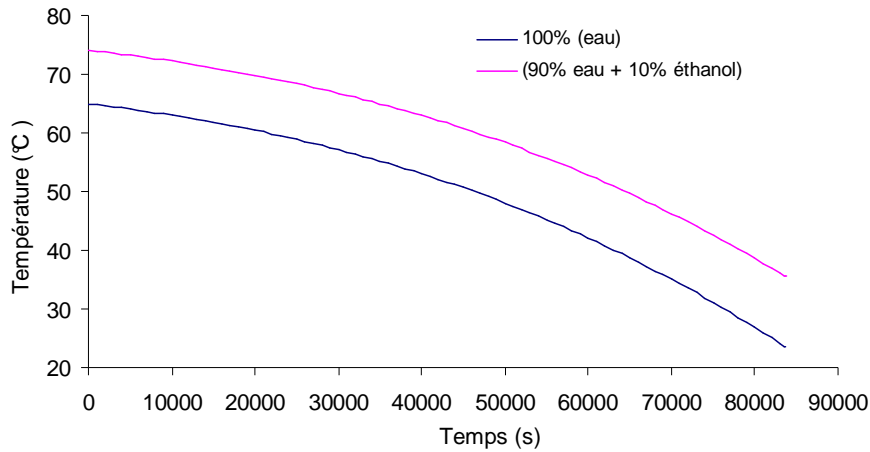
G m.s <sup>-1</sup>	milieu	profil	Durée h
1,68.10 <sup>-7</sup>	Eau	$T(t) = 64,97 - 2,85.10^{-3}t - 7,98.10^{-7}t^2 - 7,44.10^{-11}t^3$	1,36
	eau- EtOH (90/10)	$T(t) = 74,05 - 26,49.10^{-4}t - 74,18.10^{-8}t^2 - 69,23.10^{-12}t^3$	1,36
9,8.10 <sup>-9</sup>	Eau	$T(t) = 64,97 - 14,71.10^{-15}t^3 - 27,07.10^{-10}t^2 - 16,61.10^{-5}t$	23,25
	eau- EtOH (90/10)	$T(t) = 74,05 - 13,65.10^{-15}t^3 - 25,13.10^{-10}t^2 - 15,42.10^{-5}t$	23,25

La durée de cristallisation est calculée pour récupérer une masse cristallisée de 64,5 g

Les profils de refroidissement sont représentés dans les figures 63 et 64.



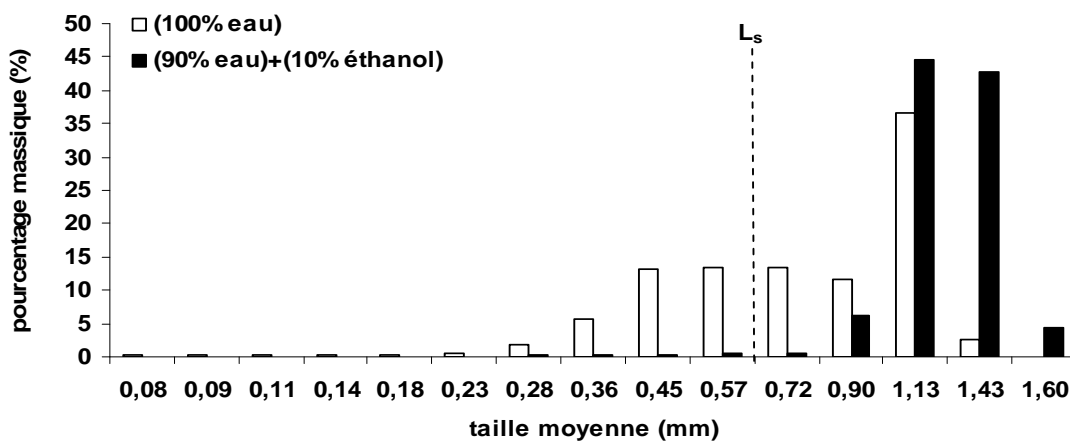
**Figure 63.** Profils de refroidissement convexe de la glycine dans l'eau et dans un mélange eau/éthanol (90/10) avec  $G = 1,68.10^{-7} \text{ m.s}^{-1}$



**Figure 64.** Profils de refroidissement convexe de la glycine dans l'eau et dans un mélange eau/éthanol (90/10) avec  $G = 9,8 \cdot 10^{-9} \text{ m.s}^{-1}$

### 3.6.2.4 Résultats

Les distributions granulométriques obtenues pour les profils de la figure 63 sont présentées sur la figure 65.



**Figure 65.** Distributions granulométriques pour les profils de refroidissement convexes ( $G=1,68 \cdot 10^{-7} \text{ m.s}^{-1}$ )

Pour la cristallisation dans l'eau, le pourcentage massique des cristaux dont la taille moyenne est supérieure à 0,6 mm est de 64%. Par ailleurs, la proportion des petites particules dont la taille est inférieure à celle des amorces est de 36%. On peut conclure que la croissance dans l'eau est accompagnée de phénomènes de nucléation et surtout de la nucléation secondaire car on n'a pas observé beaucoup d'encroûtement dans le réacteur.

Pour la cristallisation dans un mélange (90% massique eau + 10% massique éthanol), le pourcentage massique des cristaux dont la taille moyenne est supérieure à 0,6 mm est de 98%. Par ailleurs, le pourcentage massique des petites particules dont la taille est inférieure à la taille des amorces ne dépasse pas les 2%. Donc la présence d'éthanol permet de limiter les phénomènes de nucléation.

La distribution granulométrique des particules cristallisées dans l'eau montre la présence des phénomènes de nucléation. Tandis que la distribution granulométrique des particules cristallisées dans un mélange hydro-éthanolique (90/10) montre la quasi-absence de nucléation. Ceci peut être expliqué par le fait que la présence d'éthanol permet de diminuer la première étape de la nucléation secondaire surfacique par la limitation du phénomène de la formation des surfaces rugueuses (Cf § 3.1.2.2).

Pour la cristallisation dans l'eau, le pourcentage massique de l'encroûtement est de 46%. Pour la cristallisation dans un mélange eau-éthanol (90/10), le pourcentage massique de l'encroûtement est de 50%. Les deux expériences sont difficiles à analyser car la moitié de la masse récupérée est sous forme de croûtes. Ce pourcentage élevé de l'encroûtement est dû au faible niveau de sursaturation correspondant à la vitesse de croissance choisie et à la longue durée de cristallisation (23 h). Ces deux facteurs peuvent induire, de façon importante, de la nucléation primaire hétérogène qui se traduit par de l'encroûtement.

#### **4 Conclusion**

L'objectif de cette partie était d'étudier l'impact de la présence d'éthanol sur les différents grandeurs fondamentales de la cristallisation de la glycine (solubilité, sursaturation), sur la composition polymorphique obtenue en cristallisation discontinue par refroidissement, ainsi que sur les étapes majeures de la cristallisation qui sont la nucléation primaire et la croissance cristalline.

L'étude a montré qu'il y a diminution de la solubilité et rétrécissement de la largeur de la zone métastable, donc réduction de la sursaturation limite, avec l'augmentation du pourcentage massique d'éthanol dans le mélange (eau/éthanol).

L'étude de la fréquence de nucléation par la méthode de Nyvlt révèle que l'augmentation du pourcentage massique d'éthanol dans le mélange accélère la nucléation. Cette accélération peut s'expliquer par le fait que l'augmentation du pourcentage massique d'éthanol implique une baisse de la disponibilité de l'eau pour la solvataion de la glycine et donc une probabilité de collisions entre les molécules de soluté plus importante. Il faut noter que de nombreux

phénomènes de nucléation interviennent (nucléation hétérogène, attrition, croissance) en plus de la nucléation primaire homogène et que ces phénomènes ne sont pas pris en compte par le modèle de Nvylyt. Les modèles permettent néanmoins de donner, en première approche, une description de la nucléation.

Le changement de la sursaturation générée pour cette étude dans un milieu eau-éthanol n'a pas permis de cristalliser la forme stable  $\gamma$ . La loi d'Ostwald régit l'opération : la forme métastable  $\alpha$  cristallise.

L'augmentation du pourcentage massique d'éthanol entraîne également une diminution de la vitesse de croissance cristalline. L'étude de la diffusion, qui est la première étape du processus de croissance, montre que cette étape est favorisée car plus il y a d'éthanol, plus la température du milieu de croissance est augmentée et plus sa viscosité diminue. Ceci permet de conclure que la deuxième étape du processus (intégration au réseau cristallin) est ralentie et qu'elle est l'étape limitante. Si l'intégration est ralentie, alors une inhibition de l'adsorption des molécules de glycine sur les surfaces cristallines a lieu car il y a diminution des dislocations nécessaires à l'intégration. Donc, on peut supposer que la présence d'éthanol est responsable de cette diminution de dislocations et donc responsable de la diminution de la rugosité cristalline.

La distribution de taille de cristaux obtenue suite à l'application d'un profil de refroidissement convexe à une solution saturée en glycine dans un mélange hydro-éthanolique (90/10) montre la quasi-absence de nucléation. Cette distribution de taille des cristaux est meilleure que celle obtenue à partir d'une solution saturée dans l'eau. On peut supposer que la présence d'éthanol influence la nucléation secondaire surfacique en limitant la formation des surfaces rugueuses. Mais ce résultat n'a été valable que pour une vitesse de croissance théorique relativement élevée. L'étude des distributions de taille des cristaux obtenues dans le cas d'une faible vitesse de croissance théorique reste difficile car la moitié de la masse des cristaux récupérée est sous forme de croûtes.



## **Chapitre 3**

### ***Cristallisation de la glycine en mode semi-continu isotherme par ajout d'anti- solvant***



## 1 Introduction

Le chapitre précédent a présenté l'effet de la présence et de la quantité d'éthanol sur les grandeurs fondamentales de la cristallisation (solubilité, sursaturation limite), sur le polymorphisme et sur les différentes étapes (nucléation, croissance cristalline) de la cristallisation discontinue par refroidissement de la glycine. La sursaturation peut être créée par diminution de la température ou par ajout d'un anti-solvant à différents débits. Cette technique s'appelle **la cristallisation semi-continue isotherme par ajout d'anti-solvant**. Elle est souvent utilisée dans le cas où la solubilité du soluté varie peu ou pas en fonction de la température, pour la cristallisation de certaines molécules instables à hautes températures ou encore pour la réduction des dépenses énergétiques liées au refroidissement [Grady 2007]. L'intérêt de cette nouvelle étude est la possibilité d'imposer un nouveau mode de sursaturation avec une intensité qui varie selon le débit. Cette technique qui offre de nombreux avantages apporte une difficulté majeure qui est une composition de solvant en évolution constante par rapport à l'ajout d'anti-solvant dans le milieu. Ceci implique une modification continue de plusieurs caractéristiques (la tension interfaciale soluté-solvant  $\gamma_{SL}$ , l'enthalpie de dissolution  $\Delta H_{dis}$ ...) tout au long de l'opération. Ces caractéristiques affectent directement les différentes étapes de la cristallisation (nucléation, croissance cristalline) ou encore les mécanismes en fin de cristallisation. Elles peuvent également affecter la nature et la composition polymorphique obtenue.

Ce dernier chapitre débute par une présentation de la technique et de ses paramètres fondamentaux. Une synthèse bibliographique sur différents travaux de la littérature est réalisée afin d'assurer une mise en place satisfaisante du procédé. Enfin, pour déterminer la cinétique de nucléation, le modèle de Nvylyt adapté à ce mode de cristallisation est décrit.

Dans la partie expérimentale, plusieurs travaux sont menés : l'étude de la solubilité en fonction de la concentration d'éthanol pour deux températures, l'étude de l'effet du débit d'éthanol sur la largeur de la zone métastable, la détermination des cinétiques de nucléation et enfin l'étude de l'influence du débit d'anti-solvant sur le polymorphisme de la glycine.



## 2 Cristallisation semi-continue isotherme par ajout d'anti-solvant

### 2.1 Définition

La génération de la sursaturation ne se faisant pas par refroidissement mais par ajout d'anti-solvant, la largeur de la zone métastable n'est pas définie par une différence de températures mais par une différence entre la concentration de l'anti-solvant à la nucléation et sa concentration à saturation. La largeur de la zone métastable est donnée par l'équation 104 [Kubota<sup>B</sup> 2008].

$$|\Delta A_{\max}| = A_{\text{nuc}} - A^* \quad \text{Eq 104}$$

$A_{\text{nuc}}$  : concentration en anti-solvant à la nucléation (g anti-solvant.g<sup>-1</sup> solvant)

$A^*$  : concentration en anti-solvant à saturation (g anti-solvant.g<sup>-1</sup> solvant)

Quand un anti-solvant est ajouté à une solution saturée, deux effets sont provoqués : d'une part, un abaissement de la solubilité du milieu car l'augmentation du pourcentage d'anti-solvant dans le mélange (solvant/anti-solvant) cause une diminution de la solubilité du soluté comme ce qui a été vu dans le chapitre précédent et, d'autre part, une dilution du soluté dans le mélange (solvant/anti-solvant).

Pour la cristallisation discontinue par refroidissement, la concentration du soluté ne change pas avant l'atteinte de la limite de la zone métastable : la seule variable à considérer est la température. Pour la cristallisation semi-continue isotherme, le point de solubilité change de position au cours de l'ajout d'anti-solvant et la concentration du soluté dans le milieu diminue, avant l'atteinte de la limite de la zone métastable. Deux variables doivent donc être considérées : la solubilité du soluté et sa concentration lors de l'ajout.

Afin de réduire le nombre de variables à une seule, la concentration du soluté/solvant est définie comme étant la masse du soluté sur la masse du solvant et non la masse du mélange (solvant/anti-solvant). Ainsi, cette concentration reste constante jusqu'à la cristallisation [Kubota<sup>B</sup> 2008]. Une seule variable est considérée, il s'agit de la solubilité du soluté en fonction de la concentration d'anti-solvant dans le solvant, définie dans l'équation 105 [Kubota<sup>B</sup> 2008] :

$$C^* = \alpha A + C_0 \quad \text{Eq 105}$$

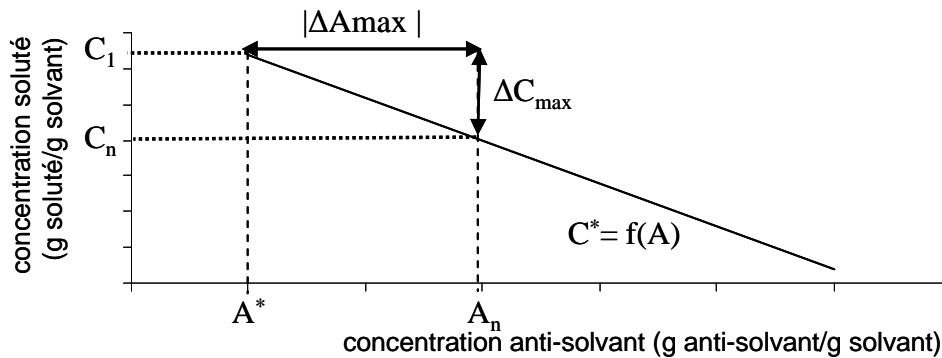
$C^*$  : solubilité (g soluté.g<sup>-1</sup> solvant)

$\alpha$  : coefficient directeur (g solvant.g<sup>-1</sup> anti-solvant)

$A$  : concentration anti-solvant (g anti-solvant.g<sup>-1</sup> solvant)

$C_0$  : concentration du soluté à saturation dans une solution exempt d'anti-solvant (g soluté.g<sup>-1</sup> solvant)

Une représentation graphique de la courbe de solubilité et de la largeur de la zone métastable pour une concentration donnée en soluté est donnée dans la figure 66.



**Figure 66.** Solubilité, largeur de la zone métastable et sursaturation limite pour une cristallisation semi-continue isotherme par ajout d'anti-solvant

A : concentration d'anti-solvant (g anti-solvant.g<sup>-1</sup> solvant) ;  $C_1$  : concentration du soluté (g soluté. g<sup>-1</sup> solvant) à l'instant initial avant l'ajout d'anti-solvant

## 2.2 Importance du débit d'anti-solvant

L'ajout d'anti-solvant modifie continuellement le milieu en fonction du débit. La composition du mélange et ses caractéristiques telles que la solubilité, l'enthalpie de dissolution, la tension interfaciale (soluté/ solvant) évoluent donc en conséquence.

Plusieurs travaux ont été menés sur l'étude de l'influence du débit d'anti-solvant sur différentes grandeurs fondamentales de la cristallisation et sur la nature des formes polymorphiques obtenues. L'étude sur la cristallisation semi-continue isotherme de l'acide benzoïque dans l'éthanol en utilisant l'eau comme anti-solvant a montré que l'augmentation du débit d'ajout de l'eau induit un élargissement de la zone métastable [Grady 2007]. Une étude sur la cristallisation semi-continue isotherme d'un dérivé thiazolique dans le méthanol en utilisant l'eau comme anti-solvant a montré que, selon le débit d'anti-solvant, il est possible de former un seul pseudo-polymorphe ou de faire coexister les deux pseudo-polymorphes [Kitamura 2003].

D'autres études ont été menées sur l'effet de ce type de cristallisation sur la croissance cristalline. Par exemple, la cristallisation semi-continue de la vitamine C dans l'eau en utilisant différents alcools comme anti-solvants a révélé que l'ajout d'alcool à faible débit

accélère l'étape de diffusion et l'ajout à débit plus important accélère l'intégration au réseau cristallin [Knox 2009]. Des travaux concernant la morphologie des cristaux où la cristallisation semi-continue isotherme de la benzophénone dans le méthanol en utilisant l'eau comme anti-solvant a révélé que l'ajout de l'eau à débit important provoque la formation des cristaux de faibles tailles (250  $\mu\text{m}$ ) et de forme aiguille. Alors que pour de faibles débits les cristaux obtenus ont des formes de prismes de tailles plus importantes (550  $\mu\text{m}$ ) [Borissova 2004]. Ce type de procédé peut également jouer un rôle sur le degré d'agglomération [Yu 2005]. La cristallisation du paracétamol en utilisant l'eau comme anti-solvant a montré que les cristaux obtenus pour un débit élevé ont un degré d'agglomération cinq fois plus important que ceux obtenus à faible débit car ce débit, selon sa valeur, peut donner lieu à la formation de cristaux de faibles tailles qui s'agglomèrent facilement.

Par ailleurs, il faut noter que, lorsque la concentration du soluté est inférieure de la concentration à saturation dans l'anti-solvant pur, l'ajout de ce dernier ne provoque pas la sursaturation mais simplement la dilution.

### **2.3 Conditions opératoires optimales**

Plusieurs paramètres opératoires sont primordiaux au bon déroulement de la cristallisation semi-continue isotherme par ajout d'anti-solvant. Il s'agit du point d'alimentation, de la vitesse d'agitation et de la température de l'anti-solvant.

#### **Point d'alimentation**

Plusieurs études ont été menées sur l'importance du point d'alimentation de l'anti-solvant. Il a été remarqué qu'une immersion du tuyau d'alimentation dans le milieu réactionnel provoque une nucléation primaire hétérogène au niveau des parois. C'est le cas de la cristallisation d'un dérivé thiazolique dans le méthanol en utilisant l'eau comme anti-solvant où l'immersion du tuyau dans le milieu cause une formation de cristaux collés sur la paroi du tuyau [Kitamura 2003].

Une alimentation excentrée par rapport à l'agitateur provoque une sursaturation locale élevée en dessous du point d'alimentation et une nucléation précoce même si la concentration moyenne dans le réacteur est inférieure à celle de la saturation [Grady 2007]. Afin d'éviter la nucléation hétérogène au niveau du tuyau d'alimentation et d'assurer un bon mélange entre le solvant et l'anti-solvant, la meilleure position est au dessus du milieu réactionnel proche de l'agitateur.

### Vitesse d'agitation

Des études ont été menées sur l'importance de la vitesse d'agitation concernant ce type de cristallisation. Il a été montré qu'une agitation insuffisamment efficace peut provoquer une mauvaise dispersion de l'anti-solvant entraînant alors des sursaturations locales élevées et donc une nucléation précoce [Grady 2007].

### Température de l'anti-solvant

Il est nécessaire que la température de l'anti-solvant soit la même que celle du milieu réactionnel d'où la nécessité de thermostatier le réservoir de l'anti-solvant.

## 2.4 Modèle de Nvylyt pour une cristallisation semi continue-isotherme par ajout d'anti-solvant

Le modèle de Nvylyt pour une cristallisation discontinue par refroidissement a été présenté dans le chapitre précédent, il existe dans la littérature un modèle de Nvylyt adapté à une cristallisation semi continue isotherme [Grady 2007]. Durant l'ajout d'anti-solvant, la vitesse de sursaturation peut être exprimée en fonction du débit spécifique d'anti-solvant par l'équation 106 :

$$\frac{d\Delta C}{dt} = r \left| \frac{dC^*}{dA} \right| \quad \text{Eq 106}$$

Le débit spécifique d'anti-solvant  $r$  ( $\text{g anti-solvant.g}^{-1} \text{ solvant.s}^{-1}$ ) est exprimé par l'équation 107.

$$r = \frac{Q_{AS} \times \rho_{AS} \times X}{m_{\text{solvant}} \times 60} \quad \text{Eq 107}$$

$\Delta C$  : sursaturation absolue ( $\text{g soluté.g}^{-1} \text{ solvant}$ )

$C^*$  : concentration à saturation ( $\text{g soluté.g}^{-1} \text{ solvant}$ )

$A$  : concentration en anti-solvant ( $\text{g anti-solvant.g}^{-1} \text{ solvant}$ )

$Q_{AS}$  : débit volumique ( $\text{mL anti-solvant.min}^{-1}$ )

$\rho_{AS}$  : masse volumique de l'anti-solvant ( $\text{g.mL}^{-1}$ )

$X$  : degré de pureté de l'anti-solvant

$m_{\text{solvant}}$  : masse du solvant (g)

La sursaturation limite est liée à la largeur de la zone métastable par l'équation 108.

$$\Delta C_{\max} = |\Delta A_{\max}| \times \left| \frac{dC^*}{dA} \right| \quad \text{Eq 108}$$

La fréquence de nucléation est exprimée par le modèle de Nvylyt par l'équation 109.

$$\frac{dM}{dt} = K_n \Delta C^n \quad \text{Eq 109}$$

M : masse de nucléis formés (g nucléi.g<sup>-1</sup> solvant)

K<sub>n</sub> : constante cinétique (g<sup>n-1</sup> solvant.g<sup>1-n</sup> soluté.s<sup>-1</sup>)

n : ordre de nucléation

On suppose qu'au moment de la nucléation, il y a égalité entre la vitesse de génération de la sursaturation et celle de la formation des nouveaux cristaux. En combinant les équations 106, 108 et 109, on peut en déduire que :

$$\ln r = (n-1) \ln \left( \left| \frac{dC^*}{dA} \right| \right) + \ln K_n + n \ln |\Delta A_{\max}| \quad \text{Eq 110}$$

Afin de calculer la constante cinétique K<sub>n</sub> et l'ordre de nucléation n pour une température T, il est nécessaire de déterminer, d'une part, la variation de la concentration à saturation (g soluté.g<sup>-1</sup> solvant) en fonction de la concentration d'anti-solvant (g anti-solvant.g<sup>-1</sup> solvant), et d'autre part, les largeurs de la zone métastable (g anti-solvant.g<sup>-1</sup> solvant) pour différents débits spécifiques d'anti-solvants (g anti-solvant.g<sup>-1</sup> solvant.s<sup>-1</sup>).

## 2.5 Conclusion

L'étude de la cristallisation semi-continue isotherme par ajout d'anti-solvant nécessite la détermination de la courbe de solubilité (g soluté.g<sup>-1</sup> solvant) en fonction de la concentration en anti-solvant (g anti-solvant.g<sup>-1</sup> solvant) pour une température T donnée. En outre, la largeur de la zone métastable est la différence entre la concentration en anti-solvant à la nucléation et sa concentration à saturation (g anti-solvant.g<sup>-1</sup> solvant).

Le débit d'anti-solvant est le facteur clé de la cristallisation semi-continue isotherme car la variation des caractéristiques du mélange (solvant/anti-solvant) et l'évolution de la sursaturation en fonction du temps dépend de ce paramètre.

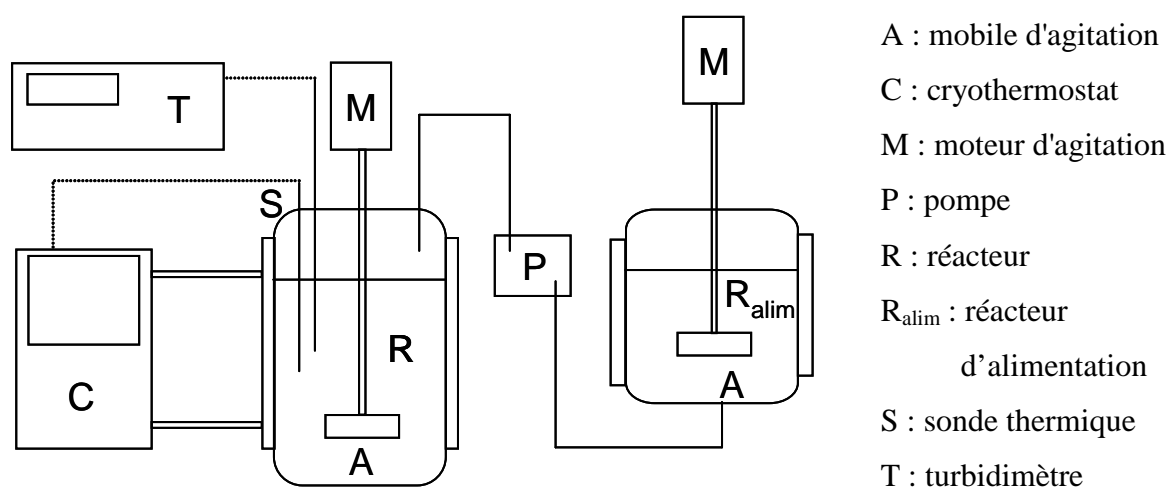
Par ailleurs, d'un point de vue expérimental, il est important de choisir la bonne position du point d'alimentation et une vitesse d'agitation suffisamment rapide et d'éviter une différence de températures trop élevée entre le milieu réactionnel et l'anti-solvant ajouté.

La variation de la largeur de la zone métastable en fonction du débit d'anti-solvant peut être exploitée pour déterminer la cinétique de la nucléation lors de ce mode de cristallisation en adaptant le modèle de Nvylyt.

### 3 Etude expérimentale de la cristallisation semi-continue isotherme de la glycine par ajout d'éthanol

#### 3.1 Description de l'installation

La cristallisation a lieu dans un réacteur en verre, double enveloppé, d'une capacité de 640 cm<sup>3</sup>. L'agitation se fait par une turbine Rushton de 3,7 cm de diamètre et la vitesse d'agitation est de 350 tr.min<sup>-1</sup>. Le maintien d'un milieu isotherme et le contrôle de la température dans le réacteur sont réalisés par un cryothermostat muni d'une sonde de température plongée dans le milieu réactionnel. L'ajout d'éthanol à différents débits est assuré par une pompe volumique qui aspire l'éthanol d'un réservoir thermostaté à la même température que celle du milieu réactionnel. Le tuyau d'alimentation de l'éthanol est placé au-dessus du milieu réactionnel et proche de l'agitateur. Le dispositif expérimental est présenté dans la figure 67.



**Figure 67.** Dispositif expérimental de la cristallisation semi-continue isotherme

### 3.2 Détermination de la solubilité en fonction de la concentration massique d'éthanol dans l'eau

Dans un premier temps, la solubilité en fonction de la concentration en anti-solvant pour deux températures, 30 et 56°C, a été étudiée. Le choix de ces deux températures a été guidé par les résultats du chapitre 2. Il est nécessaire de retenir deux conditions initiales pratiques ; la première à 30°C qui représente des conditions ambiantes et la seconde à 56°C qui permet d'avoir une concentration élevée dans le diagramme de concentration.

Les cinétiques de nucléation ont été déterminées pour deux solutions de glycine de concentration 0,26 et 0,4 g glycine.g<sup>-1</sup> eau, concentrations correspondant aux solubilités de la glycine dans l'eau pour les températures de 30 et 56°C. C'est à partir des pentes de courbes de solubilité que seront déterminés l'ordre n et la constante K de la cinétique de nucléation.

#### 3.2.1 Protocole expérimental

Pour compléter les données de solubilité de la glycine Fagron du paragraphe 3.1.2 du chapitre 2, des essais ont été effectués pour avoir les solubilités entre 0 et 15% d'éthanol dans le solvant pour deux températures.

Des mélanges de 300 g d'eau et d'éthanol sont préparés à différentes teneurs en alcool correspondant aux concentrations suivantes :

$$0,02, 0,041, 0,063, 0,087, 0,11 \text{ et } 0,15 \text{ g EtOH. g}^{-1} \text{ eau.}$$

Une masse de glycine est ajoutée à chacun de ces mélanges de telle sorte que la solution soit toujours sous-saturée à la température de 30°C. Lorsque la glycine est dissoute (turbidité relative 0%), 0,1 g de glycine est introduit dans le mélange. Après 30 minutes, si les cristaux sont dissous, l'ajout de 0,1 g de glycine est réitéré. L'opération est répétée autant de fois que nécessaire pour atteindre la saturation.

Ce protocole est reproduit à la température de 56°C.

Tous les essais ont au moins été répétés deux fois. L'erreur des mesures est de  $\pm 0,01$  g glycine. g<sup>-1</sup> eau

La solubilité de la glycine est calculée à partir de l'équation 111.

$$C^* = \frac{m_i + (n - 1) \times 0,1}{m_{\text{eau}}} \quad \text{Eq 111}$$

$C^*$  : solubilité de la glycine (g glycine. g<sup>-1</sup> eau)

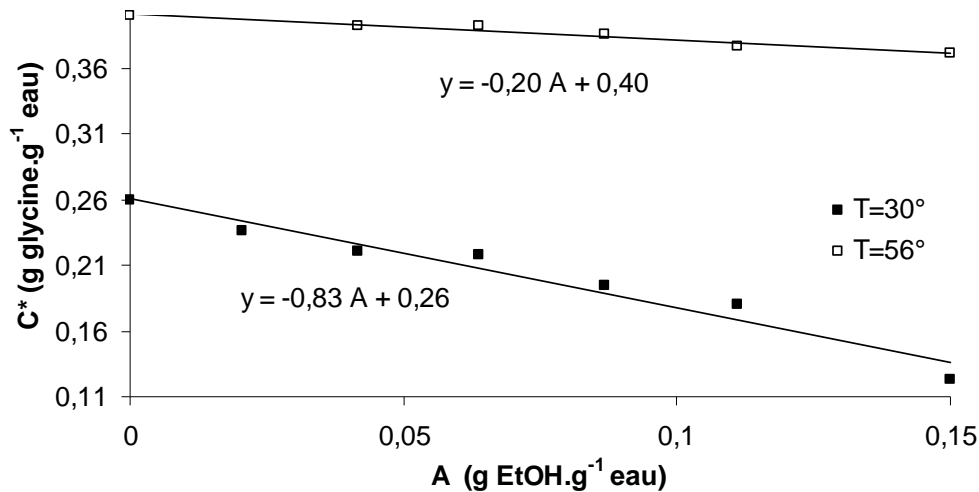
$m_i$  : masse initiale de la glycine ajoutée (g)

$m_{\text{eau}}$  : masse d'eau (g)

n : nombre d'ajout de 0,1 g de glycine

### 3.2.2 Résultats de la solubilité en fonction de la concentration d'éthanol dans l'eau

La figure 68 présente la variation de la solubilité de la glycine,  $C^*$  (g glycine.g<sup>-1</sup> eau), en fonction de la concentration en anti-solvant du milieu, A (g éthanol.g<sup>-1</sup> eau), pour les deux températures testées (30 et 56°C).



**Figure 68.** Solubilités de la glycine en fonction de la concentration de l'éthanol dans l'eau

Les expressions de la solubilité en fonction de la concentration d'éthanol dans le milieu sont données par l'équation 112 pour la température de 30°C et l'équation 113 pour 56°C.

$$C_{30^\circ\text{C}}^* = -0,83A + 0,26 \quad \text{Eq 112}$$

$$C_{56^\circ\text{C}}^* = -0,20A + 0,40 \quad \text{Eq 113}$$

La figure 68 montre que la solubilité de la glycine diminue linéairement avec l'augmentation de la concentration de l'éthanol dans l'eau. Pour la température de 30°C, la solubilité de la glycine passe de 0,26 dans l'eau à 0,12 g glycine.g<sup>-1</sup> dans une solution contenant 0,15 g éthanol.g<sup>-1</sup> eau, soit une réduction de la solubilité de 53%. Pour la température de 56°C, la solubilité diminue de 0,4 dans l'eau pure à 0,37 g glycine.g<sup>-1</sup> eau dans une solution contenant 0,15 g éthanol.g<sup>-1</sup> eau soit une réduction de la solubilité de 7%.

### 3.2.3 Discussion des résultats

La diminution de la solubilité avec l'augmentation du pourcentage d'éthanol peut être expliquée par la formation de liaisons entre l'éthanol et les molécules d'eau réduisant ainsi la quantité d'eau libre pour la solvataion de la glycine. Ces liaisons entre éthanol et eau sont



sensibles à la température. Ainsi, à 56°C, la solubilité varie peu en fonction du pourcentage d'éthanol car l'agitation thermique est suffisante pour solvater le soluté. A 30°C, la solubilité varie davantage. Cette différence s'explique par les phénomènes d'agitation thermique qui ne suffisent plus pour assurer la solvatisation.

### 3.3 Détermination de la largeur de la zone métastable

Dans le cas d'une cristallisation semi-continue isotherme par ajout d'anti-solvant, la largeur de la zone métastable n'est pas définie en termes de différence de températures mais en termes de différence de concentrations d'anti-solvant ( $\text{g anti-solvant.g}^{-1} \text{ solvant}$ ) calculées entre le début de la nucléation et la saturation (Equation 104).

La largeur de la zone métastable est déterminée par l'équation 114.

$$\Delta A^* = \frac{Q \times t_n \times \rho_{\text{EtOH}} \times X}{m_{\text{eau}}} = \frac{Q \times t_n \times 0,7488 \times 1}{300} \quad \text{Eq 114}$$

Q : débit volumique d'éthanol ( $\text{mL.min}^{-1}$ )

$t_n$  : temps d'induction (min)

$\rho_{\text{EtOH}}$  : masse volumique d'éthanol ( $0,7488 \text{ g.mL}^{-1}$ )

$m_{\text{eau}}$  : masse de l'eau (300 g)

X : taux de pureté (= 1 dans le cas de l'éthanol pur)

#### 3.3.1 Protocole expérimental

Une solution saturée de glycine de concentration  $C_i$  ( $\text{g glycine.g}^{-1} \text{ eau}$ ) est préparée à une température de saturation  $T_i$ . La masse d'eau utilisée est toujours 300 g. La solution est d'abord chauffée 5°C au dessus de la température de saturation pour avoir une dissolution rapide puis ramenée à  $T_i$ . L'éthanol est ajouté selon le débit souhaité. A l'instant où la nucléation a lieu, le turbidimètre affiche une valeur de turbidité relative de 10%, le temps est noté.

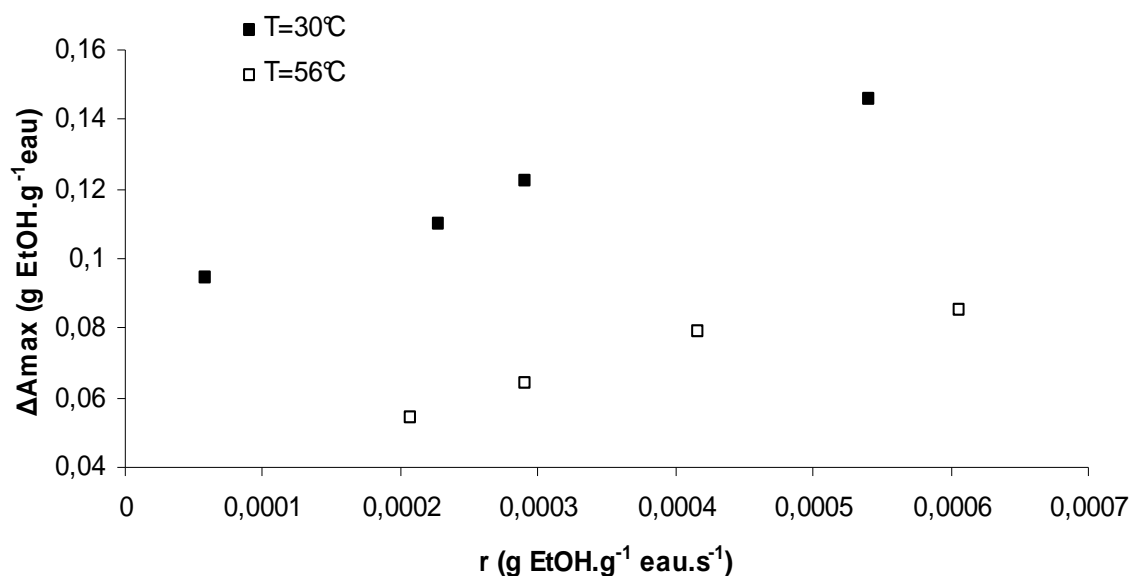
Afin de s'assurer de la répétitivité des manipulations chaque expérience est réalisée deux fois.

#### 3.3.2 Résultats

Le tableau 18 présente les largeurs de zones métastables obtenues pour les différents débits d'éthanol utilisés, pour deux conditions initiales  $C^* = 0,26 \text{ g.g}^{-1} \text{ eau}$  à la température de saturation de 30°C et  $C^* = 0,4 \text{ g.g}^{-1} \text{ eau}$  à 56°C. La largeur de la zone métastable en fonction du débit spécifique d'éthanol pour les deux températures est représentée dans la figure 69.

**Tableau 18.** Temps d'induction et largeurs de zone métastable

Température °C	Débit mL.min <sup>-1</sup>	Débit spécifique g EtOH.g <sup>-1</sup> eau.s <sup>-1</sup>	Temps d'induction min	$\Delta A_{\max}$ g EtOH.g <sup>-1</sup> eau
30	1,4	$5,82 \cdot 10^{-5}$	27	$9,4 \cdot 10^{-2}$
	5,5	$2,28 \cdot 10^{-4}$	8	$11,0 \cdot 10^{-2}$
	7	$2,91 \cdot 10^{-4}$	7	$12,2 \cdot 10^{-2}$
	13	$5,4 \cdot 10^{-4}$	4,5	$14,6 \cdot 10^{-2}$
56	5	$2,08 \cdot 10^{-4}$	4,3	$5,4 \cdot 10^{-2}$
	7	$2,91 \cdot 10^{-4}$	3,6	$6,4 \cdot 10^{-2}$
	10	$4,16 \cdot 10^{-4}$	3,1	$7,9 \cdot 10^{-2}$
	14,6	$6,07 \cdot 10^{-4}$	2,3	$8,5 \cdot 10^{-2}$

**Figure 69.** Largeur de la zone métastable en fonction du débit spécifique d'éthanol pour T=30°C ( $C_1=0,26$  g glycine.g<sup>-1</sup> eau) et T= 56°C ( $C_1=0,4$  g glycine/g eau)

L'augmentation du débit spécifique d'éthanol provoque un élargissement de la zone métastable pour les deux températures. La largeur de la zone métastable est plus importante à 30°C qu'à 56°C.

### 3.3.3 Discussion des résultats

Quand le débit d'anti-solvant est élevé, la vitesse de génération de la sursaturation est importante. Dans ces conditions opératoires, les facteurs cinétiques gouvernent le processus

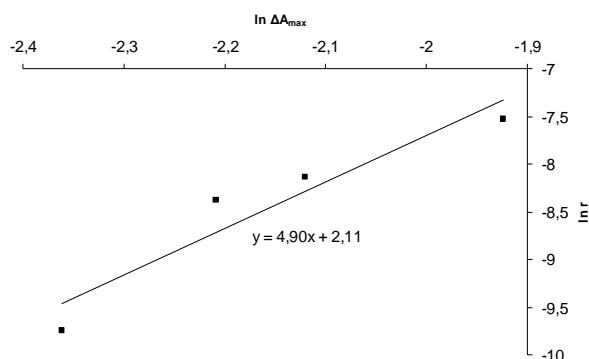
entraînant une zone métastable limite importante. Inversement, pour des débits faibles, la zone est plus étroite. Ces effets sur la largeur de la zone métastable en fonction du niveau de sursaturation sont attendus et totalement équivalents à ceux produits par un refroidissement plus ou moins rapide où une concurrence entre les facteurs cinétiques et les facteurs thermodynamiques a lieu.

La sursaturation limite est plus importante à faible température (30°C) qu'à température plus élevée (56°C). Ceci peut s'expliquer par la diminution de la concentration de la solution à 30°C. La nucléation est, en effet, défavorisée lorsque la probabilité de rencontre des molécules est faible, c'est-à-dire lorsque la solubilité est faible.

### 3.4 Détermination de la fréquence de nucléation en fonction du débit spécifique d'éthanol

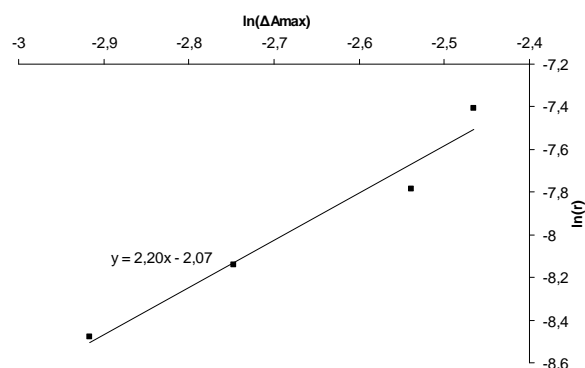
#### 3.4.1 Application du modèle de Nvylt

La linéarisation de la variation du débit spécifique en fonction de la largeur de la zone métastable permet de déterminer la cinétique de nucléation pour les deux températures. Les figures 70 et 71 montrent l'application de la linéarisation à 30 et 56°C.



**Figure 70.** Linéarisation de la variation du débit en fonction de la largeur de la zone métastable

T=30°C ( $C_1 = 0,26 \text{ g glycine.g}^{-1} \text{ eau}$ )



**Figure 71.** Linéarisation de la variation du débit en fonction de la largeur de la zone métastable

T= 56°C ( $C_1 = 0,4 \text{ g glycine g}^{-1} \text{ eau}$ )

L'ordre de nucléation  $n$  est égal à 4,9. A partir de l'équation de la figure 70; il est possible de calculer la constante  $K_n$  en résolvant l'équation 115 :

$$2,11 = (n - 1) \ln \left( \frac{dC^*}{dA} \right) + \ln K_n \quad \text{Eq 115}$$

Sachant que la valeur de  $\frac{dC^*}{dA}$  est de -0,83 pour T=30°C (Equation 114), et connaissant la valeur de n, on déduit la valeur de  $K_n$  qui est de  $3,73 \text{ g}^{3,9} \text{ eau. g}^{-3,9} \text{ glycine.s}^{-1}$ . La fréquence de nucléation primaire J ( $\text{g nucléi.g}^{-1} \text{ eau.s}^{-1}$ ) pour T=30°C s'exprime par l'équation 116 :

$$J_{30^\circ\text{C}} = 3,73 \Delta C_{\text{max}}^{4,9} \quad \text{Eq 116}$$

A 56°C, l'ordre de nucléation n est égal à 2,2. La constante  $K_n$  se calcule à partir de l'équation de la figure 71.

$$-2,07 = (n - 1) \ln \left( \left| \frac{dC^*}{dA} \right| \right) + \ln K_n \quad \text{Eq 117}$$

Sachant que la valeur de  $\frac{dC^*}{dA}$  est de -0,2 pour T=56°C, et connaissant la valeur de n, on déduit la valeur de  $K_n$  qui est de  $0,865 \text{ g}^{1,2} \text{ eau.g}^{-1,2} \text{ glycine.s}^{-1}$ . La fréquence de nucléation primaire J ( $\text{g nucléi.g}^{-1} \text{ eau.s}^{-1}$ ) est présentée dans l'équation 118 :

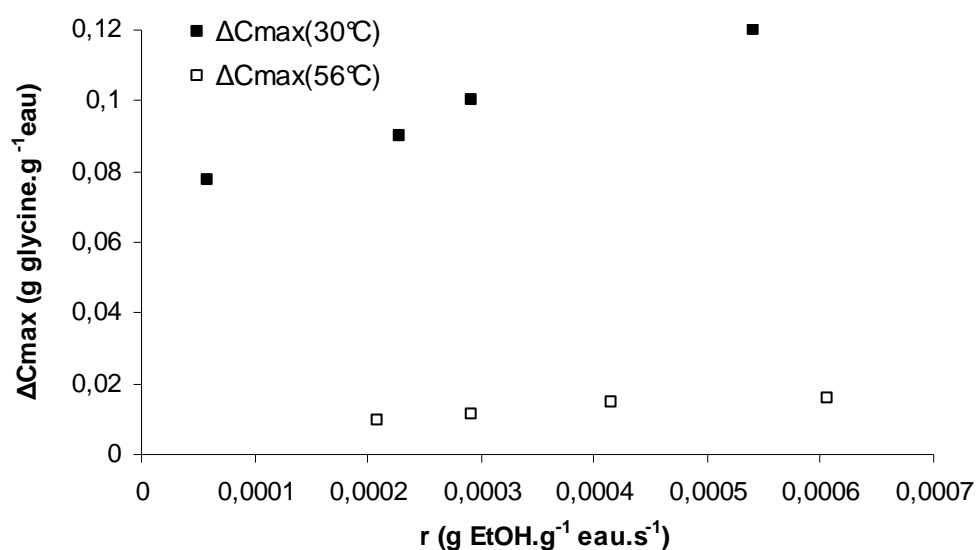
$$J_{56^\circ\text{C}} = 0,865 \Delta C_{\text{max}}^{2,2} \quad \text{Eq 118}$$

Afin de tracer les fréquences de nucléation, le tableau 19 présente les sursaturations limites calculées à partir des  $\Delta A_{\text{max}}$  du tableau 18 et les fréquences de nucléation correspondantes pour les débits utilisés et les deux températures de travail testées calculées à partir des équations 116 et 118. La figure 72 présente la sursaturation limite en fonction du débit spécifique d'éthanol.

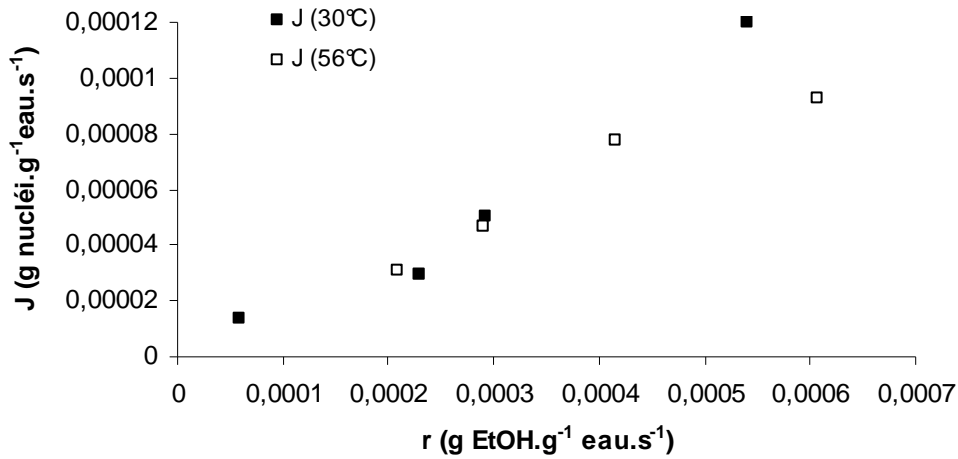
**Tableau 19.** Calcul des fréquences de nucléation

Température	Débit d'éthanol	Sursaturation max.	Fréquence de nucléation
T	r	$\Delta C_{\max}$	J
°C	g EtOH.g <sup>-1</sup> eau.s <sup>-1</sup>	g glycine.g <sup>-1</sup> eau	g nucléi.g <sup>-1</sup> eau.s <sup>-1</sup>
30	$5,82 \cdot 10^{-5}$	$77,30 \cdot 10^{-3}$	$1,4 \cdot 10^{-5}$
	$2,28 \cdot 10^{-4}$	$90,13 \cdot 10^{-3}$	$2,96 \cdot 10^{-5}$
	$2,91 \cdot 10^{-4}$	$100,47 \cdot 10^{-3}$	$5,03 \cdot 10^{-5}$
	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$120,13 \cdot 10^{-3}$	$12,03 \cdot 10^{-5}$
56	$2,08 \cdot 10^{-4}$	$9,49 \cdot 10^{-3}$	$3,07 \cdot 10^{-5}$
	$2,91 \cdot 10^{-4}$	$11,49 \cdot 10^{-3}$	$4,67 \cdot 10^{-5}$
	$4,16 \cdot 10^{-4}$	$14,47 \cdot 10^{-3}$	$7,77 \cdot 10^{-5}$
	$6,07 \cdot 10^{-4}$	$15,67 \cdot 10^{-3}$	$9,25 \cdot 10^{-5}$

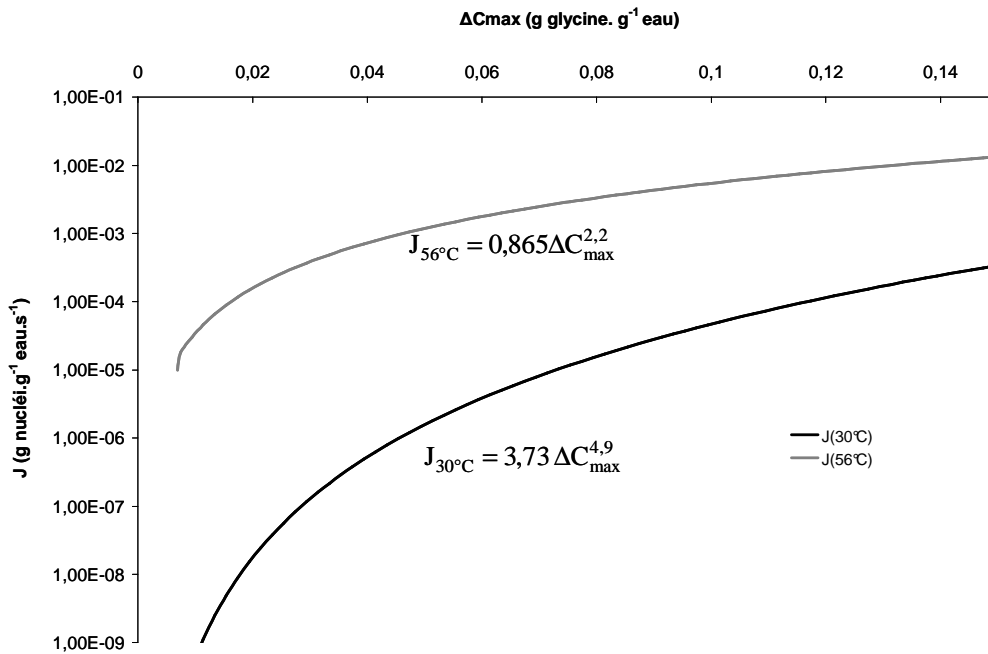
A 30°C :  $C_1 = 0,26$  g glycine.g<sup>-1</sup> eau ; à 56°C :  $C_1 = 0,4$  g glycine g<sup>-1</sup> eau.

**Figure 72.** Sursaturation limite en fonction du débit spécifique d'éthanol à 30 et 56°C

La figure 72 permet de déterminer la sursaturation limite minimale obtenue par extrapolation pour un débit d'anti-solvant nul. Pour 30°C, la sursaturation minimale est de  $7,2 \cdot 10^{-2}$  g glycine.g<sup>-1</sup> eau et pour 56°C,  $6,9 \cdot 10^{-3}$  g glycine.g<sup>-1</sup> eau. Avec ces données, les courbes des modèles de fréquence peuvent être tracées. Les figures 73 et 74 présentent la fréquence de nucléation d'une part en fonction du débit spécifique d'éthanol et d'autre part en fonction de la sursaturation limite pour deux températures.



**Figure 73.** Fréquence de nucléation en fonction du débit spécifique d'éthanol à 30 et 56°C



**Figure 74.** Fréquence de nucléation en fonction de la sursaturation limite à 30 et 56°C

L'augmentation du débit spécifique d'éthanol accélère la fréquence de nucléation en même temps qu'il augmente la sursaturation limite. La figure 73 montre que cette fréquence croît avec l'augmentation du débit d'éthanol. Cependant, il n'y a pas un effet notable des conditions du milieu (température, concentration) sur la fréquence de nucléation car, pour une même valeur du débit, les valeurs de fréquences de nucléation sont très proches pour les deux milieux. D'après la figure 74, les fréquences de nucléation à 56°C sont largement supérieures à celles obtenues à 30°C. Cependant, selon la figure 73, pour une même valeur du débit

d'éthanol, les valeurs des fréquences de nucléation sont proches pour les deux milieux (30 et 56°C).

### 3.4.2 Discussion des résultats

Cette étude montre que l'accélération de la fréquence de nucléation est due principalement à l'augmentation du niveau de sursaturation quand on augmente le débit d'éthanol. En outre, il est nécessaire d'ajouter que plusieurs caractéristiques telles que la tension interfaciale ou encore d'autres caractéristiques intrinsèques du solvant telles que la viscosité ou la force ionique de la solution dépendent du débit d'anti-solvant. Pour ces raisons, ces paramètres affectent la nucléation.

Les figures 73 et 74 sont complémentaires. Pour un débit d'éthanol imposé, c'est-à-dire une sursaturation imposée, les vitesses de nucléation seront proches (pour les deux températures). Néanmoins, ce débit d'éthanol génère une sursaturation limite qui sera différente selon le milieu. La figure 75 propose une lecture de ces informations au travers d'un exemple où pour un même débit ( $r = 2,91 \cdot 10^{-4} \text{ g EtOH} \cdot \text{g}^{-1} \text{ eau} \cdot \text{s}^{-1}$ ), les valeurs de fréquence sont équivalentes ( $5,03 \cdot 10^{-5}$  et  $4,67 \cdot 10^{-5} \text{ g nucléi} \cdot \text{g}^{-1} \text{ eau} \cdot \text{s}^{-1}$ ) et qui correspondent chacune à une sursaturation limite différente ( $\Delta C_{\text{max}} = 0.1$  et  $0.015 \text{ g glycine} \cdot \text{g}^{-1} \text{ eau}$ ).

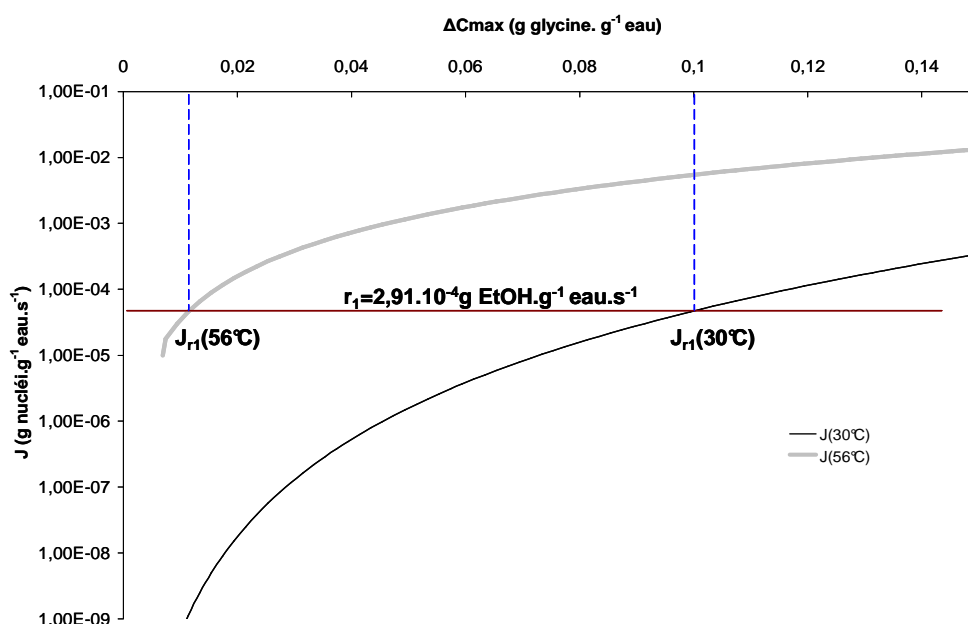


Figure 75. Fréquence de nucléation, sursaturation limite et débit

### 3.5 Etude du polymorphisme

Une étude préliminaire de l'effet du débit d'éthanol sur le polymorphisme a été réalisée pour une concentration de  $C = 0,4 \text{ g glycine.g}^{-1} \text{ eau}$ . Lorsque le débit d'éthanol augmente, le niveau de la sursaturation augmente ce qui peut avoir un effet sur la composition polymorphique de la glycine cristallisée.

#### 3.5.1 Protocole expérimental

Une solution saturée de glycine à  $0,4 \text{ g glycine.g}^{-1} \text{ eau}$  est préparée. Cette solution est exempte d'éthanol. La température de saturation dans l'eau est  $56^\circ\text{C}$ . Un volume d'éthanol de 40 mL est ajouté à un débit  $r$ . Après l'introduction totale de l'éthanol, la solution est maintenue 10 minutes à  $56^\circ\text{C}$ . Le cristalliseur est ensuite vidangé et la solution est filtrée. Les cristaux sont lavés au méthanol puis séchés. Les échantillons sont analysés par DSC et par DRX.

#### 3.5.2 Résultats

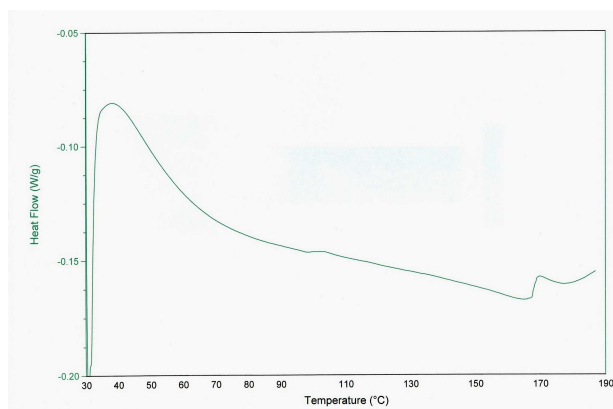
Le tableau 20 présente les compositions polymorphiques obtenues pour différents débits d'éthanol.

**Tableau 20.** Compositions polymorphique pour différents débits d'éthanol

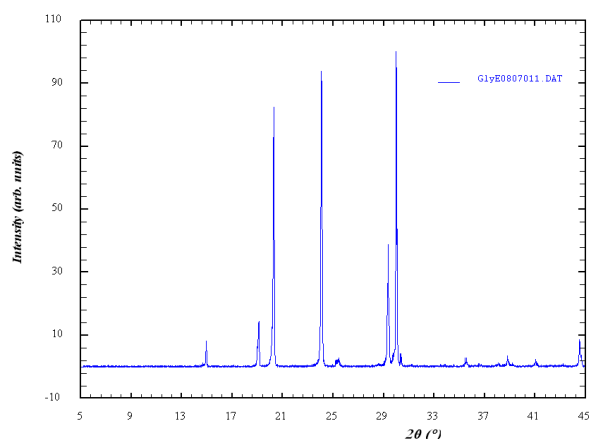
Débit d'éthanol $r$ $\text{g EtOH.g}^{-1} \text{ eau.s}^{-1}$	Composition polymorphique %
$2,49.10^{-3}$	Glycine $\alpha$ majoritaire Traces de glycine $\gamma$
$6,49.10^{-3}$	
$14,97.10^{-3}$	
$18,96.10^{-3}$	100% glycine $\alpha$
$36,94.10^{-3}$	

Les analyses DRX et DSC montrent l'absence de la forme polymorphique stable  $\gamma$  ; les cristaux obtenus se composent de 100% de la forme  $\alpha$ . Seul le cas où le débit spécifique d'éthanol est de  $2,49.10^{-3} \text{ g EtOH.g}^{-1} \text{ eau.s}^{-1}$  montre qu'il existe des traces du polymorphe  $\gamma$  à partir des spectres DSC et DRX (Figures 76 et 77).





**Figure 76.** Analyse DSC de l'échantillon  
à  $r = 2,49 \cdot 10^{-3} \text{ g EtOH} \cdot \text{g}^{-1} \text{ eau} \cdot \text{s}^{-1}$



**Figure 77.** Spectre DRX de l'échantillon  
à  $r = 2,49 \cdot 10^{-3} \text{ g EtOH} \cdot \text{g}^{-1} \text{ eau} \cdot \text{s}^{-1}$

La figure 76 montre la présence d'un pic vers  $168^\circ\text{C}$  significatif d'une transition de phase de la forme  $\gamma$  vers la forme  $\alpha$ . Ce résultat est confirmé par l'analyse DRX (Figure 77) qui montre la présence d'un petit pic vers  $25,4^\circ (2\theta)$ , valeur correspondant au pic caractéristique de  $\gamma$ .

### 3.5.3 Discussion des résultats

Pour la plupart des expériences réalisées, les cristaux obtenus se composent de 100% de la forme  $\alpha$ . Dans toutes ces expériences, la loi d'Ostwald s'applique car les facteurs cinétiques l'emportent sur les facteurs thermodynamiques et par conséquent la forme métastable cristallise en premier. Les niveaux de sursaturation provoqués par les débits d'éthanol utilisés sont donc élevés. Mais pour un faible débit d'éthanol de  $2,49 \cdot 10^{-3} \text{ g EtOH g}^{-1} \text{ eau} \cdot \text{s}^{-1}$  des traces de la forme stable  $\gamma$  ont pu être observées car ce débit a généré un niveau de sursaturation faible qui a permis la cristallisation de ces cristaux.

## 3.6 Conclusion

L'objectif de ce travail était d'étudier la cristallisation semi-continue isotherme de la glycine par ajout d'éthanol à différents débits. Il a été montré qu'un élargissement de la zone métastable a lieu quand le débit d'éthanol augmente. Ce résultat a été trouvé pour deux concentrations initiales de glycine ( $C = 0,26 \text{ g glycine} \cdot \text{g}^{-1} \text{ eau}$ ) et ( $C = 0,4 \text{ g glycine} \cdot \text{g}^{-1} \text{ eau}$ ). L'étude de la variation de la fréquence de nucléation en fonction du débit d'éthanol pour ces deux concentrations a montré que cette fréquence croît quand le débit d'éthanol augmente. Cette augmentation de la fréquence de nucléation est due principalement à l'augmentation du niveau de sursaturation quand on augmente le débit d'éthanol. Le niveau de la sursaturation

dans le réacteur dépend du débit d'éthanol qui peut affecter le polymorphisme. Cette étude a montré la possibilité de cristalliser des traces de  $\gamma$  en imposant un faible niveau de sursaturation se traduisant par un ajout d'éthanol à faible débit.

Les propriétés du milieu étant modifiées avec l'ajout de l'anti-solvant, leurs études en fonction du débit d'éthanol est une perspective qui pourrait compléter la compréhension des phénomènes de nucléation. L'effet du débit d'éthanol ne joue pas seulement un rôle sur la nucléation d'où l'importance d'étudier cet effet sur la croissance cristalline, ainsi que sur les mécanismes de fin de cristallisation.



## **Conclusion générale**



La cristallisation de la glycine est un axe de recherche du laboratoire Génie des Procédés pour l'Environnement, l'Energie et la Santé (LGP2ES) du Conservatoire National des Arts et Métiers depuis 1984. Le choix de cette molécule est dû à son intérêt majeur dans plusieurs domaines et notamment le domaine pharmaceutique. Cette molécule est en effet un des principes actifs utilisés dans de nombreux médicaments : thérapeutique antalgique, réanimation, anesthésie. La plupart des travaux précédemment effectués au laboratoire consistaient à étudier et à optimiser la cristallisation de cet acide aminé dans l'eau pure.

Des études récentes ont montré que l'ajout d'un anti-solvant influençait fortement les grandeurs fondamentales de la cristallisation (saturation et sursaturation limites), les différents mécanismes (nucléation, croissance, ...) ainsi que la nature du polymorphe cristallisé. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à l'étude de l'effet de la modification du solvant par ajout d'un anti-solvant sur la maîtrise et le contrôle de la cristallisation de la glycine.

Nous avons fait cette étude sur deux types de procédés : cristallisation discontinue de la glycine dans différents mélanges eau/éthanol en réalisant la sursaturation par refroidissement et cristallisation semi-continue isotherme de la glycine en provoquant la sursaturation par ajout d'éthanol.

Lors de la cristallisation discontinue, les effets de la quantité d'éthanol sur la solubilité de la glycine, la largeur de la zone métastable, la nucléation primaire, le polymorphisme, la croissance et la nucléation secondaire ont été étudiés.

On a montré dans un premier temps qu'il y a diminution de la solubilité de la glycine avec l'augmentation du pourcentage massique de l'alcool dans le mélange eau/éthanol, et que la teneur initiale de la glycine  $\alpha$  ou  $\gamma$  joue un rôle sur la courbe de solubilité (la forme  $\gamma$  est plus soluble dans l'éthanol que la forme  $\alpha$ ). On peut penser que plus il y a d'éthanol plus ses molécules se lient avec celles de l'eau réduisant ainsi leurs quantités libres pour la solvation de la glycine. On a montré par ailleurs que la largeur de la zone métastable diminue avec l'augmentation du pourcentage de l'alcool.

L'étude de la fréquence de nucléation par la méthode de Nyvlt a mis en évidence que l'augmentation du pourcentage massique d'éthanol dans le mélange accélère la nucléation primaire. Cette accélération peut s'expliquer par le fait que plus la quantité d'éthanol est

importante moins il y aura de molécules d'eau disponibles pour la solvatation de la glycine et donc la probabilité de collision entre les molécules de soluté devient plus importante.

L'augmentation du pourcentage massique d'éthanol entraîne une diminution de la vitesse de croissance cristalline et ce résultat a été vérifié également pour le méthanol. Afin de connaître quelle est l'étape de la croissance qui est affectée par la présence de l'alcool, l'impact de l'éthanol sur la diffusion, première étape du mécanisme de la cristallisation a été étudié. Cette étude a montré que cette étape est favorisée quand on augmente la quantité d'éthanol dans le milieu. Ce résultat nous a permis de conclure que la deuxième étape du mécanisme de croissance, à savoir l'intégration au réseau cristallin, est l'étape limitante du procédé. Si l'intégration est ralentie, alors l'adsorption des molécules de glycine sur les surfaces cristallines est défavorisée à cause de la diminution des dislocations nécessaires à l'intégration. Cela permet de supposer que la présence d'éthanol est responsable de cette diminution des dislocations et donc responsable de la diminution de la rugosité cristalline.

La comparaison de la distribution de taille des cristaux obtenue suite à l'application d'un profil de refroidissement convexe en absence d'éthanol et celle obtenue en présence d'éthanol va dans le sens de la diminution de la rugosité car la meilleure granulométrie, obtenue dans le cas d'une solution saturée dans un mélange hydro-éthanolique (90/10) où la quasi-totalité des cristaux ont une taille supérieure à celle des semences, est expliquée par le fait que la présence d'éthanol influence la nucléation secondaire surfacique en limitant la formation des surfaces rugueuses. Ce résultat a été vérifié pour une vitesse de croissance théorique relativement élevée ( $G=1,68.10^{-7} \text{ m.s}^{-1}$ ).

L'effet de l'éthanol sur la nucléation nous a conduit à étudier le polymorphisme du composé. Les analyses DRX et ATD des cristaux obtenus suite à la cristallisation dans un mélange hydro-éthanolique (90/10) montrent l'obtention de la forme stable  $\alpha$  et ne révèlent pas l'existence de la forme polymorphique stable  $\gamma$  car les niveaux de sursaturation générés par les différentes vitesses de refroidissement restent élevés pour la cristallisation de cette forme.

Lors de la cristallisation semi-continue isotherme, nous avons déterminé la variation de la solubilité en fonction de la concentration de l'éthanol dans l'eau à deux températures constantes (30 et 56°C) et la variation de la largeur de la zone métastable en fonction du débit d'éthanol. Connaissant les coefficients directeurs des courbes de solubilités et connaissant la variation de la largeur de la zone métastable en fonction du débit d'éthanol, les cinétiques de nucléation pour les deux températures, en utilisant le modèle de Nvylyt adapté à ce mode de

cristallisation, ont pu être calculées. L'étude de l'effet du débit d'éthanol sur le polymorphisme a été également effectuée.

L'étude de la variation de la solubilité en fonction de la concentration de l'éthanol dans l'eau a révélé que cette solubilité diminue avec l'augmentation de la quantité d'éthanol : plus il y a d'éthanol, plus ses molécules se lient avec celles de l'eau réduisant ainsi la quantité d'eau disponible pour la solvataion de la glycine. Ce résultat est en accord avec ce qui a été trouvé précédemment.

Cette réduction de la solubilité avec l'augmentation de la concentration en alcool est moins importante pour 56°C, car, à température élevée, ce sont les phénomènes d'agitation thermique qui sont les plus influents.

L'étude de la variation de la zone métastable a montré qu'il y a un élargissement de cette zone avec l'augmentation du débit d'éthanol et cela a été constaté pour les deux concentrations initiales de glycine, 0,26 et 0,4 g glycine.g<sup>-1</sup> eau. Quand le débit est important, le profil de la sursaturation dans le réacteur a un niveau élevé et ce sont les facteurs cinétiques qui l'emportent générant des zones métastables larges. Quand ce profil au cours du temps est lent, ce sont les facteurs thermodynamiques qui l'emportent donnant lieu à une nucléation avec des zones métastables étroites.

L'étude de la variation de la fréquence de nucléation en fonction du débit d'éthanol montre qu'il y a accélération de cette vitesse avec l'augmentation de ce débit. Cette augmentation est due principalement à l'augmentation de la sursaturation limite quand on augmente le débit de l'alcool.

L'étude de l'effet du débit d'éthanol sur le polymorphisme a montré qu'il est possible de cristalliser des traces de  $\gamma$  en imposant un faible niveau de sursaturation par ajout de l'éthanol à bas débit.



## Perspectives

Cette étude a permis de savoir comment évoluent différentes grandeurs fondamentales et mécanismes de la cristallisation de la glycine en fonction de la quantité d'éthanol dans le cas d'une cristallisation discontinue par refroidissement et en fonction du débit d'éthanol dans le cas d'une cristallisation semi-continue isotherme. Cependant, il serait nécessaire de compléter ce travail afin de mieux comprendre comment l'éthanol affecte la cristallisation de la glycine.

Par exemple, l'étude du polymorphisme a concerné la formation des deux polymorphes  $\alpha$  et  $\gamma$ , dans un milieu hydroéthanolique. Cette partie pourrait être complétée par une étude de l'effet de la présence de l'éthanol (cristallisation discontinue par refroidissement) et de l'effet du débit de l'alcool (cas d'une cristallisation semi-continue isotherme) sur la cristallisation de la forme  $\beta$ .

L'étude de l'effet de l'éthanol sur la cinétique de croissance pourrait également être poursuivie. On s'est en effet intéressé uniquement à la croissance du polymorphe  $\alpha$  dans différents milieux (eau/éthanol). Une détermination de l'effet de cet alcool sur la cinétique de croissance d'autres polymorphes tels que la forme  $\gamma$  permettrait à la fois d'élargir les connaissances concernant la croissance de ces polymorphes dans différents milieux hydroéthanoliques et également de comprendre les résultats du polymorphisme de la glycine obtenu dans le cas d'une cristallisation par anti-solvant.

L'étude de la granulométrie obtenue grâce à un profil de refroidissement convexe a été réalisée pour deux vitesses de croissance théoriques, dans l'eau et dans un mélange hydroéthanolique (90/10). Ces travaux pourraient être également poursuivis pour d'autres profils de refroidissement convexes, pour d'autres vitesses de croissance théoriques (en gardant un faible niveau de sursaturation dans le réacteur) et pour d'autres mélanges hydroéthanoliques afin de pouvoir déterminer un pourcentage d'éthanol optimal permettant d'obtenir une distribution encore plus resserrée.

Les travaux concernant la cristallisation semi-continue isotherme peuvent être complétés d'une part, par des études de l'effet du débit d'éthanol sur la distribution de taille des cristaux, sur la forme des cristaux et sur leur cinétique de croissance et d'autre part, par une étude sur les mécanismes de fin de cristallisation (l'agglomération, mûrissement d'Ostwald, ...).

## **Références bibliographiques**



Ajimonoto, Coinc., Aminoacids, British Patent N° 908735, Chemical Abstract, 58, 468B 1963.

Allen K, Davey RJ, Ferrari E, The crystallization of glycine polymorphs from emulsions, microemulsions, and lamellar phases, *Crystal Growth and Design*, 6, 523-527, 2002.

Bauer M., Le polymorphisme, son origine, ses caractéristiques, ses conséquences dans le domaine pharmaceutique, *STP Pharma pratiques*, 9, 354-362, 1999.

Boistelle R., Astier J-P, Crystallization Mechanisms in solutions, *Journal of Crystal Growth*, 90, 14-30, 1988.

Boistelle R, Dugua J, Klein J-P, Cristallisation industrielle- Aspects pratiques, *Techniques de l'ingénieur*, J2788, 1994.

Borissova A, Dashova Z, Examination of the semi-batch crystallization of Benzophenone from saturated methanol solution via aqueous antisolvent drowing-out as monitored in-process using ATR FTIR spectroscopy, *Crystal Growth & Design*, 4- 5, 1053-1060, 2004.

Burger A, Ramberger R., On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystal, ii Applicability of thermodynamics rules, *Mikrochemica Acta*, 2, 259-271, 1979.

Chemini R, Analyse des mécanismes d'attrition dans un cristalliseur Discrimination des chocs cristaux parois par un test, Thèse de l'institut National polytechnique, Toulouse, 1992.

Couriol C, Mise au point du procédé continu de fabrication industrielle de la glycine et optimisation de sa préparation par cristallisation, Thèse de l' université Pierre et Marie Curie, Paris, 1997.

Crawley G, Cournil M., DiI Benedetto D, Size analysis of fine particle suspensions by spectral turbidimetry : potential and limits, *Powder Technology* , 91, 197-208, 1997.

Davey R, Blagden N, Polymorphism in molecular crystals : stabilization of a metastable form by conformational mimicry, *Journal of the chemical society* 119, 1767-1772, 1997.

Fezoua A, Cristallisation de la glycine en solution aqueuse : étude du polymorphisme et extrapolation des profils de refroidissement, Thèse de l'université Pierre et Marie Curie, Paris, 2008.

Frances C, Cristallisation du perborate de sodium tetrahydrate en lit fluidisé, influence d'additifs spécifiques et mise au point d'un procédé continu, Thèse de l'institut national Polytechnique de Toulouse, Génie des procédés, 1991.

Forster M, Augustin W, Bohnet M, Influence of adhesion force crystal/heat exchanger surface on fouling migration, *Chemical Engineering and Processing*, 38, 449-461, 1999.

Forster M, Bohnet M, Modification of molecular interactions at the interface crystal/heat transfer surface to minimise heat exchanger fouling, *International Journal of Thermal Sciences*, 39, 697-708, 2000.

Gahn C, Mersmann A, Theoretical prediction and experimental determination of attrition rates. *Transaction of the institute Chemical engineers*, 75, Part A., 125-131, 1997.

Gahn C, Mersmann A, Brittle fracture in crystallization processes- Part. A. Attrition and abrasion of brittle solids, *Chemical Engineering Science*, 54, 1273-1282, 1999.

Gardide J, Philips V.R, Shah M.B, On size-dependent crystal growth, *Industrial and Engineering Chemistry Fundamentals*, 15, 230-233, 1976

Giron D, Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates, *Thermochimica acta*, 248, 1-59, 1994.

Grady D, The effect of mixing on the metastable zone width and nucleation kinetics in the anti-solvent crystallization of benzoic acid, *Chemical Engineering Research and Design*, 85, 945-952, 2007.

Guangwen H, Venkateswarlu B, Wilson S.R, Tan. R. B. H, Paul J.A. Kenis, Direct Growth of Glycine from Neutral Aqueous Solutions by Slow, Evaporation-Driven Crystallization, *Crystal Growth and Design*, 6, 1746-1749, 2006.

Hao H., Hou B, Jing-Kang W, Effect of solvent on crystallization behavior of xylitol, *Journal of Crystal Growth*, 290, 192-196, 2006.

Hounslow M, Mumtaz H, A micro-mechanical model for the rate of aggregation during precipitation from solution, *Chemical Engineering Science*, 56, 2543-2552, 1986.

Iitaka Y, The crystal structure of  $\beta$ -Glycine, *Acta Crystallization*, 13, 35-45, 1960.

Jones A.G, Optimal operation of batch cooling crystallizer, *Chemical Engineering Science*, 29, 1075-1087, 1974.

Karel M, Nvylyt J, Crystallization of pentaerythriol II. Model experiments. *Czechoslovak Chemical Communications* 59, 1270-1278, 1994.

Kaschiev D- Two dimensional nucleation in crystal growth : thermodynamically consistent description of the nucleation work. *Journal Of Crystal growth*, 267,685-702, 2004.

Kawashima Y, Handa T, Spherical agglomeration of calcium carbonate dispersed in aqueous medium containing sodium oleate, *Powder technology*, 46, 61, 1986

Kitamura M, Sugimoto M, Anti-solvent crystallization and transformation of thiazole-derivative polymorphs-I: Effect of addition rate and initial concentrations, *Journal Of Crystal Growth* 257, 177-184, 2003.

Kitamura M, Solvent effect on Polymorphism in Crystallization of BPT Propyl ester, *Crystal Growth & Design* Vol 6 and 8, 1945-1950, 2006.

Klein J, Boistelle R, Dugua J, Cristallisation- Aspects théoriques, *Techniques de l'ingénieur*, J1500, 1-21, 1989.

Klein J, Boistelle R., Dugua J, Cristallisation industrielle- aspects pratiques, Techniques de l'ingénieur, J 2788, 1-31, 1994.

Klein J-P, Boistelle R, Dugua J, Cristallisation industrielle- Aspects théoriques, Techniques de l'ingénieur, J1500, 1-21, 1997.

Knox M, Trifkovic M, Rohani S, Combining anti-solvent and cooling crystallization: effect of solvent composition on yield and metastable zone width, Chemical Engineering Science 64, 3555-3563, 2009.

Kramer H, Janspens P.-J, Tools for design and control of industrial crystallizers, 15<sup>th</sup> Internanional Symposium of industrial Crystallization, Sorrendo, 2002.

Kubota<sup>A</sup> N, An interpretation of the metastable zone width concerning nucleation in anti-solvent crystallization, Journal Of Crystal Grwoth 310, 4647-4651, 2008.

Kubota<sup>B</sup> N, A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions, Journal Of Crystal Grwoth, 310, 629-634, 2008.

Lieto J, Marchal P, La chaîne du solide humide en chimie fine. Le génie chimique à l'usage des chimistes, Ed. Technique et Documentation, 1998.

Lim K.C, Hashim M.A, The effect of volume shape factor on crystal size distribution of fragments due to attrition, Crystallization Research Technology, 34, 491-502, 1999.

Lirri M, Koiranen T, Secondary nucleation due to crystal-impeller and crystal-vessel collisions by population balances in CFD, modelling, Journal of Crystal growth, 237-239, Part 3, 2188-2193, 2002.

Mark Roelands C.P, Antisolvent Crystallization of the Polymorphs of L-Histidine as a function of Supersaturation Ratio and Solvent Composition, Crystal Growth & Design, 4, 953-963,2006.

Mason R.E.A, Strickland Constable R.F, Breeding of crystal nuclei, Transaction of the Faraday Society, 62, 455-461, 1966.

Mazzarotta B, Abrasion and breakage phenomena in agitated crystal suspension, Chemical engineering Science, 47, 12, 3105-3111, 1992.

Mersmann<sup>A</sup> A, Crystallization technology handbook, New York, Edition Marcel Dekker, 2<sup>nd</sup> Edition, 67-71, 2001.

Mersmann<sup>B</sup> A, Crystallization technology handbook, New York, Edition Marcel Dekker, 2<sup>nd</sup> Edition, 125-126, 2001.

Moscosa-Santillan M, Conceptions de systèmes de supervision pour le contrôle- commande des procédés. Applications d'intérêts pédagogique, industriel et de la recherché, Thèse de l'université Pierre et Marie Curie, Paris, 2000.

Mullin J, Nvylyt J, Programmed cooling batch crystallizers, Chemical Engineering science, 26, 369-377, 1971.

Mullin J W, Crystallization, 4<sup>rd</sup> Ed. Butterworths, London, 183-187, 2001.

Mulot B, Utilisation des moyens d'analyse en ligne pour la robustesse des procédés d'isolement des principes actifs pharmaceutiques, Thèse de l'université Pierre et Marie Curie, Paris, 2008.

Myerson A. <sup>A</sup>, Handbook of Industrial Crystallization, Ed 2, Butterworth-Heinemann, 45-53, 2002.

Myerson A <sup>B</sup>, Handbook of Industrial Crystallization, Ed 2, Butterworth-Heinemann, 11, 2002.

Myerson A <sup>C</sup>, Handbook of Industrial Crystallization, Ed 2, Butterworth-Heinemann, 70-71, 2002.



Myerson A<sup>D</sup>, Handbook of Industrial Crystallization, Ed 2, Butterworth-Heinemann, 93-97, 2002.

Nokhodchi A, Bolourtchian N, Dinarvand R, Dissolution and mechanical behaviors of recrystallized carbamazepine from alcohol solution in the presence additives, Journal Of Crystal Growth 274, 573-584, 2005.

Otten M, Etude d'un procédé continue de fabrication d'une suspension de microparticules cristallisées par évaporation à partir d'une émulsion, Thèse de l'université Claude Bernard Lyon I, génie des procédés, 1995.

Park K, J.M.B Evans, Myerson A, determination of solubility of polymorphs using differential scanning calorimetry, Crystal Growth and Design, 3, 991-995, 2003.

Puel F, Veessler S, Mangin D, Cristallisation - aspects théoriques, Techniques de l'ingénieur, TI2710, 1-16, 2005.

Rabesiaka M, Compréhension et contrôle des mécanismes mis en jeu dans la cristallisation de composés d'intérêt pharmaco- cosmétique : application à la glycine et à la Dihydroxyacétone, Thèse de l'université Pierre et Marie Curie, Paris, 2006.

Rauls M, Bartosch K, Kind M, St. Kuch, Lacmann R, Mersmann A, The influence of impurities on crystallization kinetics- a case study on ammonium Sulfate, Journal Of crystal Growth, 213, 116-128, 2000.

Shogo K, Effect of Supersaturation on crystal size and number of crystals produced in antisolvent crystallization, Journal of Chemical Engineering of Japan, 35, 1219-1223, 2002.

Somarriba B.L, Etude des mécanismes mis en jeu dans la cristallisation de la glycine : contrôle de la distribution granulométrique et mise à l'échelle, Thèse de l'université Pierre et Marie Curie, Paris, 2003.

Tavare N S, Industrial Crystallization: Process Simulation Analysis and design- Plenum Press, New York, 1995.

Teychene S, Maîtrise du polymorphisme dans les procédés de cristallisation des produits d'intérêts pharmaceutiques : application à la cristallisation de l'Eflucimibe, Thèse, INSA Toulouse, 2004.

Toth J, Kardos-Fodor A, Halász- Péterfi Susan, The formation of fine particles by Salting- out precipitation- Chemical Engineering and Processing 44, 193-200, 2005.

Ulrich J, Strege C, Some aspects of the importance of metastable zone width and nucleation in industrial crystallizers, Journal of crystal growth, 237-239, 2130-2135, 2002.

Uusi-penttila M, Spectroscopic monitoring of environmentally benign anti-solvent crystallization, Journal of Crystal Growth, 166, 967-970, 1996.

Williams RE, Preparation of amino acids, U.S Patent N° 3,190, 914, 1965.

Xiomara. H<sup>A</sup>, Drowning-out crystallization of benzoic acid : Influence of processing conditions and solvent composition on crystal size and shape, Departement of Chemical Engineering and Technology, Royal institute of Technology,4-10, 2002.

Xiomara. H<sup>B</sup>, Drowning-out crystallisation of benzoic acid, Influence of processing conditions and solvent composition on crystal size and shape, Departement of Chemical Engineering and Technology, Royal institute of Technology, 51, 2002.

Youssef D, Etude de l'optimisation d'un procédé de cristallisation d'un agent auto –bronzant : La dihydroxyacétone (DHA), Thèse de l'école centrale de Paris 2001.

Yu. L, Inferring thermodynamic stability relationship of polymorphs from melting data, Journal of Pharmaceuticals science, 84, 966-974, 1995.

Yu. Z, Effects of operating conditions on agglomeration and habit of paracetamol in anti-solvent crystallization, Journal Of Crystal Growth 279, 477-488, 2005.

Zaccaro J, Matic J, Nonphotochemical, laser-induced nucleation of supersaturated aqueous glycine produces unexpected  $\gamma$  polymorph, *Crystal Growth and Design*, 1, 15-8, 2001.

Zhu Y, Etude expérimentale de la cristallisation du bicarbonate de sodium, Thèse de l'université libre de Bruxelles, 2004.

Zhu Y, Study of the solubility and metastable zone of 1, 3-dihydroxyacetone for the drowning-out process, *Journal Of Crystal Growth* 257, 370-377, 2003.