



HAL
open science

Vers une meilleure compréhension de la cristallisation en solution de polymorphes : étude expérimentale et modélisation par bilan de population et par équations cinétiques

Yousra Tahri

► To cite this version:

Yousra Tahri. Vers une meilleure compréhension de la cristallisation en solution de polymorphes : étude expérimentale et modélisation par bilan de population et par équations cinétiques. Autre. Université de Lyon; Université Mohammed V (Rabat), 2016. Français. NNT : 2016LYSE1159 . tel-01417545

HAL Id: tel-01417545

<https://theses.hal.science/tel-01417545>

Submitted on 15 Dec 2016

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

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



N°d'ordre NNT : 2016LYSE1159

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1
et l'Université Mohammed V de Rabat

École Doctorale N° 206
(École Doctorale de Chimie de Lyon)

Spécialité de doctorat : Génie des Procédés

Soutenue publiquement le 15/09/2016, par :

Yousra Tahri

Ingénieur d'Etat en Génie des Procédés de l'EMI

Vers une meilleure compréhension de la cristallisation en solution de polymorphes : Étude expérimentale et modélisation par bilan de population et par équations cinétiques

Devant le jury composé de :

Bousmina, Mostapha	PU/Université Euro-Méditerranéenne de Fès	Président
Veesler, Stéphane	DR/CNRS - Délégation Régionale Provence et Corse	Rapporteur
Maalmi, Mostapha	PU/Ecole Nationale Supérieure des Mines de Rabat	Rapporteur
Tahiri, Mohammed	PU/Ministère de l'Enseignement Supérieur	Rapporteur
Mangin, Denis	PU/Université Lyon 1	Co-directeur de thèse
Bounahmidi, Tijani	PU/Université Mohammed V-Agdal Rabat	Co-directeur de thèse
Gagnière, Émilie	MCF/Université Lyon 1	Co-encadrante de thèse
Chabanon, Élodie	MCF/Université Lyon 1	Co-encadrante de thèse
Toreis, Noureddine	PU/Université Mohammed V-Agdal Rabat	Invité
Kožíšek, Zdeněk	PU/Institute of Physics CAS	Invité

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directeur Général des Services

le Professeur Frédéric FLEURY

le Professeur Hamda BEN HADID

le Professeur Didier REVEL

le Professeur Philippe CHEVALIER

Fabrice VALLÉE

Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

« Ne marche pas devant moi, je ne suivrai peut-être pas. Ne marche pas derrière moi, je ne te guiderai peut-être pas. Marche juste à côté de moi et sois mon ami »

Albert Camus

REMERCIEMENTS

Je remercie les directeurs des Laboratoires LASPI à L'Ecole Mohammadia d'Ingénieurs et LAGEP à l'Université de Lyon de m'avoir ouvert leurs établissements.

Je tiens ensuite à remercier chaleureusement mes deux directeurs de thèse, Monsieur Denis Mangin et Monsieur Tijani Bounahmidi. Merci pour votre aide précieuse, pour vos conseils, vos encouragements et surtout, merci d'avoir cru en moi jusqu'au bout. Tous les mots du dictionnaire ne suffisent pas à exprimer ma gratitude. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

Mes pensées vont maintenant à mes co-encadrantes de thèse : Madame Emile Gagnière et Madame Elodie Chabanon. Votre présence a été un vrai réconfort. Vous avez été si présentes pour moi et vous m'avez toujours soutenue et aidée face à toute sorte de difficultés. Dans les moments de doute, je pouvais toujours trouver réconfort auprès de vous et je vous estime tellement pour cela.

J'adresse ensuite mes remerciements à Monsieur Zdenek kozisek de l'institut de physique de Prague pour sa contribution dans cette thèse et pour avoir partagé avec moi, avec une grande humilité, son savoir-faire.

Il ne faut surtout pas que j'oublie tous mes collègues au Lagep et au LASPI. Merci pour les rires, les fous rires, le soutien moral, les discussions scientifiques et mêmes les discussions banales. Merci à Barthélémy, Asmaa, Chouaib, Marco, Tu, Alex et à tous les autres. Je tiens aussi à remercier Jean-Pierre et Sébastien du service ingénierie au LAGEP de m'avoir aidé techniquement et d'avoir toujours gardé ouverte la porte de leur bureau. Ensuite je remercie Madame Géraldine Agusti pour les formations qu'elle m'a données et pour sa bonne humeur.

Un grand merci à mes amis à Lyon : Thouaiba, Meriem, Sahar, Nada, Wiam, Rihame, Malek, Marouane, Mehdi, Karim, Abouda et à mes très chères et vieilles amies au Maroc : Kamélia et Yousra.

A la fin, je souhaite adresser l'expression de ma profonde gratitude à mes parents. Sans vous je ne suis rien et ne serai rien, je suis fier d'être votre fille. Ma pensée va maintenant à ma sœur et mes deux frères qui ont toujours cru en moi et ont rendu les moments difficiles beaucoup moins pénibles. Vous êtes les prunelles de mes yeux..

Vers une meilleure compréhension de la cristallisation en solution de polymorphes : Étude expérimentale et modélisation par bilan de population et par équations cinétiques

Résumé

La règle des phases d'Ostwald classiquement utilisée pour justifier la cristallisation d'un système polymorphe, stipule que la phase métastable apparaît en premier puis subit une transition polymorphique vers la phase stable. Les modèles classiques, qui ne considèrent que la nucléation et la croissance, ne permettent pas de refléter l'avantage cinétique de la phase métastable formulé par la règle d'Ostwald. Cette étude propose d'étudier et de mieux comprendre la cristallisation d'un système polymorphe en prenant en compte le mécanisme de mûrissement d'Ostwald, habituellement négligé. Un produit modèle, l'acide L-Glutamique, est choisi pour l'étude expérimentale menée en milieu agité et stagnant. Deux modèles, l'un basé sur les bilans de population, l'autre basé sur les équations cinétiques, sont développés et qualitativement comparés pour simuler le comportement expérimental des phases polymorphes. Alors que le modèle de bilan de population s'avère limité, le modèle des équations cinétiques a permis de souligner l'effet du mécanisme du mûrissement sur la compétition entre les phases polymorphes et de valider, ainsi, une nouvelle explication de la règle des phases d'Ostwald.

MOTS CLÉS : Cristallisation, Solution, Polymorphe, Nucléation, Mûrissement d'Ostwald, Règle des phases d'Ostwald, Modélisation, Bilan de population, Équations cinétiques

Thèse réalisée au :

Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés (LAGEP), UMR CNRS 5007, Université de Lyon.

Laboratoire d'Analyse et de Synthèse des procédés Industriels (LASPI), École Mohammadia d'Ingénieurs, Université Mohammed V Agdal Rabat.

Toward a better understanding of polymorph crystallization in solution: Experimental study and modeling using population balance equation and kinetic equations

Abstract

The Ostwald rule of stages is conventionally used to explain the crystallization behavior of a polymorphic system. It states that the metastable phase first appears and undergoes a polymorphic transition toward the stable phase, in a second step. The classical models, which only consider nucleation and growth, fail to reflect the kinetic advantage of the metastable phase formulated by Ostwald's rule. Hence, this work intends to study and better understand the crystallization of a polymorphic system, taking into account the Ostwald ripening mechanism, usually neglected. A model compound, L-Glutamic acid, is chosen for the experimental study in agitated and stagnant conditions. Two numerical models, one based on the population balance equation and the other based on the kinetic equations, are developed to simulate the behavior of that polymorphic system, observed experimentally. A qualitative comparison between these two models is proposed. The model that relates the population balance equation does not permit correct implementation of all the mechanisms. Conversely, the model based on the kinetic equations highlights the effect of the ripening mechanism on the competition between the two polymorphic phases and allows us to propose a new explanation of the Ostwald rule of stages.

KEYWORDS: Crystallization, Solution, Polymorph, Nucleation, Ostwald ripening, Ostwald rule of stages, Modeling, Population balance, Kinetic equations

Table des matières

Introduction générale.....	21
Chapitre 1 Rappels théoriques sur la cristallisation et le polymorphisme	27
I. Introduction :	29
II. Cristallisation :	30
II.1 La force motrice de la cristallisation : la sursaturation.....	30
II.2 Nucléation	32
II.3 Croissance cristalline :	41
II.4 Agglomération :	46
II.5 Brisure et attrition :	46
III. Polymorphisme cristallin :	47
III.1 Définition :	47
III.2 Pourquoi l'étude du polymorphisme est-elle importante ?	48
III.3 Aspects thermodynamiques :	48
III.4 Aspects cinétiques : Règle des phases d'Ostwald	53
III.5 Effet du solvant et des impuretés sur la cristallisation des phases polymorphes :	57
III.6 Transition polymorphique :	59
III.7 Problématique :	60
III.8 Le mûrissement d'Ostwald	62
IV. Conclusion :	64
Chapitre 2 Étude expérimentale du polymorphisme	65
I. Introduction.....	67
II. Choix du produit :	68
II.1 Les critères de choix :	68
II.2 Le paracétamol :	68
II.3 Acide L-Glutamique.....	72

III. Montages et protocoles expérimentaux :	74
III.1 Mesures de solubilité :	74
III.2 Cristallisation en milieu agité	76
III.3 Cristallisation en milieu stagnant :	81
IV. Résultats :	82
IV.1 Solubilité	82
IV.2 En cuve agitée	84
IV.3 Comparaison avec les résultats obtenus en milieu stagnant	87
V. Conclusion :	91
Chapitre 3 Modélisation par bilan de population	93
I. Introduction :	95
II. Bilan de population :	96
II.1 Équations de bilan de population	96
II.2 Méthodes de résolution du bilan de population	98
III. Étude de l'effet du mûrissement d'Ostwald :	98
III.1 Modèle de cristallisation sans prise en compte du mûrissement :	99
III.2 Modèle de cristallisation avec prise en compte du mûrissement :	107
III.3 Résultats	109
IV. Limite du bilan de population :	112
V. Modélisation de la cristallisation des phases polymorphes de l'acide L-Glutamique par bilan de population :	113
V.1 Modèle :	114
V.2 Identification paramétrique :	116
V.3 Résultats :	120
VI. Conclusion	122
Chapitre 4 Modélisation par équations cinétiques	123
I. Introduction :	125

II. Equations cinétiques :	126
II.1 Formulation générale :	126
II.2 Prise en compte de la nucléation, de la croissance et du mûrissement.....	128
III. Paramètres et hypothèses du modèle :	133
III.1 Facteurs de forme :	133
III.2 Solubilité :	135
III.3 Énergie interfaciale :	135
III.4 La barrière cinétique de nucléation :	139
IV. Résultats et discussion	141
IV.1 Sursaturation et travail de formation des germes	141
IV.2 Taille critique :	143
IV.3 Distribution de taille des germes et cinétique de nucléation :	144
IV.4 Comparaison entre les résultats expérimentaux et les simulations.....	146
V. Conclusion	149
Conclusions et perspectives	151
Bibliographie.....	157
Notations	173
ANNEXES.....	181

Liste des Figures

Figure 1.1 : Évolution de la solubilité en fonction de la température à pression constante	31
Figure 1.2 : Illustration de la nucléation primaire pour un germe sphérique : (a) homogène, (b) hétérogène d'après (Kashchiev and van Rosmalen, 2003).....	33
Figure 1.3 : Évolution de l'enthalpie libre de formation d'un germe en fonction de sa taille	34
Figure 1.4 : Variation du facteur correctif f_{cor} de l'angle de contact θ (Kashchiev, 2000a) ...	35
Figure 1.5 : Schématisation du mécanisme de nucléation selon la TCN d'après (Davey et al., 2013).....	36
Figure 1.6 : Illustration des deux mécanismes de nucléation d'après (G. Vekilov, 2010) : (a) représentation des fluctuations de densification et de structure pour la nucléation en deux étapes et la nucléation selon la TCN, (b) représentation de la formation d'un cristal en solution selon la nucléation en deux étapes	41
Figure 1.7 : Évolution des faces d'un cristal aux instants t et t_0 ($t_0 < t$) (Mangin et al., 2009).	42
Figure 1.8 : Représentation schématique des sites d'intégration à la surface des réseaux cristallins d'après (Mersmann et al., 2001a)	43
Figure 1.9 : Schéma d'un cristal exhibant des faces F,S et K (Boistelle and Astier, 1988)....	44
Figure 1.10 : Croissance par nucléation bidimensionnelle selon le modèle de « Birth and Spread » (Mullin, 2001)	45
Figure 1.11 : Évolution d'une dislocation vis en spirale de croissance (Myerson, 1999)	46
Figure 1.12 : schématisation de polymorphe, solvate et phase amorphe d'après (Hilfiker, 2006).....	48
Figure 1.13 : Diagramme d'enthalpie H et d'enthalpie libre G : (a) cas d'énantiotropie (b) cas de monotropie. D'après (Burger and Ramberger, 1979).....	50
Figure 1.14 : Courbes de solubilité pour un système dimorphique (deux polymorphes) : (a) cas d'énantiotropie ; (b) cas de monotropie	52
Figure 1.15 : représentation de la cinétique de nucléation en fonction du rapport de sursaturation pour un système monotropique. Zone A : nucléation exclusive de la phase stable. Zone B : prédominance de la phase stable. Zone C : prédominance de la phase métastable. D'après (Nývlt, 1995)	54
Figure 1.16 : Schéma d'une réaction selon un chemin direct et un autre indirect (Van Santen, 1984).....	55
Figure 1.17 : schéma du mécanisme de contrôle des phases polymorphes par ajout d'additifs (Linàs and Goodman, 2008).....	58

Figure 1.18 : Évolution de la concentration en fonction du temps lors d'une transition de phase polymorphique d'après (Davey et al., 2002b).....	60
Figure 1.19 : Variation de la vitesse de nucléation homogène en fonction de la concentration selon le modèle de Boistelle (Boistelle, 1985; Boukerche, 2005)(Forme 1 = Forme stable et Forme 2 = Forme métastable)	61
Figure 1.20 : évolution d'une population de cristaux avec le temps sous l'effet du mûrissement	62
Figure 1.21 : La solubilité dépendante de la taille ($C^*(L)$) et la solubilité absolue (C^*) de l'acide adipique à 50°C	63
Figure 2.1: Représentation de la molécule de Paracétamol	68
Figure 2.2 : Cristallisation des polymorphes I et II du paracétamol en solution (95% éthanol + 5% méthanol) (Barthe et al., 2008) : (a) nucléation de la phase II, (b) transition de la phase II vers la phase I, (c) fin de la transition de phase	69
Figure 2.3 : Thermogramme du Paracétamol commercial	70
Figure 2.4 : Images <i>in situ</i> des cristaux de paracétamol : (a) éthanol pur (50 min après le début de la rampe de refroidissement), (b) éthanol/méthanol à 95/5 (40 min après le début de la rampe), (c) éthanol/DEA à 95/5 (40 min après le début de la rampe).....	72
Figure 2.5 : Représentation de l'acide L-Glutamique	72
Figure 2.6 : Caractérisation des deux phases polymorphiques du LGlu (Tahri et al., 2016)..	74
Figure 2.7 : Photographie du réacteur 100 mL.....	75
Figure 2.8 : Étude de stabilité à 10°C : ♦ la phase β ▲ la phase α	76
Figure 2.9 : Cristalliseur agité de 2 L équipé de sondes de suivi <i>in situ</i> d'après (Gagnière, 2009).....	77
Figure 2.10 : Schéma de principe la sonde de visualisation vidéo <i>in situ</i> (Gagniere et al., 2012).....	78
Figure 2.11 : Schéma de principe de la sonde FBRM (Veesler et al., 2005).....	78
Figure 2.12 : Longueurs de cordes possibles d'une particule.	78
Figure 2.13 : Exemple de CLD organisé en classes avec suivi de température (LG34, cf Tableau 2.1).....	79
Figure 2.14 : Dispositif pour les cristallisations en milieu stagnant : (a) le dispositif complet (b) les éléments Peltier (c) la cellule de 4 mL.....	81
Figure 2.15 : Courbes de solubilité des polymorphes de l'acide L-Glutamique dans l'eau pure. ♦ et ▲ représentent les données de solubilité obtenues dans cette étude respectivement pour le polymorphe stable β et le polymorphe métastable α . Les données de Manzurola et Apelblat	

(Manzurola and Apelblat, 2002), pour la phase β , et de Mo et al.(Mo et al., 2011), pour la phase α , sont également reportées à titre de comparaison, respectivement comme \diamond et Δ	83
Figure 2.16 : Comparaison de l'équation de Van't Hoff : (a) Pour le polymorphe β : $\diamond \ln(x)=-3494,4/T+4,85$ ($R^2=0,9984$), $\diamond \ln(x)=-3674,7/T+5,45$ ($R^2=0,9990$). (b) Pour le polymorphe α : $\blacktriangle \ln(x)=-3485,7/T+5,10$ ($R^2=0,9997$), $\Delta \ln(x)=-3235/T+4,31$ ($R^2=0,9909$).	83
Figure 2.17 : Domaines de cristallisation des polymorphes α et β (Tahri et al., 2016)	85
Figure 2.18 : Images <i>in situ</i> des polymorphes du LGlu en milieu agité : (1) phase α , (2) phase β avec un faciès en losange plat ($S^\beta \geq 4$), (3) phase β avec un faciès en aiguille ($S^\beta < 4$).	87
Figure 2.19 : Images <i>in situ</i> d'un cristal de β du LGlu en milieu stagnant : (1) aux premiers instants, (2) après croissance pour $S^\beta \geq 9$, (3) après croissance pour $S^\beta < 9$	88
Figure 2.20A : Profil de température appliqué dans la cellule non-agitée afin d'observer le changement de faciès d'un cristal de β du LGlu	89
Figure 2.20B : Evolution du faciès d'un cristal de β du LGlu à différentes sursaturations ...	90
Figure 3.1 : Représentation du découpage des classes et du nombre de cristaux N_i dans une classes de calcul C_i	100
Figure 3.2 : Discrétisation de la fonction densité en nombre dans le cas de classes égales. d'après (Marchal et al., 1988)	102
Figure 3.3 : Modèle du film, d'après (Puel, 1994)	104
Figure 3.4 : Organigramme de résolution des équations de bilan de population pour la cristallisation d'un seul composé avec prise en compte de la nucléation et de la croissance	107
Figure 3.5 : Évolution de la taille critique, de la sursaturation relative et de la cinétique de nucléation en fonction du temps.....	111
Figure 3.6 : Évolutions du nombre total de particules et de la sursaturation relative en fonction du temps (avec et sans le Mûrissement d'Ostwald (MO)).....	112
Figure 3.7 : Évolution de la fonction objectif en fonction du paramètre P (Caillet, 2006) ..	118
Figure 3.8 : Principe de l'identification paramétrique (Caillet, 2006)	119
Figure 3.9 : Comparaison entre le profil de concentration simulée et celui expérimentale (LG44).....	121
Figure 3.10 : Comparaison entre le profil de fraction massique simulée et celui expérimentale (LG44).....	121
Figure 4.1 : Illustration des changements possibles d'un germe de taille i d'après (Kashchiev, 2000b).....	127
Figure 4.2 : Schéma du modèle de nucléation de Szilard selon lequel un germe change de taille par attachement ou détachement d'un monomère, d'après (Kashchiev, 2000b).....	128

Figure 4.3 : Illustration de la densité en nombre à l'équilibre F^0 (tirets) et des densités en nombre F à différents instants (traits pleins), exemple de la cristallisation en milieu fondu du $\text{Li}_2\text{O} \cdot 2\text{SiO}_2$. Le temps est adimensionnel. (<i>Kožišek et al., 2013</i>)	131
Figure 4.4 : Dimensions d'un cristal par rapport aux dimensions de la maille élémentaire pour les deux polymorphes du LGlu	134
Figure 4.5 : Illustration de la densité en nombre stationnaire et la densité en nombre à l'équilibre d'après (<i>Kashchiev, 2000f</i>)	136
Figure 4.6 : Estimation de l'énergie interfaciale de α et de β à différentes températures : (a) la phase α (b) la phase β . • Mersmann, + Bennema et Söhnel, ■ Christoffersen et al, x Lindenberg et Mazzotti. En tirets : la valeur maximale de l'énergie interfaciale (cf. Tableau 4.2). en trait plein : l'énergie interfaciale de cette étude.	139
Figure 4.7 : Évolution de la sursaturation (selon la solubilité de β) en fonction du temps à $T = 5, 20$ et 40°C	142
Figure 4.8 : Travail de formation des germes de α et de β en fonction de leur taille à 20°C . $t=0$ s (trait plein) $t = 0,149$ s (tirets)	143
Figure 4.9 : Évolution de la taille critique en fonction du temps à $5, 20$ et 50°C : (a) la phase α , (b) la phase β	144
Figure 4.10 : Distribution de taille des germes à 5°C à différents instants : (a) la phase α (b) la phase β	145
Figure 4.11 : Variation de la cinétique de nucléation adimensionnelle avec le temps à $5, 20$ et 40°C pour la taille $i=100$; (a) la phase α (b) la phase β	146
Figure 4.12 : Évolution de la fraction de cristallisation des phases α et β avec le temps à différentes températures : (a) à 5°C ; (b) à 20°C ; (c) à 40°C	147

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Paramètres de l'équation cinétique (1.18) de la nucléation primaire.....	38
Tableau 2.1 : Conditions opératoires en milieu agité.....	80
Tableau 2.2 : Conditions opératoires en milieu stagnant.....	82
Tableau 3.1 : Paramètres d'entrée pour la modélisation de la cristallisation de l'acide adipique avec et sans mûrissement d'Ostwald (<i>Marchal, 1989</i>)	109
Tableau 3.2 : Paramètres cinétiques (<i>Marchal, 1989</i>)	110
Tableau 3.3 : Lois cinétiques utilisées dans la modélisation de la cristallisation des deux phases polymorphes de l'acide L-Glutamique	115
Tableau 3.4 : Paramètres d'entrée pour la modélisation de la cristallisation des polymorphes α et β du LGlu	116
Tableau 3.5 : Paramètres cinétiques des polymorphes du LGlu donnés dans la littérature..	118
Tableau 3.6 : Intervalle de variation des paramètres cinétiques des polymorphes du LGlu	120
Tableau 3.7 : Paramètres identifiés pour l'expérience LG44.....	120
Tableau 4.1 : Caractéristiques de la maille élémentaire du polymorphe α et du polymorphe β	133
Tableau 4.2 : Seuil maximal de l'énergie interfaciale de α et de β à différentes températures et sursaturations.....	137
Tableau 4.3 : Relations entre l'énergie interfaciale à la solubilité.....	138
Tableau 4.4 : Conditions initiales du modèle.....	141
Tableau 4.5 : Barrière énergétique initiale de nucléation ($t=0$) à différentes températures..	142
Tableau 4.6 : Comparaison des observations expérimentales à celle du modèle, à différentes sursaturations et températures	148

Introduction

générale

La cristallisation est l'une des opérations unitaires les plus anciennes du génie chimique. L'extraction du sel gemme, majoritairement constitué de chlorure de sodium, est ainsi reportée dès la fin de l'âge du bronze (-850 av J.C.) sur le site de Marsal (Moselle). De nos jours, rares sont les industries chimiques qui n'utilisent pas la cristallisation pour produire, purifier ou récupérer du solide. Outre le fait que la cristallisation soit l'une des méthodes les moins coûteuses pour produire un solide pur à partir d'une solution impure, une bonne maîtrise du procédé permet d'obtenir un solide aux propriétés très intéressantes : les cristaux de faciès isotrope et de granulométrie resserrée présentent en effet de bonnes caractéristiques d'écoulement, de manipulation et de conditionnement. Ils ont également une belle apparence, ce qui peut jouer un rôle très important dans la vente du produit.

Ainsi, le contrôle de la cristallisation apparaît rapidement comme étant primordial afin de produire des cristaux ayant les propriétés souhaitées, ce contrôle est particulièrement important dans l'industrie pharmaceutique. Cependant, la diversité et la complexité des mécanismes mis en jeu dans cette opération unitaire (nucléation, croissance, agglomération, brisure, mûrissement) ainsi que le phénomène du polymorphisme sont des facteurs qui rendent le contrôle de ce procédé difficile.

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à cristalliser sous des structures cristallines différentes mais chimiquement identiques. Mitscherlich est souvent cité comme étant le premier à avoir reconnu ce phénomène : il publie, en 1821, un article sur les dimorphes du phosphate suivi d'un autre, en 1823, sur les dimorphes du sulfure. Cependant, d'autres scientifiques avaient déjà constaté que certaines substances présentaient plusieurs phases cristallines. Ainsi, Klaproth découvre, en 1798, que la calcite et l'aragonite ont la même composition chimique ; cette même année, Davey postule que le diamant est un cristal du carbone. De nombreux travaux, marquants dans l'histoire du polymorphisme, sont reportés dans la littérature parmi lesquels (cf. page 19 de (Bernstein, 2002)) :

- Les travaux de Lehmann sur l'énantiotropie et la monotropie en 1877 ;
- Les travaux d'Ostwald sur la stabilité des phases polymorphes qui ont conduit à l'énoncé de la règle des phases d'Ostwald en 1897 ;
- Les travaux de Tamman sur la caractérisation des cristaux par rayons X au début du 20^{ème} siècle ;
- Les travaux de Goldschmidt sur la relation entre la structure des polymorphes et leur propriétés dans les années 1920 ;

- Les travaux de McCrone sur le polymorphisme et son importance dans le domaine pharmaceutique dans les années 1960 ;
- Les travaux de Ramberger et Burger en 1979 et la publication de leurs règles sur le polymorphisme.

De par leur différence de structure, les polymorphes présentent des propriétés physico-chimiques différentes (solubilité, cinétique de dissolution, réactivité chimique, compressibilité...). D'un point de vue thermodynamique, les différents polymorphes d'un même composé n'ont pas la même énergie libre de Gibbs. Bien que le polymorphe ayant l'enthalpie libre la plus faible soit le plus stable thermodynamiquement, les facteurs cinétiques peuvent retarder l'établissement de l'équilibre thermodynamique. Ainsi la phase produite ne correspond pas nécessairement à la phase la plus stable. Ceci est formulé par la règle des phases d'Ostwald qui stipule que la phase métastable apparaît en premier puis subit une transition vers une phase plus stable.

Dans le domaine pharmaceutique, le polymorphisme revêt une importance majeure. Chaque polymorphe est en effet considéré comme un produit différent puisque la biodisponibilité diffère d'un polymorphe à un autre. Aussi, si la phase produite industriellement n'est pas celle déposée et brevetée auprès des autorités réglementaires (FDA, AFFSAPS), elle sera considérée comme un principe actif différent et ne sera donc pas commercialisée tant que sa bioéquivalence ne sera pas prouvée. Cela peut causer l'arrêt de la commercialisation d'un traitement suivi par des milliers, voir des millions, de patients et infliger de grandes pertes financières à l'entreprise. On peut citer à ce sujet la mésaventure de GalaxoWellcome avec Zantac[®] et celle d'Abbot avec Novir[®]. Par conséquent, le criblage de tous les polymorphes d'un principe actif avant sa production et sa commercialisation apparaît comme une étape cruciale.

Bien que le polymorphisme soit étudié depuis plus de deux siècles, ce phénomène n'a pas cessé de soulever des questions : Quels phénomènes gouvernent l'apparition des phases ? Quels paramètres influencent ces phénomènes ? Comment expliquer la règle des phases d'Ostwald ? Qu'est-ce qui justifie l'absence de la phase métastable alors que les conditions opératoires mises en place sont supposées favoriser sa nucléation ? Comment modéliser le comportement d'un système qui obéit à la règle des phases d'Ostwald ?

L'objectif de cette thèse est d'étudier un système polymorphique modèle afin d'apporter une nouvelle explication de la règle des phases d'Ostwald par le biais du mécanisme du mûrissement d'Ostwald.

Cette étude comporte quatre chapitres. Le Chapitre 1 est consacré à une revue bibliographique sur la cristallisation par refroidissement en solution et ses différents mécanismes. Les phases polymorphiques seront également abordées, en mettant l'accent sur la règle des phases d'Ostwald et sur le phénomène de mûrissement d'Ostwald. Dans ce chapitre, la problématique ainsi que l'hypothèse de la thèse seront formulées.

Dans le Chapitre 2, des critères seront formulés afin de permettre la sélection d'un composé modèle. Une étude expérimentale, en cuve agité et en milieu stagnant, est effectuée afin d'obtenir les données nécessaires à la partie modélisation (Chapitres 3 et 4) dont les résultats permettront de juger de la validité de l'hypothèse émise.

Le Chapitre 3 est dédié à l'établissement d'un modèle basé sur les équations de bilan de population. Le but de ce chapitre est d'étudier la faisabilité de la prise en compte du mécanisme de mûrissement d'Ostwald dans le bilan de population. Le modèle sera ensuite appliqué pour simuler le comportement des polymorphes du produit modèle étudié au Chapitre 2, dans les conditions où celui-ci obéit à la règle des phases d'Ostwald.

Enfin, dans le Chapitre 4, un modèle innovant basé sur les équations cinétiques est développé. Le but est de modéliser simultanément la nucléation, la croissance et le mûrissement des phases polymorphes du produit modèle sous différentes conditions opératoires. Les résultats de ces simulations seront comparés, qualitativement, aux résultats expérimentaux du Chapitre 2.

Chapitre 1

Rappels

théoriques sur la
cristallisation et le
polymorphisme

I. Introduction :

La cristallisation est une opération de production, de purification et de récupération du solide, dont l'utilisation remonte aux gaulois qui faisaient bouillir la saumure pour en extraire le sel (Daire et al., 1994). Cette opération unitaire est toujours, de nos jours, l'un des procédés les plus répandus dans l'industrie (pharmacie, chimie, électronique, agroalimentaire...) et regroupe des mécanismes complexes (la nucléation, la croissance, la brisure, l'agglomération...) qui rendent son contrôle difficile mais néanmoins essentiel, particulièrement dans le domaine pharmaceutique.

La cristallisation d'une même molécule peut produire des cristaux différents selon la nature de la cristallisation (en solution, à l'état fondu) et les conditions opératoires (température, pression, nature du solvant...). Ces cristaux, appelés polymorphes, ont la même composition chimique mais présentent des propriétés physico-chimiques différentes (solubilité, cinétique de dissolution, réactivité chimique, compressibilité...). D'un point de vue thermodynamique, les différents polymorphes d'un même composé n'ont pas la même énergie libre de Gibbs ; le polymorphe ayant l'énergie la plus faible est donc le polymorphe le plus stable. Cependant, la phase produite ne correspond pas nécessairement à la phase la plus stable, au regard des facteurs cinétiques, retardant ainsi l'établissement de l'équilibre thermodynamique. Ceci est formulé par la règle des phases d'Ostwald qui stipule que la phase métastable apparaît en premier avant de subir une transition vers une phase plus stable.

Chaque polymorphe d'un même composé est considéré comme un produit différent. Dans le domaine pharmaceutique, il est donc indispensable de cribler toutes les phases polymorphiques et de déterminer leurs domaines de stabilité, ceci dans le but d'éviter de nuire à la santé du patient.

La complexité et la diversité des phénomènes, mis en jeu lors de la cristallisation de polymorphes (nucléation des différentes phases, croissance, mûrissement...), ont conduit à un grand nombre d'études visant à mieux les comprendre. Néanmoins, il reste encore de nombreuses questions et zones d'ombre.

Ce chapitre est consacré à une étude bibliographique non-exhaustive de la cristallisation en solution par refroidissement et des différents mécanismes y intervenant. Les phases polymorphiques seront également abordées, en mettant l'accent sur la règle des phases d'Ostwald et sur le phénomène de mûrissement d'Ostwald.

II. Cristallisation :

La cristallisation est une opération unitaire du génie des procédés qui consiste à isoler un produit sous forme de cristaux. Suite à la perturbation de l'équilibre solide-liquide d'un système, des particules cristallines naissent puis croissent jusqu'à ce que le système revienne à son état d'équilibre thermodynamique. Ces phénomènes se déroulent sous l'action d'un transfert simultané de matière et de chaleur dépendant fortement de la nature du fluide et de la mécanique des particules (Mullin, 2001).

Un cristal est un solide dont les molécules sont arrangées en mailles élémentaires identiques se répétant dans un réseau. L'état solide cristallisé est l'état le plus ordonné de la matière, c'est sa caractéristique la plus importante.

La cristallisation peut être conduite en phase gazeuse, en milieu fondu ou en solution, cette dernière étant la plus répandue. En solution, la cristallisation est provoquée par un dépassement de la limite de solubilité pouvant être atteint en procédant à un refroidissement, une évaporation, ou un ajout d'anti-solvant. Seule la cristallisation en solution par refroidissement sera considérée par la suite. Les deux mécanismes clés de la cristallisation sont la nucléation et la croissance ; néanmoins, d'autres mécanismes comme l'attrition, la brisure et/ou l'agglomération peuvent également accompagner et fortement influencer la formation des cristaux.

II.1 La force motrice de la cristallisation : la sursaturation

L'équilibre thermodynamique entre deux phases correspond à l'état où les transferts de matière et de chaleur sont nuls. Dans le cas d'un mélange solide-liquide, cet équilibre correspond à la solubilité.

La solubilité correspond donc à la concentration d'une solution saturée (cf. Figure 1.1), elle constitue la limite de capacité du solvant à dissoudre le soluté. La solubilité dépend de la température, de la pression et de la nature du solvant. Le long de la courbe de solubilité, l'événement de nucléation ou de dissolution des cristaux est impossible. Afin de pouvoir amorcer la nucléation, il est nécessaire de dépasser l'état d'équilibre en procédant, par exemple, à un refroidissement (cf. Figure 1.1). Une solution, dont la concentration dépasse la solubilité, est dite sursaturée.

D'un point de vue thermodynamique, la force motrice de la cristallisation est la différence de potentiel chimique, $\Delta\mu$ (J), entre la solution sursaturée et la solution saturée (cf. Figure 1.1) (Boistelle and Astier, 1988) :

$$\Delta\mu = k_B T \ln\left(\frac{f_a C}{f_a^* C^*}\right) = k_B T \ln\left(\frac{C}{C^*}\right) \quad 1.1$$

Avec :

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

T : température absolue (K).

f_a : coefficient d'activité (-), ce coefficient est proche de 1 dans le cas de sursaturations raisonnables.

C : concentration du soluté dans la solution sursaturée ($mol.m^{-3}$).

C^* : concentration d'équilibre ou solubilité ($mol.m^{-3}$).

C'est à partir de l'équation (1.1) que la sursaturation, à l'origine de toute cristallisation en solution, peut être définie :

- La sursaturation absolue :

$$\Delta C = C - C^* \quad 1.2$$

- La sursaturation relative ou degré de sursaturation :

$$\zeta = \frac{\Delta C}{C^*} \quad 1.3$$

- Le rapport de sursaturation :

$$S = \frac{C}{C^*} \quad 1.4$$

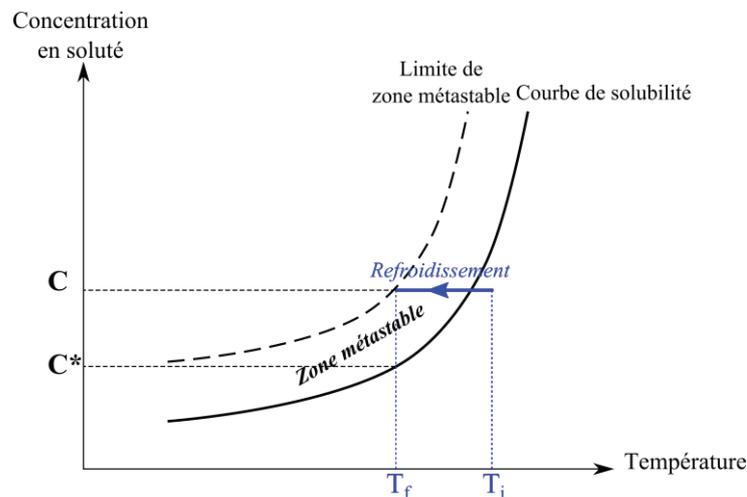


Figure 1.1 : Évolution de la solubilité en fonction de la température à pression constante (T_i : Température initiale, T_f : Température finale)

Le phénomène de nucléation spontanée ne se produit instantanément que dans le cas où la sursaturation dépasse une certaine valeur correspondant à la limite de zone métastable (cf. Figure 1.1). La zone métastable est la zone située entre les courbes de solubilité et de limite de zone métastable. Dans cette zone, la solution n'est pas à l'équilibre thermodynamique. Une

nucléation spontanée, très lente, peut alors s'amorcer mais il est également possible de faire croître une semence.

Ainsi, la largeur de la zone métastable dépend principalement du type de nucléation, de la température, de la nature du solvant, de la vitesse de refroidissement, de la présence d'impuretés et des effets mécaniques (Kim and Mersmann, 2001).

II.2 Nucléation

La nucléation est généralement le processus de formation d'une nouvelle phase à partir d'une phase continue. Ainsi, la nucléation traduit l'apparition de nucléi au sein d'une solution sursaturée. Il est alors possible de distinguer deux approches pour décrire la dynamique de formation des nucléi au cours du processus de nucléation : la théorie classique de nucléation et la théorie de nucléation en deux étapes.

II.2.1 La théorie classique de la nucléation (TCN)

La théorie classique de la nucléation considère que, dans une solution sursaturée, les fluctuations simultanées, de l'ordre et de la densité à l'échelle moléculaire, conduisent à la formation de germes dont la structure reflète la forme des cristaux finaux (Davey et al., 2013). Ces germes croissent ou diminuent par gain ou perte d'une seule molécule. Cette théorie a été initialement développée, durant la première moitié du 20^{ème} siècle, pour expliquer le processus de condensation de gouttelettes dans une vapeur (Becker and Döring, 1935; Volmer, 1946; Zeldovich, 1943). Elle a ensuite été appliquée par analogie à la nucléation en solution (Frenkel', 1955).

Il existe deux types de nucléation : la nucléation primaire, dans le cas d'une solution exempte de cristaux de la nouvelle phase, et la nucléation secondaire dans le cas contraire.

a) Nucléation primaire :

La nucléation primaire est l'apparition des nucléi dans une solution qui en était dépourvue. Elle se divise en deux types : la nucléation primaire homogène et la nucléation primaire hétérogène (cf. Figure 1.2). La première traduit la formation de nucléi au sein de la solution sans contact particulier avec les parois du cristalliseur ou toute autre particule solide. La deuxième explique la formation des nucléi sur un support étranger, un substrat, tel que la paroi du cristalliseur, l'agitateur, une poussière ou un cristal d'une autre phase (Mangin et al., 2008).

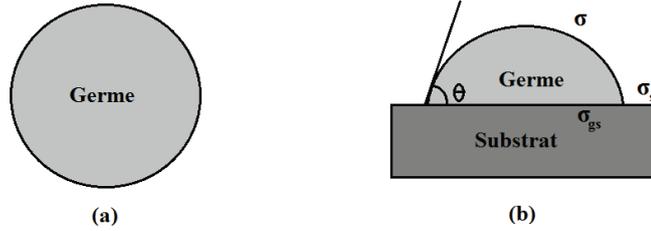


Figure 1.2 : Illustration de la nucléation primaire pour un germe sphérique : (a) homogène, (b) hétérogène d'après (Kashchiev and van Rosmalen, 2003)

i. Aspect thermodynamique :

Dans une solution sursaturée, pour que la nucléation ait lieu, il faut que les molécules se rencontrent, se réunissent en embryons donnant ainsi naissance à des germes, puis à des nucléi (Veesler et al., 2003). Ceci implique de créer un volume et une surface. Ainsi, pour former un germe de taille caractéristique L , il faut fournir un surcroît d'énergie, ΔG , correspondant à l'enthalpie libre nécessaire à la création du volume et de la surface du germe. L'expression générale de l'enthalpie libre, ΔG (J), de formation d'un germe s'écrit (Nielsen, 1964; Wu and Nancollas, 1999):

$$\Delta G = -\frac{\phi_v L^3}{v_m} \Delta\mu + \phi_s L^2 \sigma \quad 1.5$$

Avec :

ϕ_v et ϕ_s : respectivement les facteurs de forme volumique et surfacique (-).

L : taille caractéristique du germe (m). Il est important de noter que la taille caractéristique du cristal est reliée respectivement à la surface du cristal A_s (m^2) et à son volume V_s (m^3) par les facteurs de forme surfacique, ϕ_s , et volumique, ϕ_v :

$$A_s = \phi_s L^2 \quad 1.6$$

$$V_s = \phi_v L^3 \quad 1.7$$

v_m : volume moléculaire (volume d'une seule molécule du germe, m^3).

$\Delta\mu$: différence du potentiel chimique entre la solution sursaturée et la solution saturée (J).

σ : énergie interfaciale germe-liquide ($J.m^{-2}$).

Il est utile de préciser que ΔG correspond à l'énergie libre de Gibbs ou travail de formation du germe, ainsi, ΔG est parfois noté W .

Du fait de la compétition entre le terme de volume et celui de surface, l'enthalpie libre, ΔG , passe par un maximum à une taille L_c , dite taille critique (cf. Figure 1.3). Le germe devient stable thermodynamiquement s'il atteint la taille critique définie par :

$$L_c = \frac{2 \phi_s v_m \sigma}{3 \phi_v \Delta \mu} \quad 1.8$$

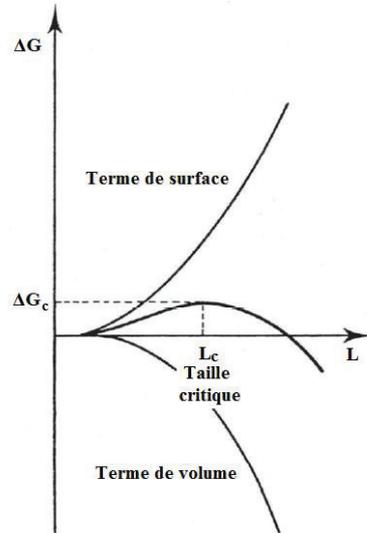


Figure 1.3 : Évolution de l'enthalpie libre de formation d'un germe en fonction de sa taille
La taille critique est obtenue en écrivant :

$$\frac{\partial \Delta G}{\partial L} = 0 \quad 1.9$$

Ainsi, afin de former un germe de taille critique L_c , il faut franchir une barrière énergétique dite enthalpie libre d'activation critique, notée ΔG_c (J) :

$$\Delta G_c = \frac{4}{27} \frac{\phi_s^3 v_m^2 \sigma^3}{\phi_v^2 k_B^2 T^2 \ln^2 S} \quad 1.10$$

Les équations (1.5), (1.8) et (1.10) sont valables pour la nucléation homogène (cf. Figure 1.2 (a)). Dans le cas de la nucléation hétérogène, l'énergie interfaciale, σ (J.m^{-2}), doit être remplacée par une énergie interfaciale effective, σ_{ef} (J.m^{-2}), (Kashchiev and van Rosmalen, 2003; Mersmann et al., 2001b) telle que :

$$\sigma_{ef} = f_{cor}^{1/3} \sigma \quad 1.11$$

Avec :

$$f_{cor} = \frac{(2 + \cos \theta)(1 - \cos \theta)^2}{4} \quad 1.12$$

f_{cor} est un facteur correctif nommé facteur d'efficacité de mouillage (-) compris entre 0 et 1 (cf. Figure 1.4) et θ est l'angle de contact appelé aussi angle de mouillage (rad) illustré à la Figure 1.2 (b). L'équation (1.12) est dérivée de la relation de Young (Young, 1805):

$$\sigma_s = \sigma \cos \theta + \sigma_{gs} \quad 1.13$$

Avec σ_s l'énergie interfaciale substrat-liquide (J.m^{-2}) et σ_{gs} l'énergie interfaciale germe-substrat (J.m^{-2})

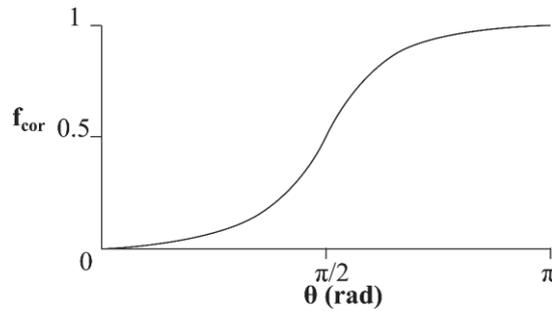


Figure 1.4 : Variation du facteur d'efficacité de mouillage f_{cor} en fonction de l'angle de contact θ (Kashchiev, 2000a)

- **Energie interfaciale :**

L'énergie interfaciale (cas d'un équilibre solide/liquide) ou la tension de surface (cas d'un équilibre gaz/liquide) est définie comme le travail nécessaire à la création d'une nouvelle unité de surface dans une aire de manière réversible à température, volume et quantité de matière constants (Meier, 2014) :

$$\sigma \equiv \lim_{dA \rightarrow 0} \frac{\delta W'}{dA} \quad 1.14$$

Avec $\delta W'$ le travail réversible de création de surface (J) et dA l'unité de surface (m^2). Il est possible d'écrire l'énergie interfaciale en fonction de l'énergie libre de Helmholtz, F_h (J), (Wu and Nancollas, 1999) :

$$\sigma \equiv \left(\frac{\partial F_h}{\partial A} \right)_{T,V,n_j} \quad 1.15$$

Avec n_j la quantité de matière du constituant j du système (mol).

Il est utile de rappeler que la variation de l'enthalpie libre d'un système à plusieurs constituants j en présence d'interface s'écrit :

$$dG = VdP - S_e dT + \sum_j (\mu_j dn_j) + \sigma dA \quad 1.16$$

Avec S_e : entropie ($J.K^{-1}$)

Plusieurs méthodes existent pour la détermination de l'énergie interfaciale entre deux phases, parmi elles on retient :

- Les méthodes basées sur la mesure de l'angle de contact : ces méthodes se basent sur l'équation développée par Young il y a plus de 200 ans (Young, 1805) et qui relie l'angle de contact aux tensions de surface (cf. Équation (1.13)) (Oss, 2006; van Oss, 2007; Wu and Nancollas, 1999)
- Les méthodes basées sur la mesure de solubilité (Bennema and Söhnel, 1990; Christoffersen et al., 1991; Mersmann, 1990; Nielsen and Söhnel, 1971) (cf. Tableau 4.3, Chapitre 4)

- Les méthodes basées sur les mesures de la cinétique de nucléation homogène puisqu'elle intervient au numérateur de l'énergie d'activation ΔG_c (Nielsen and Söhnel, 1971; Söhnel and Mullin, 1978; Wu and Nancollas, 1999)

ii. Aspect cinétique :

Dans le cadre de la TCN, la nucléation est supposée se produire par un mécanisme d'attachement et de détachement successifs de monomères à partir de germes de différentes tailles. La formation des germes peut être schématisée comme suit :

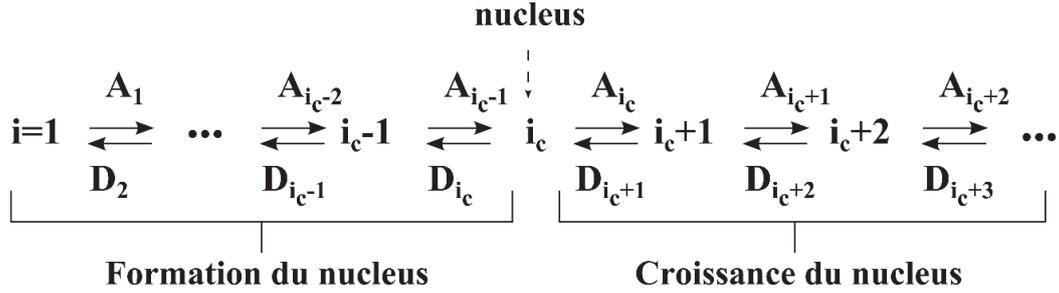


Figure 1.5 : Schématisation du mécanisme de nucléation selon la TCN d'après (Davey et al., 2013)

Où i indique le nombre de molécules formant le germe (-), nommé taille par abus de langage. Ainsi, la cinétique de nucléation est gouvernée par les fréquences d'attachement A_i (s^{-1}) et de détachement D_i (s^{-1}) d'un monomère à partir d'un germe de taille i (cf. Figure 1.5).

À une température et une sursaturation données, les fréquences d'attachement et de détachement sont indépendantes du temps, par conséquent, la nucléation se déroule en régime stationnaire. La cinétique de nucléation stationnaire, notée J ($m^{-3}.s^{-1}$), est ainsi définie comme étant la fréquence de transformation des nucléi (germes de taille critique i_c) en nucléi surcritiques (germes de taille i_c+1).

Si F_i (m^{-3}) est la concentration en germes de taille i , c'est-à-dire la densité en nombre des germes de taille i ou le nombre de germes de taille i par unité de volume, J est alors le résultat de la différence entre la fréquence $A_{i_c} F_{i_c}$ des transitions $i_c \rightarrow i_c+1$ et la fréquence $D_{i_c+1} F_{i_c+1}$ des transitions $i_c+1 \rightarrow i_c$. La cinétique de nucléation stationnaire peut alors être écrite (Kashchiev, 2000a; Kashchiev and van Rosmalen, 2003) :

$$J = A_{i_c} F_{i_c} - D_{i_c+1} F_{i_c+1} \quad 1.17$$

Cette expression peut être approximée par :

$$J = z A_{i_c} F_{i_c}^0 \quad 1.18$$

Dans cette nouvelle expression de la cinétique de nucléation (cf. Équation (1.18)), le terme $D_{i_c+1} F_{i_c+1}$, qui implique la fréquence de détachement, est négligé. La concentration en

nucléi est alors remplacée par la concentration à l'équilibre des nucléi $F_{i_c}^0$ décrite par la distribution de Boltzmann (Mersmann et al., 2001b). Par conséquent, le facteur correctif de Zeldovich (Zeldovich, 1943), z (-), est introduit pour compenser l'erreur. Des détails sur la distribution de Boltzmann sont donnés ci-dessous. Les différentes expressions des termes figurant dans l'équation (1.18) sont regroupées dans le Tableau 1.1.

En se basant sur les données du Tableau 1.1, l'équation (1.18) peut être réécrite sous la forme généralement utilisée pour décrire la nucléation primaire (homogène ou hétérogène) :

$$J = A \exp\left(-\frac{B}{\ln^2 S}\right) \quad 1.19$$

Avec :

$$\frac{B}{\ln^2 S} = \frac{\Delta G_c}{k_B T} \quad 1.20$$

Ainsi selon les équations (1.10) et (1.20) :

$$B = \frac{4}{27} \frac{\phi_s^3 v_m^2 f_{cor} \sigma^3}{\phi_v^2 k_B^3 T^3} \quad 1.21$$

Cette expression est valable quelle que soit la forme du germe et le type de nucléation (homogène ou hétérogène), avec $f_{cor} = 1$ et $\theta = 2\pi$ dans le cas d'une nucléation homogène. L'expression du paramètre A dépend du type de nucléation et du modèle choisi, elle peut être déduite du Tableau 1.1.

Le terme, $\frac{\Delta G_c}{k_B T}$, (cf. Équation (1.20)) est souvent dit travail adimensionnel de nucléation. Le facteur exponentiel B est un facteur thermodynamique adimensionnel qui reflète la structure du nucleus. Le facteur pré-exponentiel A ($m^{-3}.s^{-1}$) décrit la cinétique moléculaire du processus de nucléation (Davey et al., 2013). A et B sont constants à température et sursaturation données.

- **Distribution de Boltzmann :**

La distribution de Boltzmann est connue sous l'expression :

$$n = n_0 \exp\left(-\frac{E}{k_B T}\right) \quad 1.22$$

Il est important de noter que le terme $k_B T$ (J) est une mesure de la moyenne de l'énergie cinétique des atomes ou des molécules dans un regroupement (Jackson, 2004). La distribution ou la fonction de Boltzmann donne la fraction n (-) de molécules dont l'énergie est suffisamment grande pour surmonter une barrière énergétique de hauteur E (J) , sachant que le regroupement de ces molécules est constitué de n_0 (-) entités et qu'il a une énergie moyenne $k_B T$ (Jackson, 2004).

Tableau 1.1 : Paramètres de l'équation cinétique (1.18) de la nucléation primaire

Facteur de Zeldovich (z)	Nucléation homogène ou hétérogène (Mersmann, 2001) (Kashchiev, 2000a)	$z = \sqrt{\frac{1}{2\pi k_B T} \left(-\frac{d^2 \Delta G}{di^2} \right)_{i=i_c}}$	1.23
Fréquence d'attachement (A_i)	Nucléation homogène (Mersmann, 2001)	$A_{i_c} = \frac{3}{4} * N_1^{4/3} D_f A_c$	1.24
	Nucléation hétérogène (Mersmann, 2001)	$A_{i_c} = \frac{3}{4} * N_1^{4/3} D_f A_c + \frac{D_{surf}}{2\pi} N_{1,ad}^{3/2} U_c$	1.25
	Nucléation homogène ou hétérogène (Kashchiev, 2000a)	Limitation par diffusion : $A_{i_c} = \delta_n 4 \pi r_c D_f N$ Limitation par intégration : $A_{i_c} = \delta_n \omega_0 \exp\left(-\frac{E_{in}}{k_B T}\right) N A_c$ avec $N = N_1$ pour la nucléation homogène et $N = N_{ac}$ pour la nucléation hétérogène	1.26 1.27
Concentration en germes critique ($F_{i_c}^0$)	Nucléation homogène (Mersmann, 2001)	$F_{i_c}^0 = N_1 \exp\left(-\frac{\Delta G_c}{k_B T}\right)$	1.28
	Nucléation hétérogène (Mersmann, 2001)	$F_{i_c}^0 = a_{for} N_{1,ad} \exp\left(-\frac{f_{cor} \Delta G_c}{k_B T}\right)$	1.29
	Nucléation homogène ou hétérogène (Kashchiev, 2000a)	$F_{i_c}^0 = N \exp\left(\frac{\Delta G_1}{k}\right) \exp\left(-\frac{f_{cor} \Delta G_c}{k_B T}\right)$ avec $N = N_1$ et $f_{cor} = 1$ pour la nucléation homogène et $N = a_{for} N_{ac}$ pour la nucléation hétérogène	1.30
Avec :			
A_c : surface du germe critique (m^2), dans le cas d'une nucléation hétérogène d'un germe sphérique $A_c = 2\pi r_c^2 (1 - \cos \theta)$			
a_{for} : surface de substrat par unité de volume de solution ($m^2.m^{-3}$)			
D_f : diffusivité du soluté dans le solvant ($m^2.s^{-1}$)			
D_{surf} : diffusivité surfacique ($m^2.s^{-1}$)			
E_{in} : énergie d'activation du transfert à l'interface (J)			
N_1 : densité en nombre de monomères (m^{-3})			
$N_{1,ad}$: densité en nombre de monomères adsorbés sur la surface de substrat (m^{-2})			
N_{ac} : densité en nombre des centres actifs de nucléation sur la surface de substrat (m^{-2})			
r_c : rayon du germe critique sphérique (m)			
U_c : circonférence du germe critique (m), dans le cas de nucléation hétérogène d'un germe sphérique $U_c = 2 \pi r_c \sin \theta$			
δ_n : coefficient d'adhérence compris entre 0 et 1.			
ω_0 : fréquence de vibration d'une molécule (s^{-1}), elle est approximée par $\omega_0 = \frac{k_B T}{h}$ avec h la constante de Planck (J .s)			

b) Nucléation secondaire

La nucléation secondaire est une nucléation qui a lieu seulement dans le cas de présence antérieure des cristaux du composant à cristalliser (Garside, 1985). Elle peut se produire soit par un phénomène surfacique soit par un phénomène d'attrition.

La nucléation secondaire surfacique traduit le détachement de certaines parties ayant crû sur la surface des cristaux existants (des excroissances), et ceci sous l'effet soit des forces de cisaillement du liquide, soit des chocs entre les cristaux eux-mêmes ou avec les différentes parties du cristalliseur. Suite au détachement des particules mères et selon la situation de leur taille par rapport à la taille critique, les excroissances peuvent soit se dissoudre, soit croître pour donner de nouveaux cristaux (Boukerche, 2005).

La nucléation secondaire par attrition est le résultat des collisions des cristaux entre eux ou avec le cristalliseur, les fragments, résultats de ces collisions, ayant une taille supérieure à la taille critique vont former la base de nouveaux nucléi.

Ainsi, il apparaît clairement que la nucléation secondaire est un phénomène très complexe dépendant de nombreuses variables et rendant difficile la détermination d'une loi cinétique correspondante. Mersmann (Mersmann, 1996) (Mersmann et al., 2002) a proposé la cinétique suivante pour la nucléation secondaire :

$$J_{sec} = J_{att} + J_{surf} \quad 1.31$$

Avec :

$$J_{att} = K_{att} \varphi \varepsilon \zeta^2 \quad 1.32$$

$$J_{surf} = e \frac{D_f}{d_m^4} a_c \exp\left(-\pi \left(\frac{\sigma d_m^2}{k_B T}\right)^2 \left(\frac{1}{\ln S}\right)\right) \quad 1.33$$

J_{sec} : vitesse de nucléation secondaire ($\text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$)

J_{att} : vitesse de nucléation secondaire par attrition ($\text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$)

J_{surf} : vitesse de nucléation secondaire surfacique ($\text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$)

K_{att} : facteur d'attrition apparent ($\text{kg} \cdot \text{J}^{-1} \cdot \text{m}^{-3}$)

φ : concentration volumique des cristaux en suspension ($\text{m}^3 \cdot \text{m}^{-3}$)

ε : puissance dissipée par unité de masse de suspension ($\text{W} \cdot \text{kg}^{-1}$)

ζ : sursaturation relative (-)

e : facteur d'efficacité compris entre 0 et 1 (-)

d_m : diamètre moléculaire (m)

a_c : surface spécifique des cristaux ($\text{m}^2 \cdot \text{m}^{-3}$)

Pour plus d'informations, le lecteur peut se référer aux ouvrages suivants (Mersmann, 2001; Mullin, 2001; Myerson, 2002).

II.2.2 Théorie de nucléation en deux étapes :

La théorie de nucléation en deux étapes propose un mécanisme selon lequel la concentration des molécules augmente localement dans un premier temps, c'est le phénomène de densification, avant d'être suivi d'un arrangement ordonné des molécules (Davey et al., 2013). Cette théorie a été suggérée, pour la première fois, par des travaux théoriques et numériques effectués sur les protéines et les colloïdes (Soga et al., 1999; Wolde and Frenkel, 1997); des études expérimentales sont venues par la suite appuyer cette théorie (Treivus, 2001; Vekilov, 2004).

En se basant sur les travaux de Vekilov (G. Vekilov, 2010), afin de mieux comprendre cette théorie et sa différence par rapport à la théorie classique, considérons le diagramme de phase d'un système binaire dont les coordonnées sont la concentration et la température à une pression constante. Ce diagramme de phase contient typiquement trois phases : une solution diluée, un liquide dense et une phase solide (ou plusieurs dans le cas d'un système polymorphe). Dans le cas de composés constitués de molécules de petites tailles, le liquide dense n'est pas observable car il n'apparaît qu'à une température supérieure à la température d'ébullition du solvant. Cependant, le liquide dense peut être observé dans les diagrammes de phases des protéines et de quelques solutions organiques (Bonnett et al., 2003). Afin de faire la distinction entre les trois phases, deux paramètres peuvent être considérés : la densification (ou concentration) et la structure (ou ordre). Ainsi, la solution diluée se différencie du liquide dense par la densification, le liquide dense se différencie du cristal par la structure, tandis que la solution diluée se différencie du cristal par la densification et la structure.

La formation des nucléi en solution peut donc être considérée comme le résultat de la fluctuation de la densification et de la structure. Si la théorie classique de nucléation (TCN) stipule que les fluctuations de densification et de structure se font simultanément, la théorie de nucléation en deux étapes propose, quant à elle, de les découpler (cf. Figure 1.6 (a)). Ainsi, selon cette nouvelle théorie, pour qu'un cristal nucléé en solution, une gouttelette d'un liquide dense doit se former en premier pour donner lieu ensuite à un nucleus (cf. Figure 1.6 (b)).

La cinétique de nucléation selon la théorie en deux étapes diffère de celle de la théorie classique puisqu'il faut y inclure la cinétique de formation de la phase dense et la probabilité que cette phase dense donne lieu, ou non, à la nucléation (Kashchiev et al., 2005; Revalor,

2009). Kashchiev et al. (Kashchiev et al., 2005) proposent la cinétique de nucléation suivante pour le mécanisme en deux étapes :

$$N_c(t) = N_0 \left\{ 1 - \exp \left[- \int_0^t j_c(t') V_0 dt' \right] \right\} \quad 1.34$$

Avec :

N_c : nombre de cristaux nucléés par ce mécanisme au temps t (-)

N_0 : nombre de phases denses d'un volume constant V_0 nucléées (m^3)

j_c : fréquence de nucléation des cristaux au sein des phases denses ($m^3 s^{-1}$)

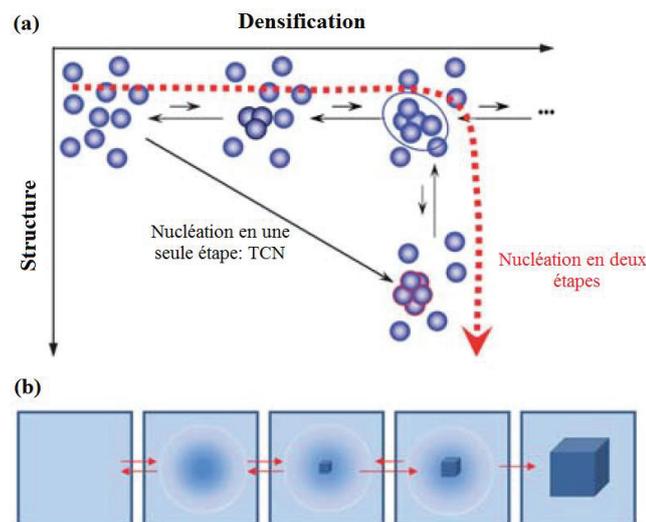


Figure 1.6 : Illustration des deux mécanismes de nucléation d'après (G. Vekilov, 2010) : (a) représentation des fluctuations de densification et de structure pour la nucléation en deux étapes et la nucléation selon la TCN, (b) représentation de la formation d'un cristal en solution selon la nucléation en deux étapes

II.3 Croissance cristalline :

II.3.1 Généralités

Une fois que les nucléi stables sont formés, ils commencent à croître pour former des cristaux de taille visible. La croissance des cristaux continue alors jusqu'à épuisement de la sursaturation et le retour du système à l'état d'équilibre.

Un cristal est limité par un ensemble de faces qui ne croissent pas à la même vitesse. Ainsi, le faciès ou l'aspect extérieur du cristal est défini par les faces dont la croissance est la plus lente (Mangin et al., 2009). Par exemple, un cristal ayant eu huit faces à un temps t_0 n'en garde que quatre à un temps t (tel que $t_0 < t$), les faces finales du cristal sont donc les faces à croissance lente (cf. Figure 1.7).

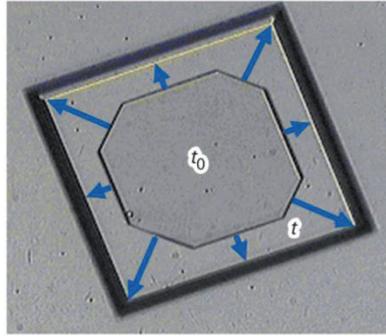


Figure 1.7 : Évolution des faces d'un cristal aux instants t et t_0 ($t_0 < t$) (Mangin et al., 2009)

II.3.2 Modèles de croissance :

La croissance des cristaux est liée au transport de molécules de soluté jusqu'à la surface des cristaux et à leur intégration dans la structure cristalline. Deux théories sont proposées pour expliquer les mécanismes de croissances (Mullin, 2001):

- La théorie de l'énergie interfaciale suppose que la forme adoptée par un cristal en croissance est la forme dont l'énergie interfaciale est minimale. Cependant, cette théorie est aujourd'hui très peu utilisée car elle ne permet pas d'expliquer l'effet de la sursaturation sur la cinétique de croissance.
- La théorie de la diffusion suppose que la matière est continuellement intégrée à la surface du cristal avec une vitesse proportionnelle à la différence de concentration entre le point d'intégration et le reste de la solution. L'analyse mathématique de cette opération est similaire à celle adoptée dans le cas d'un processus diffusionnel de transfert de matière. Ainsi, la croissance se déroule selon deux grandes étapes :
 - L'étape de transfert : le soluté est transféré, par diffusion, depuis la solution jusqu'à la surface du cristal ;
 - L'étape d'intégration : le soluté, sous forme d'unité de croissance, est intégré au réseau cristallin, au niveau d'un site de croissance (cf. Figure 1.8).

Dans le cas où la vitesse de transfert est très lente par rapport à la vitesse d'intégration, la croissance est dite diffusionnelle ; dans le cas contraire, la croissance est dite limitée par l'intégration.

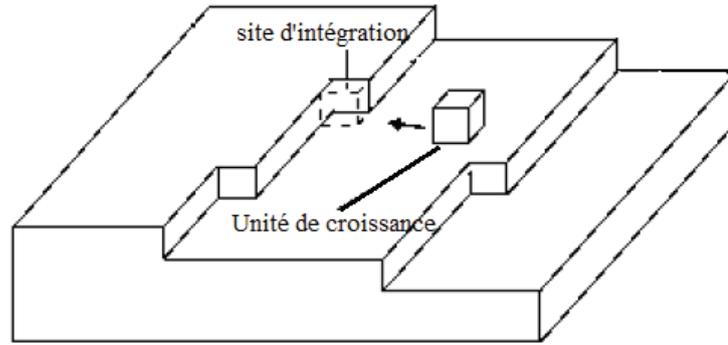


Figure 1.8 : Représentation schématique des sites d'intégration à la surface des réseaux cristallins d'après (Mersmann et al., 2001a)

La vitesse de croissance d'un cristal peut être définie par rapport à la vitesse linéaire d'une face ou de plusieurs faces (Gherras, 2011). La vitesse linéaire d'une face représente l'avancement de cette face selon la direction qui lui est perpendiculaire. Dans le cas de petits cristaux, il est difficile de déterminer expérimentalement la vitesse de croissance linéaire de chaque face de façon précise. Aussi, une vitesse de croissance linéaire globale, G_L ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$), est donc définie, elle représente la dérivée dans le temps de la taille caractéristique L du cristal :

$$G_L = \frac{dL}{dt} \quad 1.35$$

a) Croissance limitée par la diffusion :

La limitation de la croissance par diffusion est essentiellement localisée dans la couche limite entourant le cristal. D'après la 1^{ère} loi de Fick, la cinétique de croissance s'écrit (Mersmann, 2001) :

$$G_{L,d} = p_c k_d (C - C^*) \quad 1.36$$

Avec :

p_c : paramètre qui dépend de la forme, de la densité et de la masse molaire du cristal ($\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$)

k_d : coefficient de transfert de matière ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) qui peut être déterminé grâce aux corrélations proposées par Herndl et Mersmann (HERNDL and MERSMANN, 1981) ou Armenante et Kirwan (Armenante and Kirwan, 1989) ou par Levins et Glastonbury (Levins and Glastonbury, 1972).

b) Croissance limitée par intégration :

Dans le cas où le transport à travers la couche de diffusion est rapide, le nombre de molécules de soluté en surface du cristal est élevé, ainsi la croissance est limitée par leur intégration au réseau cristallin. Or, le nombre de molécules qui peuvent être intégrées dépend

du nombre de sites d'intégration (cf. Figure 1.8) et donc de la structure, ou rugosité, des faces cristallines.

Il existe trois types de faces cristallines (Boistelle and Astier, 1988) : les faces planes F (Flat) qui sont lisses, les faces en escalier S (Step) et les faces en nœuds K (Kink) qui sont rugueuses et riches en sites d'intégration. Ces différentes faces sont schématisées sur la Figure 1.9.

Les faces F, pauvres en sites d'intégration, croissent plus lentement que les faces K et S. Ainsi, c'est leur croissance qui caractérisera la cinétique de croissance par intégration. Cette croissance peut être due soit à un mécanisme de germination bidimensionnelle, soit à un mécanisme par dislocation vis.

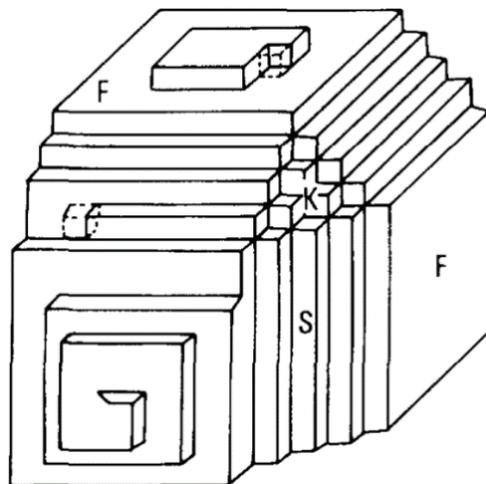


Figure 1.9 : Schéma d'un cristal exhibant des faces F, S et K (Boistelle and Astier, 1988)

i. Croissance par germination bidimensionnelle :

Lorsque les faces cristallines sont planes, les molécules de soluté, plus généralement les unités de croissance, ne trouvent pas de sites préférentiels d'intégration. Il faut donc, après leur diffusion jusqu'à la surface cristalline, qu'elles se rencontrent pour former des nucléi bidimensionnels.

Ce mode de croissance se décompose en trois modèles comme le rappellent Boistelle et Astier mais également Boukerche (Boistelle and Astier, 1988; Boukerche, 2005) :

-La croissance mono-germe : un seul nucleus se forme sur la surface puis s'étale par apport d'unité de croissance afin de couvrir la face cristalline.

-La croissance poly-germes: plusieurs nucléi se forment simultanément mais ne s'étalent pas, ils finissent ainsi par recouvrir la face cristalline.

-La croissance par nucléation et étalement (Birth and Spread, B+S ; ou Nuclei Above Nuclei, NAN) : plusieurs nucléi se forment et s'étalent jusqu'au recouvrement total de la surface (cf. Figure 1.10). Sa cinétique de croissance est exprimée par (Mersmann et al., 2001a) :

$$G_{L,B+S} = a_{B+S} T \exp\left(-\frac{b_{B+S}}{T}\right) (S-1)^{\frac{2}{3}} (\ln S)^{\frac{1}{6}} \exp\left(-\frac{c_{B+S}}{T^2 \ln S}\right) \quad 1.37$$

Avec S : le rapport de sursaturation (-)

a_{B+S} , b_{B+S} , c_{B+S} , sont des constantes dont les unités sont respectivement ($\text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$), (K) et (K^2)

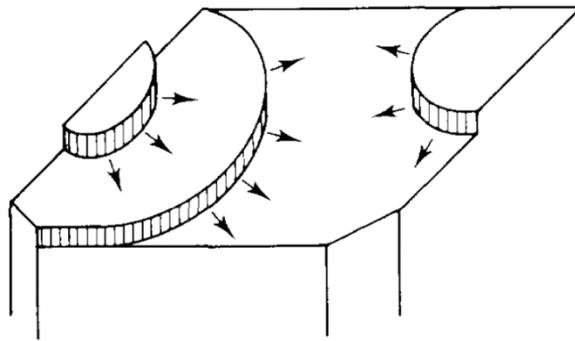


Figure 1.10 : Croissance par nucléation bidimensionnelle selon le modèle de « Birth and Spread » (Mullin, 2001)

ii. Croissance par dislocation vis :

Ce mécanisme de croissance, proposé en 1951 par Burton, Cabrera et Franck (BCF), est lié à l'existence d'imperfections à la surface du cristal (des dislocations vis).

En effet, la dislocation vis est un défaut bidimensionnel d'une surface cristalline. La dislocation émerge sur une face du cristal et de ce point d'émergence part un gradin appelé arête exposée. Le long de ce gradin, les forces d'attraction sont grandes et l'énergie d'insertion au réseau cristallin est faible, favorisant ainsi l'intégration des molécules (ou unités de croissance). En effet, les molécules arrivées sur la surface cristalline migrent jusqu'à ce gradin et intègrent ensuite le réseau cristallin. La marche avance donc en tournant autour du point d'émergence de la dislocation (cf. Figure 1.11). La cinétique de croissance selon ce modèle s'écrit comme suit (Mersmann et al., 2001a) :

$$G_{L,BCF} = a_{BCF} \exp\left(-\frac{b_{BCF}}{T}\right) (S-1) \ln S \tanh\left(\frac{c_{BCF}}{T \ln S}\right) \quad 1.38$$

Avec S : le rapport de sursaturation (-)

a_{BCF} , b_{BCF} , c_{BCF} , sont des constantes dont les unités sont respectivement ($\text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$), (K) et (K)

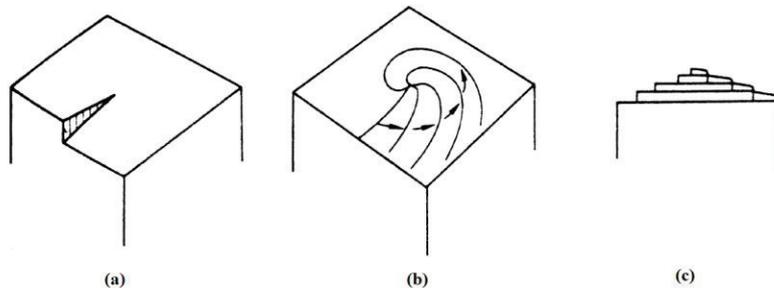


Figure 1.11 : Évolution d'une dislocation vis en spirale de croissance (Myerson, 1999)

II.4 Agglomération :

L'agglomération de deux ou plusieurs cristaux consiste en leur réunion en une particule plus grosse. Ce processus se distingue de l'agrégation par sa dépendance vis-à-vis de la sursaturation (Marchal, 1989). En général, les agglomérats sont plus solides que les agrégats, dont le mécanisme de formation est purement mécanique. Le processus d'agglomération peut être présenté par une succession de trois étapes (Mersmann, 2001) :

- Collisions entre les particules
- Association
- Consolidation de la liaison

La modélisation du mécanisme d'agglomération n'est pas facile, sa cinétique est généralement donnée comme étant le produit de trois contributions (Boukerche, 2005; David et al., 1991; Seyssiecq et al., 2000) :

- La probabilité de rencontre entre deux particules dépendant des conditions hydrodynamiques, de la viscosité de la suspension, de la concentration, de la taille et de la forme des cristaux ;
- La probabilité d'association en paire de deux particules lorsqu'elles sont en contact ;
- La probabilité de collage entre deux particules par cristallisation.

II.5 Brisure et attrition :

La brisure est le processus par lequel un cristal se fragmente en un certain nombre de cristaux plus petits. La brisure, qui produit des cristaux de tailles équivalentes, est à distinguer de l'attrition qui conserve à peu près la taille du cristal initial et donne naissance à de très petits cristaux. Ces processus sont des processus mécaniques pouvant se produire dans des suspensions sous-saturées et qui laissent des marques aisément visibles sur les faces cristallines. Ils ne nécessitent aucune sursaturation mais sont complexes et font intervenir des paramètres telles que les trajectoires des particules, leurs cohésions, leurs tailles et leurs

formes...La modélisation de ces phénomènes est délicate et les modèles proposés pour la brisure sont très proches des modèles d'agglomération. Pour plus d'information, le lecteur est invité à consulter les ouvrages suivants (Jones, 2002; Mersmann, 2001).

III. Polymorphisme cristallin :

III.1 Définition :

En cristallisation, le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à cristalliser sous des formes cristallines différentes mais chimiquement identiques. De cette définition, il est possible de déduire qu'un polymorphe est la phase cristalline solide d'un composé ayant la possibilité de s'arranger, au moins, sous deux réseaux cristallins différents (Bernstein, 2002). Le polymorphisme est un phénomène très répandu qui concerne la plupart des molécules organiques et inorganiques. Chaque polymorphe possède donc son réseau cristallin et par conséquent une énergie différente, c'est la raison pour laquelle les polymorphes présentent des propriétés physico-chimiques différentes (solubilité, compressibilité, température de fusion...) (Mangin et al., 2009).

Par exemple, le carbonate de calcium, CaCO_3 , cristallise sous trois formes différentes : la vaterite (maille hexagonale), l'aragonite (maille orthorhombique) et la calcite (forme stable, maille rhomboédrique).

Le polymorphisme peut également concerner des corps simples, il est alors nommé allotropie. Ainsi, le diamant et le graphite sont deux formes allotropiques du carbone.

Sous le terme de solvates, on désigne les phases cristallines qui incorporent des molécules de solvant à l'intérieur de leur réseau (cf. Figure 1.12). Les molécules de solvant peuvent être localisées dans la structure cristalline, dans des sites isolés, dans des plans, dans des canaux, ou non localisées précisément. Les solvates ont par conséquent une composition chimique différente des phases solides non solvatées et leur structure cristalline diffère. Ils sont dénommés abusivement « pseudopolymorphes ». Les solvates les plus courants sont évidemment les hydrates (Mangin et al., 2008).

Cependant, il est important de noter qu'à l'état liquide ou gazeux, tous les polymorphes d'une même molécule ont les mêmes propriétés physico-chimiques ; ainsi, la différence n'est notable qu'à l'état solide.

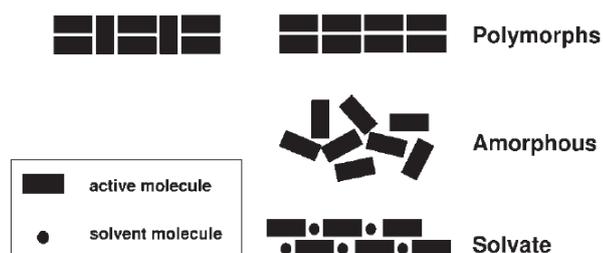


Figure 1.12 : Schématisation de polymorphe, solvate et phase amorphe d'après (Hilfiker, 2006)

III.2 Pourquoi l'étude du polymorphisme est-elle importante ?

Lorsqu'un composé donné présente plusieurs phases polymorphiques, une seule phase est stable thermodynamiquement dans un domaine de température et de pression données, les autres phases sont dites métastables. Chaque phase polymorphique présentant des propriétés physico-chimiques différentes, le polymorphisme revêt alors une importance majeure dans l'industrie pharmaceutique où chaque polymorphe est considéré comme un produit différent. Il est donc crucial de cribler tous les polymorphes d'un principe actif avant le dépôt d'un brevet et le passage à la phase de production. En effet, si un polymorphe plus stable émerge au milieu du processus de production, cela peut entraîner une perte financière colossale pour la compagnie pharmaceutique ; la mésaventure d'Abott concernant les polymorphes du Ritonavir en est un très bon exemple (Bauer et al., 2001). La production industrielle de ce principe actif a dû être arrêtée suite à l'apparition inattendue d'une phase plus stable ; il a alors été impossible de reproduire la phase initiale pour laquelle un brevet avait été déposé engendrant une perte estimée, par Abott, à 250 M\$.

En dépit des nombreuses études menées sur le polymorphisme (Bernstein, 2002; Brittain, 2009; Hilfiker, 2006; Mangin et al., 2009), plusieurs questions restent encore en suspens : Quelles sont les raisons pour lesquelles une phase polymorphe apparaît plutôt qu'une autre ? Pourquoi, dans certains cas, la phase métastable est-elle impossible à reproduire ? Quels sont les paramètres permettant de contrôler la cristallisation d'un système polymorphe ?...

III.3 Aspects thermodynamiques :

III.3.1 Stabilité des polymorphes :

Le concept, introduit par W. Gibbs, d'enthalpie libre, G , d'un système, à une température T sous une pression P , correspond à la partie transformable de l'énergie qui

permet de caractériser directement la réactivité physico-chimique (autrement dit la stabilité) du système. La relation fondamentale entre G , H , S_e et T devient à pression constante :

$$G(T) = H(T) - T * S_e(T) \quad 1.39$$

Traduisant le fait que : Energie utilisable = énergie totale – énergie « perdue » ou non transformable.

Soit un composé cristallisant sous deux formes polymorphiques, 1 et 2, sous une pression donnée P , l'enthalpie libre, G , s'exprime pour chaque polymorphe :

$$G_1(T) = H_1(T) - T * S_{e1}(T) \quad 1.40$$

$$G_2(T) = H_2(T) - T * S_{e2}(T) \quad 1.41$$

Ainsi :

- Si $G_1 < G_2$, alors la forme 1 est la plus stable thermodynamiquement ;
- Si $G_1 > G_2$, alors la forme 2 est la plus stable thermodynamiquement ;
- Si $G_1 = G_2$, alors les formes 1 et 2 sont à l'équilibre thermodynamique.

III.3.2 Énantiotropie et monotropie:

a) La règle des phases de Gibbs :

À l'équilibre, la règle des phases de Gibbs lie la variance F d'un système, thermodynamiquement multiphasique, au nombre de phases, φ_p , et au nombre de composés, C_{ch} (espèces chimiques) :

$$F = C_{ch} - \varphi_p + 2 \quad 1.42$$

La variance désigne le nombre de propriétés intensives (T , P , fractions molaires) qu'il est nécessaire de spécifier afin de définir l'état du système (Henley and Seader, 1981).

Pour un système de deux polymorphes ($\varphi_p = 2$; $C_{ch} = 1$), la variance est égale à 1. Le système est donc monovariant. Par conséquent, il suffit de définir un seul paramètre intensif pour définir tout le système. Cela signifie également que pour un système dimorphique, l'équilibre, à une pression fixée, ne peut être atteint qu'à une température donnée : **la température de transition de phases.**

Les notions d'énantiotropie et de monotropie peuvent être donc définies :

- Lorsque la température de transition de phases est inférieure à la température de fusion de chacun des polymorphes : le système est énantiotropique.
- Lorsque la température de transition de phases est supérieure à la température de fusion de chacun des polymorphes : le système est monotropique.

b) Représentation dans le diagramme G(T), H(T) à pression constante (corps pur) :

La Figure 1.13 met clairement en évidence la différence entre un système énantiotrope et un système monotrope. Cette figure regroupe les enthalpies libres et les enthalpies (molaires ou massiques) des deux phases polymorphes solides et de la phase fondue à pression fixée.

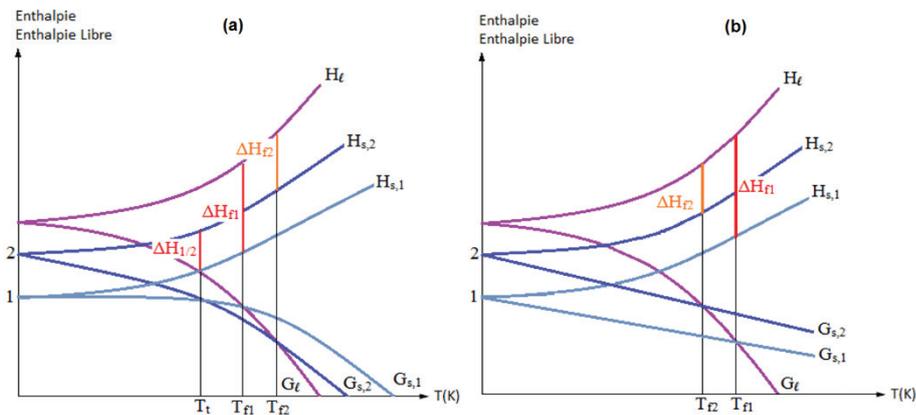


Figure 1.13 : Diagrammes d'enthalpie H et d'enthalpie libre G : (a) cas d'énantiotropie (b) cas de monotropie, d'après (Burger and Ramberger, 1979)

Avec :

$H_{s,1}$, $H_{s,2}$ et H_f : enthalpie respectivement du polymorphe 1, du polymorphe 2 et de la phase fondue ($J \cdot kg^{-1}$).

$G_{s,1}$, $G_{s,2}$ et G_f : enthalpie libre respectivement du polymorphe 1, du polymorphe 2 et de la phase fondue (J).

T_{f1} , T_{f2} , T_t : température de fusion respectivement du polymorphe 1, du polymorphe 2 et la température de transition entre les polymorphes 1 et 2 (K).

La température de fusion correspond à une égalité entre l'enthalpie libre de la phase fondue et l'enthalpie libre de la phase solide ($G_f = G_s$).

La Figure 1.13 (a) représente le cas d'un système énantiotrope :

- ✓ Les courbes des enthalpies libres des deux polymorphes 1 et 2 se coupent à une température T_t inférieure aux températures de fusion des deux polymorphes.
- ✓ La forme cristalline la plus stable d'un point de vue thermodynamique est :
 - La forme cristalline 1, si $T < T_t$
 - La forme cristalline 2, si $T > T_t$
 - Les formes 1 et 2 sont à leur équilibre si $T = T_t$

La Figure 1.11 (b) présente le cas d'un système monotrope :

- ✓ Les courbes des enthalpies libres des deux polymorphes ne se coupent pas avant leur intersection avec la courbe G.
- ✓ La forme cristalline 1 est la seule forme stable thermodynamiquement dans tout le domaine de température, jusqu'à la température de fusion.

c) Règles de Ramberger et Burger (corps pur) :

Tableau 1.2 : Règles de Ramberger et Burger (Burger and Ramberger, 1979)

Enantiotropie (avec $T_{f2} > T_{f1}$)	Monotropie (avec $T_{f1} > T_{f2}$)
$T_t < T_{f2}$	$T_t > T_{f1}$
Forme 1 stable si $T < T_t$	Forme 1 est toujours la plus stable
Forme 2 stable si $T > T_t$	
Transition solide-solide réversible	Transition solide-solide irréversible
La solubilité de 1 est inférieure à la solubilité de 2 si $T < T_t$	La solubilité de 1 est toujours inférieure à la solubilité de 2
La solubilité de 1 est supérieure à la solubilité de 2 si $T > T_t$	
La transition de la forme 1 vers la forme 2 est endothermique	La transition de la forme 2 vers la forme 1 est exothermique
$\Delta H_{f1} > \Delta H_{f2}$ avec $T_{f1} < T_{f2}$	$\Delta H_{f1} > \Delta H_{f2}$ avec $T_{f1} > T_{f2}$

Ces règles, associées à l'utilisation de l'analyse calorimétrique différentielle (ou DSC pour Differential Scanning Calorimetry), sont très utiles pour identifier le caractère énantiomorphe ou monotrope d'un composé.

d) Utilisation des courbes de solubilité (milieu solvant) :

Pour étudier la stabilité des polymorphes, le moyen le plus simple est la détermination de leur solubilité. En effet, la solubilité d'un solide cristallin dépend des énergies de réseaux du cristal qui dépendent des interactions intermoléculaires et du type de liaisons réalisées entre les molécules. Ainsi, deux cristaux différents auront des énergies de réseaux différentes et des solubilités différentes.

Thermodynamiquement, la phase polymorphe la plus stable (1) à T et P données aura une enthalpie libre plus faible que la phase métastable (2) :

$$G_{s,1}(T, P) < G_{s,2}(T, P) \quad 1.43$$

L'équilibre de solubilité, à T et P, de la forme i (i=1 ou 2) dans un solvant quelconque se traduit par :

$$G_{s,i}(T, P) = G_{l,i}(T, P, x_i^*) \quad 1.44$$

Avec $G_{l,i}(T, P, x_i^*)$, l'enthalpie libre partielle du soluté dissout dans la solution saturée en forme i, de fraction molaire x_i^* . Cette enthalpie libre est donnée par :

$$G_{l,i}(T, P, x_i^*) = G_l(T, P) + RT \ln(f_i(T, P, x_i^*)) \quad 1.45$$

Où $G_l(T, P)$ est l'enthalpie libre du soluté pur fondu, $f_i(T, P, x_i^*)$ la fugacité du soluté dans la solution saturée et R la constante des gaz parfaits.

La différence d'enthalpie libre entre les deux phases polymorphes s'exprime donc en fonction des fugacités selon :

$$G_{s,2}(T, P) - G_{s,1}(T, P) = RT \ln\left(\frac{f_2(T, P, x_i^*)}{f_1(T, P, x_i^*)}\right) \quad 1.46$$

La fugacité est proportionnelle à l'activité thermodynamique a_i de chaque phase qui est elle-même approximativement proportionnelle à la concentration dans le cas de solutions diluées. Par conséquent, en milieu dilué :

$$G_{s,2}(T, P) - G_{s,1}(T, P) = RT \ln\left(\frac{a_2}{a_1}\right) \approx RT \ln\left(\frac{C_2^*(T, P)}{C_1^*(T, P)}\right) \quad 1.47$$

Où $C_i^*(T, P)$ est la solubilité de la forme i à T et P.

Cette dernière équation permet de raisonner directement à partir des solubilités, au lieu d'utiliser les enthalpies libres, pour déterminer la stabilité des formes polymorphes dans le solvant, à T et P données (cf. Figure 1.14) :

- Si $C_1^* < C_2^*$ alors la forme 1 est la plus stable thermodynamiquement ;
- Si $C_1^* > C_2^*$ alors la forme 2 est la plus stable thermodynamiquement ;
- Si $C_1^* = C_2^*$ alors les formes 1 et 2 sont en équilibre thermodynamique.

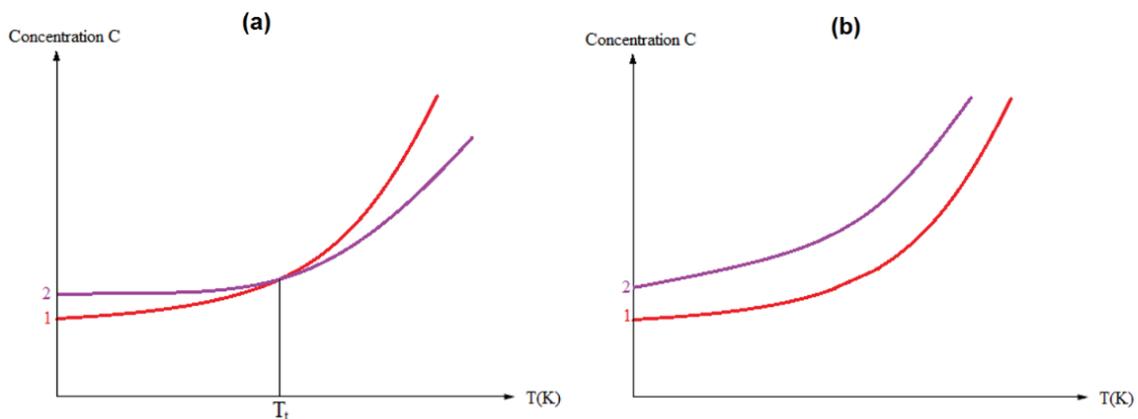


Figure 1.14 : Courbes de solubilité pour un système dimorphique (deux polymorphes) : (a) cas d'énantiotropie ; (b) cas de monotropie

Il est utile de rappeler qu'en accord avec la règle des phases de Gibbs pour un système monovariant, l'équilibre entre deux solides de la même composition n'est réalisé qu'à une seule température, à pression fixée. Ainsi, la température de transition de phase pour une pression donnée est la même quel que soit le solvant.

III.4 Aspects cinétiques : Règle des phases d'Ostwald

III.4.1 La règle des phases d'Ostwald (RPO):

Au début du 19^{ème} siècle, plusieurs scientifiques ont constaté expérimentalement que lorsqu'un refroidissement rapide est imposé, la cristallisation de certains sels inorganiques en solution aqueuse donne lieu à des cristaux métastables. Parmi ces sels, on cite le sulfate de sodium qui précipite sous sa forme heptahydratée à température ambiante avant l'apparition de la forme stable décahydratée. En 1897, Wilhelm Ostwald a essayé de généraliser ce comportement dans son article intitulé : « Études de la formation et transformation des substances solides » (Ostwald, 1897). La règle énoncée est la suivante : « un système métastable ne se transforme pas directement et nécessairement vers l'état le plus stable, mais plutôt vers l'état qui lui est le plus proche, c'est-à-dire, vers un état transitoire dont la formation, à partir du système original, requiert le moins d'énergie libre » (Mullin, 2001), cette règle est aujourd'hui connue sous le nom de : **Règle des phases d'Ostwald**.

III.4.2 Explications de la règle des phases d'Ostwald :

a) Explication cinétique

Si l'on considère un système monotropique dimorphique (cf. Figure 1.14 (b)), les vitesses de nucléation (cf. Équations (1.19)) pour la phase stable J_{st} et la phase métastable $J_{mét}$ s'écrivent :

$$J_{st} = A_{st} \exp\left(-\frac{B_{st}}{(\ln S_{st})^2}\right) \quad 1.48$$

$$J_{mét} = A_{mét} \exp\left(-\frac{B_{mét}}{(\ln S_{mét})^2}\right) \quad 1.49$$

Le facteur pré-exponentiel A dans l'expression des cinétiques de nucléation dépend de la fréquence d'attachement tandis que le terme exponentiel B reflète le travail de formation des germes critiques (cf. Paragraphe II.2.1.a). Keller et al. ont indiqué que l'attachement à la phase métastable présente moins de restrictions (Keller et al., 1994), ainsi Nývlt en a déduit que (Nývlt, 1995) :

$$A_{mét} > A_{st} \quad 1.50$$

Aussi, Nývlt a montré que l'effet de la sursaturation s'oppose à celui du paramètre énergétique B et que dans le cas où $B_{m\acute{e}t} < B_{st}$, la phase métastable ne devient cinétiquement avantageuse qu'à partir d'une certaine sursaturation (cf. Figure 1.15).

Afin de comparer les cinétiques de nucléation des phases polymorphes, Boistelle (Boistelle, 1985) met l'accent sur le facteur exponentiel B (cf. Équation (1.21)) car ce facteur influence d'une manière plus significative la cinétique de nucléation que le paramètre A. Boistelle démontre à travers l'exemple suivant qu'une faible différence d'énergie interfaciale peut être à l'origine d'un écart énorme entre les cinétiques de nucléation :

$$\text{Pour } S_{st} = 1,78 \text{ et } \sigma_{st} = 0.01 \text{ J} \cdot \text{m}^{-2} \quad J_{st} = 4,0 \text{ m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1} \quad 1.51$$

$$\text{Pour } S_{m\acute{e}t} = 1,6 \text{ et } \sigma_{m\acute{e}t} = 0.008 \text{ J} \cdot \text{m}^{-2} \quad J_{m\acute{e}t} = 2,4 \cdot 10^7 \text{ m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1} \quad 1.52$$

Ce calcul purement théorique suppose que $A_{st} = A_{m\acute{e}t} = 10^{20} \text{ m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$. Les écarts sur les sursaturations (10%) et les énergies interfaciales (20%) ont été choisis arbitrairement. Bien que la phase métastable ait la plus faible sursaturation, sa fréquence de nucléation reste plus importante grâce à son énergie interfaciale. En effet l'énergie interfaciale diminue avec l'accroissement de la solubilité (Mersmann, 1990).

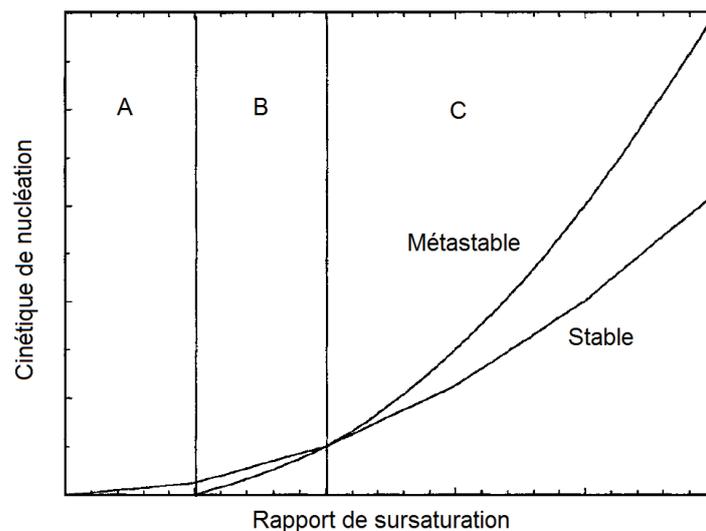


Figure 1.15 : Représentation de la cinétique de nucléation en fonction du rapport de sursaturation pour un système monotropique. Zone A : nucléation exclusive de la phase stable. Zone B : prédominance de la phase stable. Zone C : prédominance de la phase métastable. D'après (Nývlt, 1995)

Par conséquent, selon les travaux de Nývlt et Boistelle précédemment cités, une fréquence de nucléation très importante de la phase métastable par rapport à la phase stable donnerait l'avantage cinétique au polymorphe métastable et expliquerait la règle des phases d'Ostwald. Cependant, il est utile de noter que Cardew et Davey (Cardew and Davey, 1982) ont analysé les cinétiques de nucléation et ont montré que l'on est loin d'avoir

systématiquement $J_{mét} \gg J_{st}$ nécessaire pour obéir à la règle d'Ostwald et suggèrent qu'ajouter l'effet de la cinétique de croissance pourrait favoriser la cristallisation de la phase métastable et contribuer à expliquer cette règle dans certains cas de figures (Cardew and Davey, 1982; Parsons et al., 1993).

b) Explication thermodynamique

En se basant sur la théorie de la thermodynamique irréversible, Van Santen a montré que la règle des phases d'Ostwald minimise la production d'entropie (Van Santen, 1984). En effet Van Santen considère le schéma de réaction suivant (cf. Figure 1.16) :

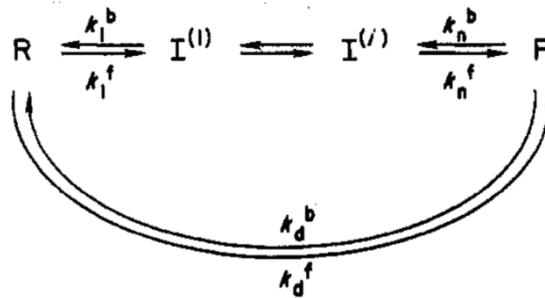


Figure 1.16 : Schéma d'une réaction selon un chemin direct et un autre indirect (Van Santen, 1984)

Van Santen compare la production d'entropie au cours de la transformation du réactif R au produit P via des états intermédiaires I avec la production d'entropie via un chemin direct. En se basant sur la théorie de la thermodynamique irréversible, il déduit l'équation suivante :

$$\frac{s_d}{s} = \frac{\xi_d^f}{\xi} = \sum_i \frac{\xi_d^f}{\xi_i^f} \approx n \quad 1.53$$

Avec s la production d'entropie pour le chemin indirect (avec formation d'états intermédiaires), s_d la production d'entropie pour le chemin direct (sans formation d'états intermédiaires), ξ la vitesse de réaction globale pour le chemin indirect, ξ_i^f la vitesse de réaction i (chemin indirect), ξ_d^f la vitesse de réaction pour le chemin direct et n un nombre entier tel que $(n - 1)$ est le nombre d'états intermédiaires formés. À partir de cette équation, on peut déduire que la production d'entropie est minimisée pour un chemin indirect, i.e. lors de la formation de phases métastables, ce qui explique thermodynamiquement la règle des phases d'Ostwald.

Threlfall (Threlfall, 2003) explique aussi thermodynamiquement la règle des phases d'Ostwald en se basant sur la thermodynamique irréversible. À travers les travaux de Marc Descamps présentés lors du 6^{ème} congrès international de pharmacie et de la chimie physique appliquée, Threlfall souligne l'importance de la compétition entre deux forces motrices

thermodynamiques opposées : la minimisation de G qui conduit à la formation de la phase stable et la maximisation de la vitesse de production d'entropie qui est la force motrice de la thermodynamique irréversible et qui conduit à la formation de la phase la moins stable. Les travaux de Descamp (Descamps, 2002) ont montré que pour certains composés, si la température du broyage est inférieure à la température de transition vitreuse le polymorphe stable se transforme en solide amorphe tandis que si la température de broyage est supérieure à la température de transition vitreuse le polymorphe stable subit une transformation solide-solide vers le polymorphe métastable et ceci sans fusion locale.

Threlfall (Threlfall, 2003) trouve dans ceci une explication de la règle d'Ostwald. Dans le cas d'un broyage, les forces mécaniques génèrent un excès d'énergie, la thermodynamique exige alors la redistribution efficace de ce surplus d'énergie. Dans la mesure où cet excès n'est pas dissipé sous forme de chaleur, il est transformé en énergie libre à travers la formation d'une phase moins stable. Dans le cas d'une cristallisation, la formation de la phase métastable peut être le résultat de la dissipation de l'énergie de cristallisation.

c) Discussion :

Outre les explications cinétiques et thermodynamiques de la règle des phases d'Ostwald (RPO), d'autres explications ont été proposées. Nous citons celle de Nývlt (Nývlt, 1995) qui, à partir de la mesure des largeurs des zones métastables, explique cette règle par les changements structurels dans la solution. Par ailleurs, Threlfall (Threlfall, 2003) avance une explication basée sur l'aspect structurel des phases polymorphes : une structure de la phase métastable proche de celle de la solution ou de l'état fondu favoriserait son apparition en premier. La RPO a aussi pu être expliquée par modélisation moléculaire, on cite les travaux de Desgrange et Delhommelle (Desgranges and Delhommelle, 2006) qui ont montré par simulation que les polymorphes dont les énergies libres sont très proches obéissaient à cette règle. Cependant, il est important de noter que la RPO n'est pas une loi et qu'elle ne s'applique pas à tous les systèmes polymorphiques. Cette règle ne permet pas non plus d'expliquer la disparition de polymorphes métastables après leur production, ni les difficultés de produire la phase stable même après des années d'essais (Dunitz and Bernstein, 1995). Pour comprendre ces comportements, il faut tenir compte de l'effet du solvant et des impuretés.

III.5 Effet du solvant et des impuretés sur la cristallisation des phases polymorphes :

III.5.1 Effet du solvant :

Le solvant de cristallisation joue un rôle crucial dans la cristallisation des phases polymorphes. En effet, selon la nature du solvant (polaire, apolaire, protique, aprotique) et dès l'étape de pré-nucléation, les molécules du solvant peuvent orienter la formation d'un germe plutôt qu'un autre, influençant ainsi la formation des différentes phases (Llinàs and Goodman, 2008). Les molécules de solvant peuvent aussi jouer le rôle d'impuretés et s'adsorber différemment sur les faces cristallines, et ainsi ralentir ou accélérer la croissance de certaines faces (Blagden and Davey, 2003).

Weissbuch et al. (Weissbuch et al., 2005) ont étudié l'effet du solvant sur la cristallisation des trois phases polymorphes de la glycine. En analysant les cinétiques de croissance des différentes faces en terme de structure du cristal et des interactions solvant-surface, soluté solvant, et soluté-soluté, ces auteurs expliquent la nucléation exclusive de la phase la plus métastable de la glycine en solution aqueuse.

Kitamura et al. (Kitamura et al., 2006) ont constaté que lorsque l'acétonitrile est utilisé comme solvant dans la cristallisation du BPT propyl ester (propyl 2-(3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl)-4-methylthiazole-5-carboxylate), seule la forme la plus stable nucléée alors que la phase métastable cristallise dans l'éthanol et le cyclohexane.

Trifkovic et al. (Trifkovic et al., 2007) ont montré que la cristallisation du chlorhydrate de ranitidine dans un solvant apolaire, favorisant les liaisons hydrogènes entre les molécules de ranitidine, produit la phase I, tandis qu'une cristallisation en solvant polaire induisait l'apparition de la phase II.

Plusieurs autres exemples traitant de l'effet du solvant sur la cristallisation des phases polymorphes existent dans la littérature (Acquah et al., 2015; Blagden et al., 1998; Davey et al., 2002a). Cet effet est généralement utilisé dans le criblage des phases polymorphes (Mangin et al., 2009) ou afin d'orienter le mécanisme de cristallisation vers la phase polymorphe souhaitée (Blagden and Davey, 2003; Llinàs and Goodman, 2008).

III.5.2 Effet des impuretés :

a) Impuretés solubles

Les impuretés solubles présentes en solution peuvent inhiber la nucléation d'une phase polymorphe de la même manière que les molécules du solvant, la seule différence est que ces

dernières sont présentes en très grande quantité par rapport aux impuretés (Llinàs and Goodman, 2008). Lorsque les impuretés sont ajoutées intentionnellement pour entraver ou favoriser la cristallisation d'une phase polymorphe alors elles sont appelées additifs. Les additifs peuvent empêcher la formation et la croissance des germes d'une certaine phase polymorphe sans pour autant interférer avec la cristallisation des autres phases comme le montre la Figure 1.17. Le choix d'un tel additif repose sur sa capacité à mimer des motifs spécifiques des assemblages moléculaires du polymorphe hôte souhaité tout en perturbant la croissance de l'autre polymorphe. De nombreux exemples dans la littérature utilisent des additifs pour la stabilisation de la phase métastable d'un système polymorphe (Davey et al., 1997; Gu et al., 2002).

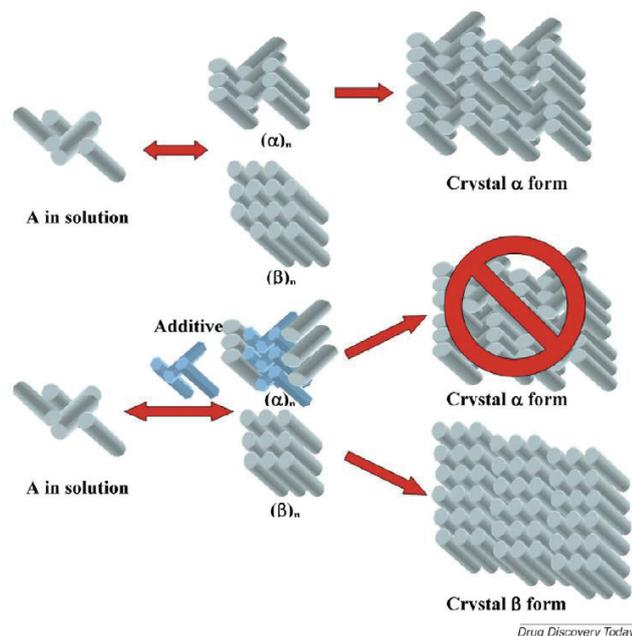


Figure 1.17 : Schéma du mécanisme de contrôle des phases polymorphes par ajout d'additifs (Llinàs and Goodman, 2008)

b) Impuretés insolubles :

La présence d'impuretés insolubles peut promouvoir la nucléation hétérogène et réduire la largeur de la zone métastable (Rauls et al., 2000), ceci peut influencer significativement la cristallisation d'un système polymorphique. En effet, les travaux de Boukerche et al. (Boukerche et al., 2010) ont montré que l'addition de particules étrangères lors de la cristallisation d'un principe actif pharmaceutique a induit une réduction significative des zones métastables de tous ses polymorphes. Ainsi, la phase stable a pu être obtenue plus facilement. Il est utile de noter que l'ajout d'impuretés insolubles n'induit pas

systématiquement la réduction de la zone métastable, ceci dépend de la nature de ces impuretés (Poornachary et al., 2008).

Les impuretés insolubles peuvent aussi être utilisées dans l'orientation structurale « templating » des phases polymorphes. En effet, plusieurs matériaux ont été utilisés en tant que support de cristallisation préférentielle de certains polymorphes. Par exemple, les supports SAM « Self Assembled Monolayers » sont des surfaces pouvant être conçues au niveau moléculaire pour contrôler le polymorphisme cristallin (Mann et al., 1988). En effet, Dressler et Mastai (Dressler and Mastai, 2007) ont montré que les surfaces SAM d'un dérivé de phénylalanine peuvent agir d'une manière similaire aux additifs et favoriser la cristallisation de la phase métastable de l'acide L-Glutamique. Les polymères sont aussi utilisés comme substrats de nucléation hétérogène permettant de découvrir et de sélectionner des polymorphes (Llinàs and Goodman, 2008). À titre d'exemple, dans les travaux de Lang et al. (Lang et al., 2002), des monocristaux de la phase orthorhombique métastable du paracétamol ont été cristallisés sur des billes de polypropylène.

III.6 Transition polymorphique :

La transition de phase polymorphique est la transformation d'un polymorphe métastable vers un polymorphe plus stable. Cette transformation peut intervenir à l'état solide, via la solution, via l'état fondu ou encore à l'interface cristalline (Sato, 1993). D'un point de vue cinétique, les trois derniers mécanismes sont plus rapides que les transitions solide/solide ; pour ce dernier, l'énergie d'activation est plus grande puisque la nucléation et la croissance de la nouvelle phase dans une seconde phase implique à la fois la diffusion des molécules et leur réorganisation à l'interface de la transformation (Caira, 1998). Dans cette étude, seule la transition polymorphique via solvant sera traitée.

- **Transition via le solvant de cristallisation**

La transition de phase entre le polymorphe métastable et le polymorphe stable via le solvant de cristallisation se fait en trois étapes :

- ✓ La nucléation de la forme stable
- ✓ La dissolution de la forme métastable
- ✓ La croissance de la forme stable

Soit deux polymorphes 1 et 2 dont la cristallisation obéit à la règle des phases d'Ostwald : à la concentration C , la phase qui nucléée en premier est la phase métastable 2, ce qui engendre une chute de concentration dans la solution ; arrivée à sa limite de solubilité la

forme métastable 2 atteint l'équilibre thermodynamique, la forme stable 1, toujours sursaturée, va nucléer engendrant une chute de la concentration au-dessous de la limite de solubilité de la forme 2. La forme 2 commence alors à se dissoudre pour alimenter la croissance de la forme stable et ceci jusqu'à son épuisement (observation d'un plateau de concentration) ; une fois la forme 2 épuisée, la croissance de la forme 1 continue jusqu'à sa limite de solubilité.

Ce processus est schématisé sur la Figure 1.18 qui présente l'évolution dans le cas d'une transition limitée par :

- La croissance de la forme stable ($K_G \ll K_D$) : la vitesse de croissance de la forme stable (K_G) est inférieure à la vitesse de dissolution de la forme métastable (K_D).
- La dissolution de la forme métastable ($K_G \gg K_D$) : la vitesse de croissance de la forme stable (K_G) est supérieure à la vitesse de dissolution de la forme métastable (K_D).

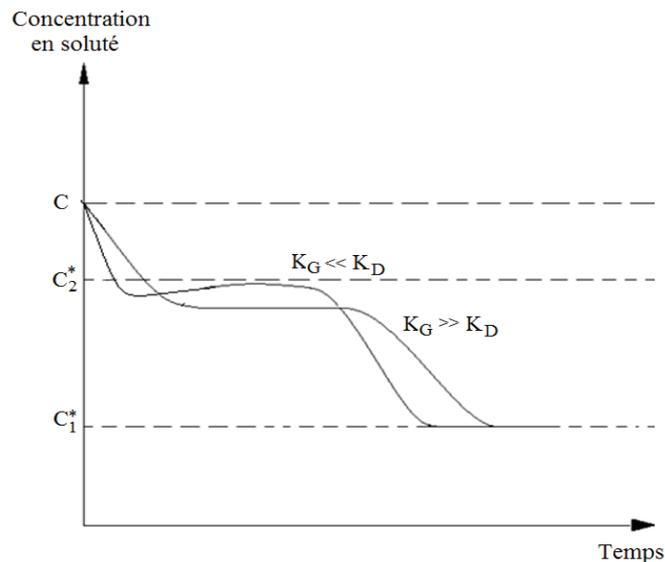


Figure 1.18 : Évolution de la concentration en fonction du temps lors d'une transition de phase polymorphique d'après (Davey et al., 2002b).

D'après la Figure 1.18, si la vitesse de croissance est le facteur limitant de la transition de phase ($K_G \ll K_D$) alors le plateau de concentration est proche de la solubilité de la phase métastable ; tandis que si la dissolution est le facteur limitant ($K_G \gg K_D$), alors le plateau de concentration est proche de la solubilité de la forme stable (Davey et al., 2002b)

III.7 Problématique :

Lors d'une étude des polymorphes d'un principe actif (Boukerche, 2005), il a été constaté que la phase stable n'arrive pas à nucléer en cuve agitée, et ceci malgré l'importance

de la sursaturation par rapport à la phase stable. Dans le cadre de cette même étude, l'évolution de la vitesse de nucléation primaire en fonction de la concentration en solution a été tracée selon le modèle de Boistelle (Boistelle, 1985) (cf. Figure 1.19). Ce modèle met en évidence la prédominance de la nucléation de la phase métastable (2) par rapport à la phase stable (1) à partir d'une certaine sursaturation. Ceci rejoint l'explication cinétique de la règle des phases d'Oswald qui justifie la nucléation de la phase métastable en premier (cf. Paragraphe III.4.2.a). Cependant, cette explication ne justifie pas l'absence de la phase stable. En effet, il est très clair que la vitesse de nucléation de la phase stable est non nulle et que même si l'on suppose que la croissance de la phase métastable est très importante par rapport à la phase stable, cette dernière devrait nucléer ne serait-ce qu'en très faible quantité et le système devrait évoluer vers la phase stable par une transition polymorphique. Or, expérimentalement, on n'observe aucune évolution du système comme Boukerche l'a encore montré, même après avoir laissé les suspensions sous agitation ; en isotherme pendant des jours, aucune évolution du système n'a également été observée. La question qui se pose alors naturellement est : pourquoi la phase stable n'a-t-elle pas cristallisé en cuve agitée ?

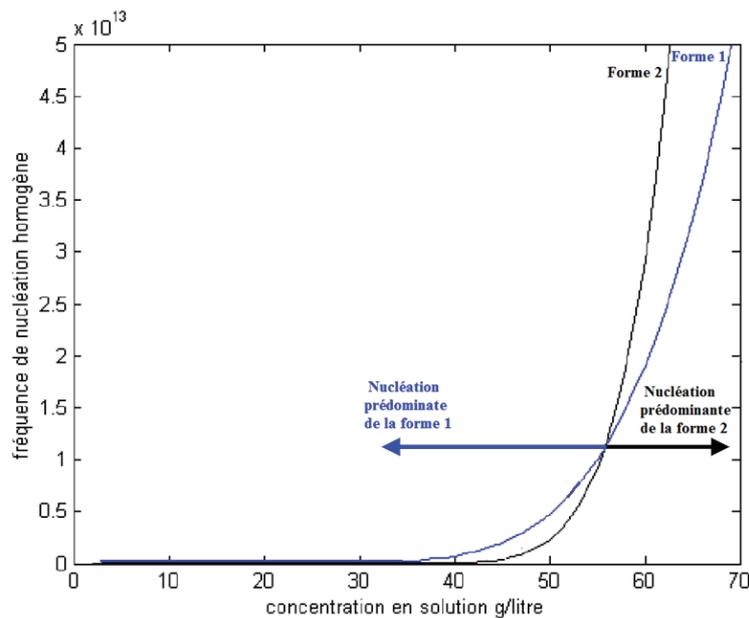


Figure 1.19 : Variation de la vitesse de nucléation homogène en fonction de la concentration selon le modèle de Boistelle (Boukerche, 2005)(Forme 1 = Forme stable et Forme 2 = Forme métastable)

L'explication de l'absence de la phase stable en cuve agitée par la présence d'impuretés ou l'effet du solvant est à exclure. En effet, cette phase a cristallisé en milieu stagnant dans le même solvant que celui utilisé en cuve agitée. Par conséquent une autre hypothèse est proposée pour expliquer ce comportement : les germes de la phase stable nucléée simultanément avec ceux de la phase métastable. Cependant, à cause de la croissance rapide

de la phase métastable, la sursaturation chute rapidement. Ainsi, les germes de la phase stable, ayant une croissance plus lente, se retrouvent rapidement sous la taille critique et se redissolvent sous l'effet d'un pseudo mûrissement d'Ostwald. Cette hypothèse propose ainsi une nouvelle explication de la règle des phases d'Ostwald par le mécanisme de mûrissement d'Ostwald. Ce n'est sans doute pas le seul mécanisme qui influence la nucléation des polymorphes mais c'est un mécanisme dont il nous paraît important de quantifier l'effet. Le but de cette thèse est ainsi d'examiner cette hypothèse pour un système obéissant à la règle des phases d'Ostwald par le biais de la modélisation.

III.8 Le mûrissement d'Ostwald

Lorsque les particules solides sont dispersées dans une solution saturée, les plus petites particules se dissolvent et le soluté est déposé sur les particules les plus larges. Les plus grosses particules croissent donc au détriment des plus petites, ce phénomène est dû à la tendance de la phase solide de s'ajuster de manière à avoir l'énergie libre de surface minimale (Mullin, 2001) (cf. Figure 1.20). Ce phénomène isotherme est nommé **mûrissement d'Ostwald**.

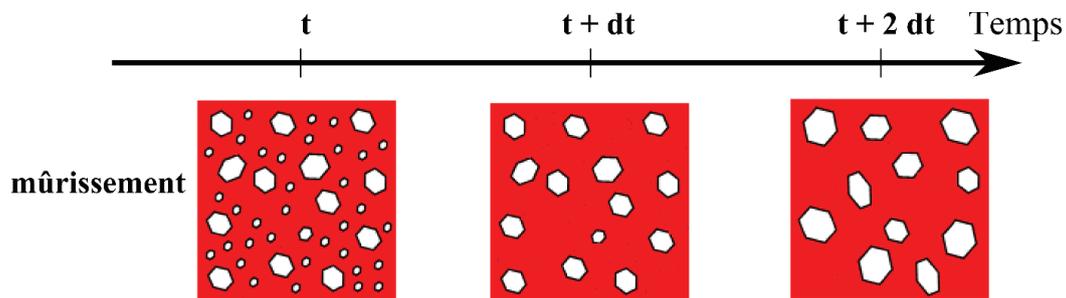


Figure 1.20 : Évolution d'une population de cristaux avec le temps sous l'effet du mûrissement

La force motrice du mûrissement est la différence de solubilité entre les grosses et les petites particules, celle-ci est mise en évidence grâce à l'équation de Gibbs-Thomson écrite ici pour une particule sphérique de rayon r (Shahandeh and Nategh, 2007) :

$$\ln\left(\frac{C_r^*}{C_\infty^*}\right) = \frac{2\sigma v}{RT r} \quad (1.54)$$

Avec :

C_r^* : solubilité d'une petite particule de taille r (mol.m^{-3}).

C_∞^* : saturation à l'équilibre pour les grosses particules dont la taille est de l'ordre de quelques micromètres (solubilité) (mol.m^{-3}).

v : volume molaire du soluté ($\text{m}^3.\text{mol}^{-1}$).

σ : énergie interfaciale à l'interface solide-liquide (J.m^{-2}).

Dans le cas où le rayon r n'est pas trop petit (de l'ordre de 0,1 à 1 μm), le développement limité du logarithme dans l'équation (1.54) donne (Boistelle and Astier, 1988) :

$$C_r^* = C_\infty^* \left(1 + \frac{2\sigma v}{RT r} \right) \quad (1.55)$$

D'après l'équation (1.55), il apparaît que la solubilité croît sensiblement pour les petites particules de rayon inférieur à un micromètre. Ceci est mis en évidence sur la Figure 1.21 qui montre la différence de solubilité entre les très fines particules et celles de taille infinie pour l'acide adipique à 50°C. Il est utile de noter que la variation de la solubilité avec la taille est connue sous le nom de l'effet de Gibbs-Thomson.

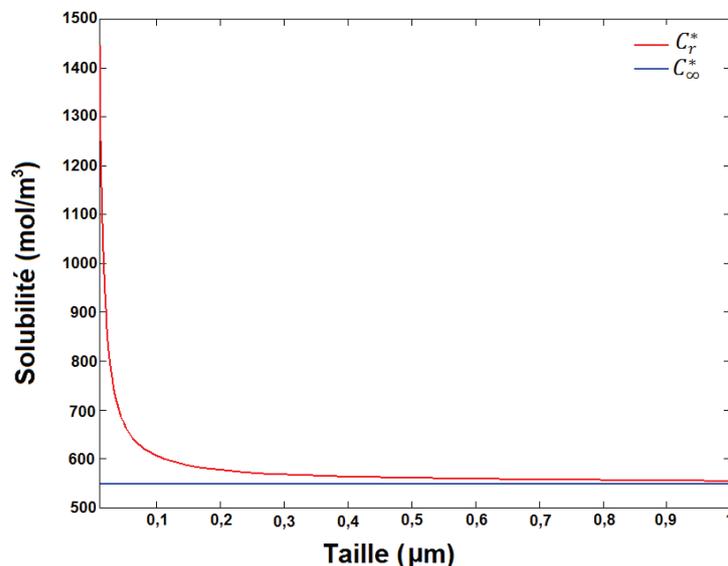


Figure 1.21 : La solubilité dépendante de la taille ($C^*(L)$) et la solubilité absolue (C^*) de l'acide adipique à 50°C

À partir de ce qui précède, pour un système qui obéit à la règle des phases d'Ostwald, l'apparition de la phase stable, à des concentrations proches de la solubilité de la forme métastable, ne signifie pas forcément qu'elle n'a pas réussi à nucléer avant. En effet, les vitesses de croissance des deux phases ainsi que la qualité du transfert de matière vont favoriser ou défavoriser le phénomène de mûrissement qui peut influencer fortement la cristallisation de la phase à croissance lente (la phase stable dans le cas d'étude).

Le pseudo mûrissement d'Ostwald, précédemment évoqué et qui concerne différentes phases polymorphes, diffère du « vrai » phénomène de mûrissement d'Ostwald qui concerne, lui, les particules d'une même phase. Par abus de langage et pour plus de simplicité, seule l'appellation « mûrissement d'Ostwald » sera utilisée dans la suite du manuscrit.

IV. Conclusion :

Ce premier chapitre comporte une étude bibliographique dont le but est d'offrir une meilleure compréhension des différents mécanismes de la cristallisation et du polymorphisme. L'accent a tout d'abord été mis sur les différents modèles de nucléation et de croissance. Les aspects thermodynamiques et cinétiques des phases polymorphes ont ensuite été étudiés et ont permis de cerner leurs influences sur la compétition entre les polymorphes.

Dans ce contexte, la règle des phases d'Ostwald qui stipule que la phase métastable nucléée toujours en premier a été discutée et la problématique de la thèse qui vise à expliquer cette règle a été posée. Ainsi, il est supposé qu'un autre phénomène, appelé « le mûrissement d'Ostwald », peut être à l'origine de l'inhibition de la nucléation de la phase stable.

Dans le chapitre suivant, une étude expérimentale sur un produit modèle va être menée afin de pouvoir par la suite vérifier l'hypothèse proposée dans ce chapitre. La vérification de l'hypothèse se fera par le biais de deux modèles, développés dans les chapitres 3 et 4, qui se baseront sur les cinétiques de nucléation et de croissance introduites dans ce chapitre.

Chapitre 2

Étude

expérimentale du

polymorphisme

I. Introduction

D'après l'étude bibliographique présentée au chapitre précédent, le polymorphisme apparaît comme un phénomène complexe et difficile à prédire et à contrôler. Mis à part l'effet du solvant et l'effet de la présence d'additif ou d'impureté sur la cristallisation des phases polymorphes, l'accent a été mis sur l'effet du mûrissement d'Ostwald sur l'ordre d'apparition des phases polymorphes. Le mûrissement d'Ostwald est une conséquence directe de la variation de la solubilité avec la taille des cristaux. Cette variation est très importante pour les particules de taille inférieure à 1 μm . Ceci nous a amené à ajouter une nouvelle hypothèse qui explique la règle des phases d'Ostwald avec le phénomène du mûrissement d'Ostwald : selon la règle d'Ostwald, l'apparition de la phase métastable se fait en premier suivie par celle de la phase stable. Selon notre hypothèse, les deux phases nucléent simultanément, cependant la phase stable, ayant une cinétique de croissance plus lente, se redissout à cause du mûrissement.

Dans ce chapitre, des critères ont été formulés afin de choisir un produit modèle pour mener à bien cette étude. Par la suite une étude expérimentale en cuve agité et en milieu stagnant est effectuée, ceci dans le but de fournir les données nécessaires à la partie modélisation (chapitres 3 et 4) dont les résultats permettront de juger de la validité de l'hypothèse émise.

II. Choix du produit :

II.1 Les critères de choix :

Afin de pouvoir vérifier l'hypothèse émise au chapitre précédent (cf. Chapitre 1, section III.7) un composé modèle est choisi selon les critères suivants :

- ✓ Avoir un nombre de polymorphe restreint : afin de diminuer le degré de complexité de l'étude et de la modélisation de la cristallisation des phases polymorphes, il est préférable de choisir un produit dont le nombre de polymorphes ne dépasse pas trois ;
- ✓ Vérifier la règle des phases d'Ostwald ;
- ✓ Ne pas présenter de risque particulier : le danger d'exposition au composé choisi et aux solvants associés doit être minimal.

Après une première revue bibliographique, deux produits sont retenus : le paracétamol et l'acide L-Glutamique. Une étude bibliographique plus approfondie ainsi qu'une étude préliminaire sont menées afin de choisir entre ces deux composés.

II.2 Le paracétamol :

II.2.1 Présentation du produit :

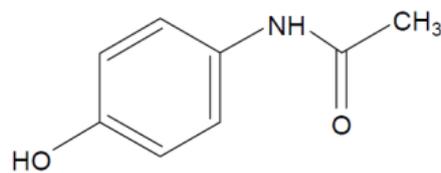


Figure 2.1: Représentation de la molécule de Paracétamol

Le paracétamol ($C_8H_9NO_2$, cf. Figure 2.1), connu aussi sous le nom d'acétaminophène, est une drogue analgésique ayant trois phases polymorphiques cristallines (Brittain, 2009) :

- *La phase I, monoclinique* est le polymorphe le plus stable thermodynamiquement à pression atmosphérique ; il présente un faciès en octaèdre.
- *La phase II, orthorhombique* est un polymorphe métastable ayant un faciès en aiguille.
- *La phase III, monoclinique* est le polymorphe le plus instable des trois, son faciès n'a jamais pu être observé.

Le paracétamol est un système monotropique dans tout le domaine de température, à pression atmosphérique (Di Martino et al., 1996). La phase polymorphique métastable II est préférée en industrie pharmaceutique car elle présente des propriétés de compressibilité plus intéressante que la phase stable I (Nichols and Frampton, 1998).

II.2.2 Méthodes d'obtention :

Les méthodes utilisées pour cristalliser l'acétaminophène dépendent de la phase polymorphique souhaitée :

- La phase I étant la plus stable, elle est généralement obtenue à l'aide d'une cristallisation en solution par refroidissement. Le solvant le plus utilisé est l'éthanol (Barthe et al., 2008; Mitchell et al., 2011; Mitchell and Frawley, 2010). La cristallisation par anti solvant (le plus souvent de l'eau) est également reportée pour l'obtention de cette phase (Trifkovic et al., 2009) ;
- La phase II est obtenue par cristallisation de l'état fondu du paracétamol (Burley et al., 2007; Di Martino et al., 1997). Elle peut également être obtenue par cristallisation d'une solutionensemencée par des cristaux de phase II orthorhombiques (Al-Zoubi, 2003; Nichols and Frampton, 1998), ou sans ensemencement en solution (Barthe et al., 2008). Cependant, dans ce dernier cas, il est nécessaire de récolter les cristaux tout de suite après leur apparition afin d'éviter leur transition vers la phase I (Al-Zoubi et al., 2002; Barthe et al., 2008).
- La phase III étant la plus métastable du paracétamol, son isolement est plus difficile que celui de la phase II mais sa cristallisation reste possible depuis l'état fondu (Di Martino et al., 1997) ou l'état vitreux du paracétamol (Burley et al., 2007).

II.2.3 Vérification de la règle d'OSTWALD pour le Paracétamol :

Barthe et al. (Barthe et al., 2008) ont cristallisé le paracétamol dans un cristallisateur agité de 500 ml. D'après leurs travaux, la phase II du paracétamol nucléée spontanément lors d'une cristallisation par refroidissement ($-1^{\circ}\text{C}/\text{min}$) de 70°C à 5°C dans un solvant qui contient 95% d'éthanol et 5% de méthanol (cf. Figure 2.2 (a)). Les cristaux de la phase II subissent ensuite une transition de phase polymorphique vers la phase stable I (cf. Figure 2.2 (b) et (c)). Ainsi, ces observations confirment que le paracétamol obéit à la règle des phases d'Ostwald.

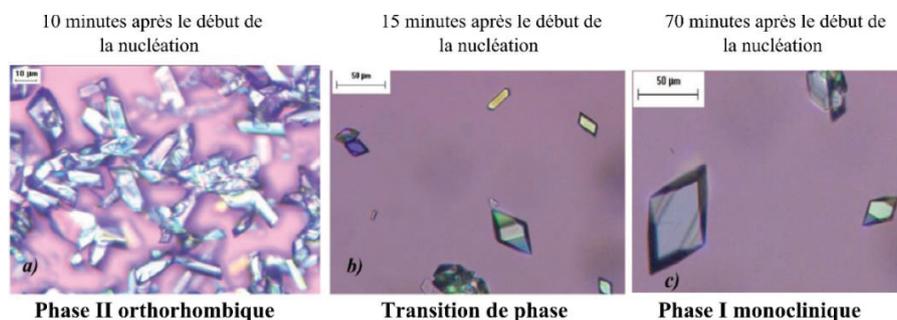


Figure 2.2 : Cristallisation des polymorphes I et II du paracétamol en solution (95% éthanol + 5% méthanol) (Barthe et al., 2008) : (a) nucléation de la phase II, (b) transition de la phase II vers la phase I, (c) fin de la transition de phase

II.2.4 Étude préliminaire :

Puisque la phase polymorphique III du paracétamol n'a jamais été obtenue en solution, cette étude s'est focalisée sur les phases I et II. Des essais expérimentaux préliminaires ont été menés afin d'isoler la phase métastable II afin d'effectuer, par la suite, les mesures de solubilités des deux formes et l'étude de leur cristallisation sous différentes conditions opératoires.

Le paracétamol commercial (Sigma Aldrich[®], lot SLBH0185V, BioXtra, pureté > 99%) a été cristallisé dans des mélanges de solvants suivants : l'éthanol absolu (Sigma Aldrich[®], pureté>99,8%), méthanol (Fisher[®], pureté>99%) et le Diéthylamine DEA (Acros Organics[®], pureté>99%). Le paracétamol commercial a été analysé par calorimétrie différentielle à balayage (DSC), le thermogramme obtenu (cf. Figure 2.3) indique un point de fusion à 168,36°C pour une vitesse de chauffe de 10°C/min correspondant au point de fusion du polymorphe I reporté dans la littérature (Di Martino et al., 1996). À titre indicatif, la phase I a une température de fusion d'environ 169°C tandis que la forme II a une température de fusion d'environ 157°C (Di Martino et al., 1996).

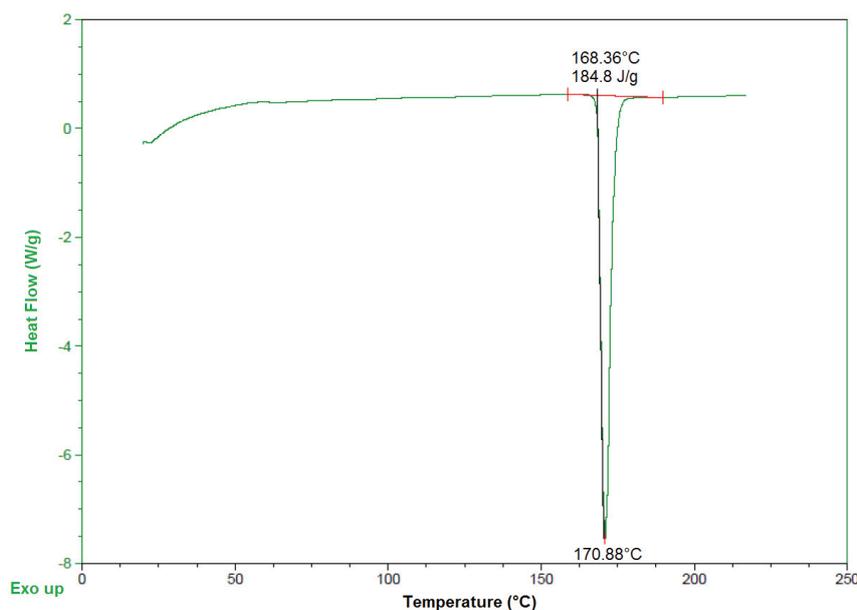


Figure 2.3 : Thermogramme du Paracétamol commercial

Les expériences ont toutes été menées avec une vitesse de refroidissement de -1°C/min, d'après les conditions opératoires reportées par Barthe et al. (Barthe et al., 2008). Un cristalliseur de 100 mL agité (600 rpm) double enveloppé a été utilisé. Les cristallisations réalisées sont les suivantes :

- Cristallisation du paracétamol dans l'éthanol pur : l'objectif est de ne cristalliser que la phase stable. La solution est refroidie de 60 à 10°C, la concentration du paracétamol est de 248 g/kg de solvant. Des cristaux de forme octaèdre, correspondant bien à la phase stable I, ont été observés (cf. Figure 2.4(a)).
- Cristallisation du paracétamol dans un mélange éthanol/méthanol (95/5) afin de reproduire les résultats de Barthe et al. (Barthe et al., 2008). La solution est donc refroidie de 70 à 5°C, la concentration du paracétamol est de 407 g/kg. Des cristaux en aiguilles et en octaèdres, correspondant respectivement à la phase métastable II et à la phase I, ont nucléé en même temps, il a donc été impossible d'isoler la phase II (cf. Figure 2.4 (b)).
- Cristallisation du paracétamol dans un mélange éthanol/DEA (95/5) afin d'augmenter la probabilité d'obtention de la phase métastable II. Le paracétamol est en effet plus soluble dans le DEA (Granberg and Rasmuson, 1999). Or, une solubilité plus élevée implique une énergie interfaciale plus faible (Mersmann, 1990) engendrant ainsi une diminution de la barrière énergétique de nucléation (Cf. Chapitre 1) et donc une augmentation de la probabilité d'obtenir toutes les phases polymorphes. Une solution, de concentration 512,5 g/kg de solvant, est refroidie de 63 à 10°C. Les phases I et II ont été observées avec une plus grande proportion de la phase II par rapport à l'essai précédent ; cependant, la phase métastable II n'a pas pu être isolée (cf. Figure 2.4 (c)).

Les essais expérimentaux menés sur le paracétamol n'ont pas permis d'isoler la phase métastable. Ainsi, il n'a pas pu être possible de poursuivre l'étude pour obtenir les solubilités de chacun des polymorphes. L'étude avec le paracétamol a donc dû être stoppée. Le second produit sélectionné, l'acide L-Glutamique, est donc testé.

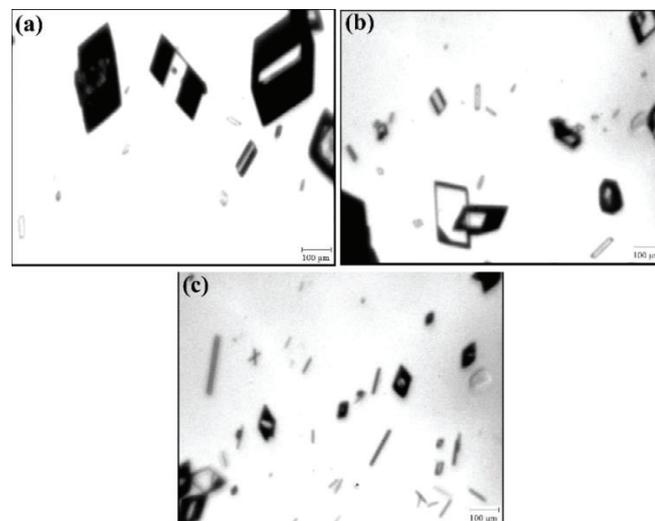


Figure 2.4 : Images *in situ* des cristaux de paracétamol : (a) éthanol pur (50 min après le début de la rampe de refroidissement), (b) éthanol/méthanol à 95/5 (40 min après le début de la rampe), (c) éthanol/DEA à 95/5 (40 min après le début de la rampe)

II.3 Acide L-Glutamique

II.3.1 Présentation du produit :

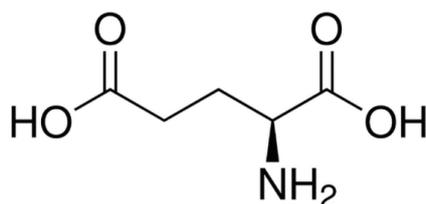


Figure 2.5 : Représentation de l'acide L-Glutamique

L'acide L-Glutamique (L-Glu) ($C_5H_9NO_4$) est un acide aminé naturel constituant les protéines et qui peut être synthétisé par le corps humain (Alatalo et al., 2010). Dans le milieu industriel, l'acide L-Glutamique est d'une grande importance commerciale, pas moins de 10 000 tonnes sont produites chaque année (Garti and Zour, 1997). Il peut être utilisé comme un additif alimentaire et comme constituant dans l'élaboration de produits pharmaceutiques (Garti and Zour, 1997). L'acide L-Glutamique possède deux phases polymorphes (Kitamura, 1989):

- La *phase α* qui est la phase métastable, elle présente un faciès prismatique.
- La *phase β* est la phase la plus stable thermodynamiquement à pression ambiante. Elle se présente sous forme de prisme.

L'acide L-Glutamique est un système monotrope à pression ambiante, les deux phases α et β possèdent la même maille élémentaire : orthorhombique simple, cependant les caractéristiques des mailles sont différentes (Bernstein, 2002). La production de la phase métastable α est privilégiée, car la phase stable β peut générer des difficultés au niveau de la production, du transport et du stockage (Bernstein, 2002).

II.3.2 Méthodes d'obtention

Les méthodes les plus utilisées afin de produire chacune des phases de l'acide L-Glutamique sont les suivantes :

- La *phase α* peut être produite soit par précipitation (Garti and Zour, 1997; Lindenberg and Mazzotti, 2009; Roelands et al., 2005), soit par cristallisation par refroidissement rapide dans de l'eau, jusqu'à une température finale inférieure à 20°C (Kitamura, 1989; Ni and Liao, 2008).

- La *phase β* est généralement produite par cristallisation par refroidissement lent dans de l'eau, jusqu'à une température finale supérieure à 45°C (Kitamura, 1989; Jochen Schöll et al., 2006).

II.3.3 Vérification de la règle des phases d'Ostwald

D'après les travaux rapportés dans la littérature par Kitamura (Kitamura, 1989) ainsi que Ni et al. (Ni and Liao, 2008), lorsque l'acide L-Glutamique est cristallisé en solution par un refroidissement rapide (-1,5°C/min), jusqu'à une température inférieure à 20°C, la phase α nucléée exclusivement. De plus, la transition de la phase α vers la phase β est très lente (plusieurs heures) (Jochen Schöll et al., 2006). Ainsi, d'après ces travaux, le système polymorphique de l'acide L-Glutamique obéit à la règle des phases d'Ostwald, lorsque la température finale est inférieure à 20°C.

II.3.4 Cristallisation des deux phases polymorphes du LGlu :

L'acide L-Glutamique, de Sigma Aldrich Co.Ltd (Lot BCBH3883V, pureté $\geq 99,5\%$) est utilisé dans cette étude. Le solvant est de l'eau ultra-pure. Une analyse par Diffraction des Rayons X (DRX) est réalisée sur un échantillon du produit commercialisé. Elle a permis de confirmer que seule la phase stable, β , est présente (cf. Annexe A.1).

Dans un premier temps, la phase β est préparée selon le protocole expérimental suivant : une solution de concentration de 44 g/kg de solvant est refroidie de 80 à 60°C, à une vitesse de -1,5°C/min. La phase β nucléée, exclusivement, 40 minutes après la fin de la rampe de refroidissement.

Dans un second temps, la phase métastable α est produite selon le protocole expérimental suivant : une solution de concentration de 15 g/kg de solvant est refroidie de 50 à 5°C, à une vitesse de -1,5°C/min. La nucléation de la phase α est, cette fois, observée 50 minutes après la fin de la rampe de refroidissement. Les cristaux de α sont alors rapidement filtrés et séchés à température ambiante.

Ces résultats sont confirmés par DRX et par Microscopie Electronique à Balayage (MEB) et sont présentés dans la Figure 2.6 (Tahri et al., 2016) (cf. Annexe A.2).

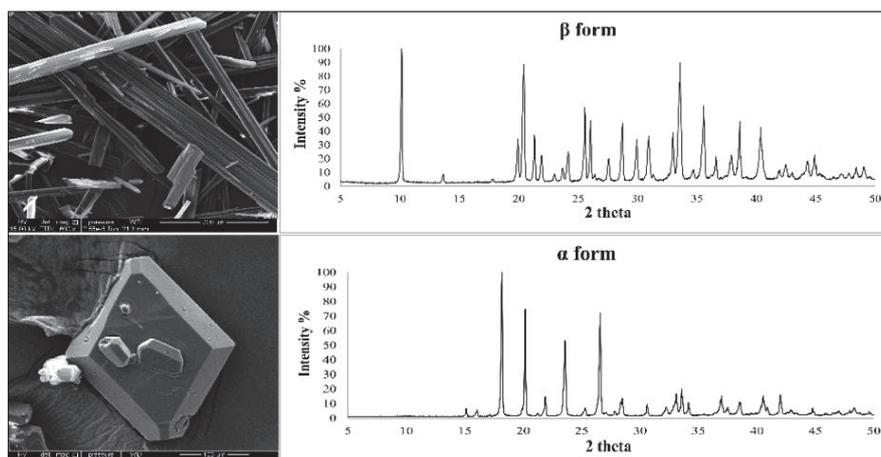


Figure 2.6 : Caractérisation des deux phases polymorphiques du LGlu (Tahri et al., 2016)

Les premiers résultats expérimentaux ayant montré la possibilité de cristalliser séparément les deux polymorphes et le respect de la règle des phases d'Ostwald, l'acide L-Glutamique est retenu pour la suite de cette étude.

III. Montages et protocoles expérimentaux :

III.1 Mesures de solubilité :

III.1.1 Dispositif expérimental :

Un cristallisateur en verre agité d'un volume de 100 mL, double enveloppé avec son couvercle en inox également double enveloppé, est utilisé pour les mesures de solubilité des polymorphes α et de β dans l'eau ultra-pure (cf. Figure 2.7). L'agitation est assurée par une turbine à trois pâles en verre (multi-plan tripale TT, Mixel[®], France), sa vitesse est fixée à 600 min^{-1} afin d'établir un régime turbulent. La température est contrôlée par un bain thermostaté (ministat, Huber[®], Allemagne) et vérifiée par une sonde de température calibrée (T900, Dostamann electronic GmbH[®], Allemagne) dont la précision est de $\pm 0,03^\circ\text{C}$.



Figure 2.7 : Photographie du réacteur 100 mL

III.1.2 Protocole expérimental

Les produits utilisés dans les mesures de solubilité sont les suivants :

- L'eau ultra-pure
- La phase α cristallisée obtenue selon la procédure décrite au paragraphe II.3.4
- La phase β provenant directement du produit commercial.

En premier lieu, une étude de stabilité est réalisée. L'objectif est de déterminer le temps nécessaire à la suspension de LGlu pour atteindre l'équilibre thermodynamique. Cette étude est effectuée à 10°C puisque c'est à basse température que les cinétiques sont les plus lentes. Un excès de solide est ajouté à la solution à 10°C puis, à intervalles de temps réguliers, la concentration est mesurée par une méthode gravimétrique dont les étapes sont les suivantes (Tahri et al., 2016) :

1. Deux échantillons de 2 mL chacun sont prélevés avec une pipette jaugée (Précision A) équipée d'un papier filtre afin d'aspirer uniquement la solution.
2. Les échantillons sont introduits dans des petits flacons en verre préalablement pesés. Les flacons sont immédiatement fermés puis pesés avec une balance d'analyse (CP225D, Sartorius®, France).
3. Leurs couvercles enlevés, les flacons sont introduits dans une étuve chauffée à 85°C.
4. Après 24h, les flacons ne contenant que du solide (extrait sec), sont mis au dessiccateur jusqu'à ce qu'ils reviennent à température ambiante. Ils sont finalement pesés avec la même balance analytique présentée ci-dessus. La concentration, C (g/kg de solvant), est déduite à partir de la masse du solide sec et du solvant.

La Figure 2.8 présente les résultats de l'étude de stabilité de la suspension. L'équilibre thermodynamique est considéré atteint lorsque les concentrations sont constantes, soit ici après deux heures. Cette durée sera ensuite prise en compte pour toutes les mesures de solubilité.

En deuxième lieu, les mesures de solubilités des deux polymorphes sont effectuées entre 10°C et 70°C par la méthode gravimétrique détaillée ci-dessus (Tahri et al., 2016). Pour la phase métastable α , une sonde vidéo immergée dans la suspension permet de vérifier qu'aucune transition polymorphique n'a lieu pendant les mesures.

L'erreur est calculée statistiquement selon l'équation suivante :

$$Erreur = \pm \frac{Ecart\ type}{\sqrt{(nombre\ d'échantillons)}} * coefficient\ de\ student \quad 2.1$$

Pour une répétabilité de 10 échantillons et un intervalle de confiance de 95%, le coefficient de student vaut 2,26, ainsi l'erreur calculée est $\pm 1,48\%$.

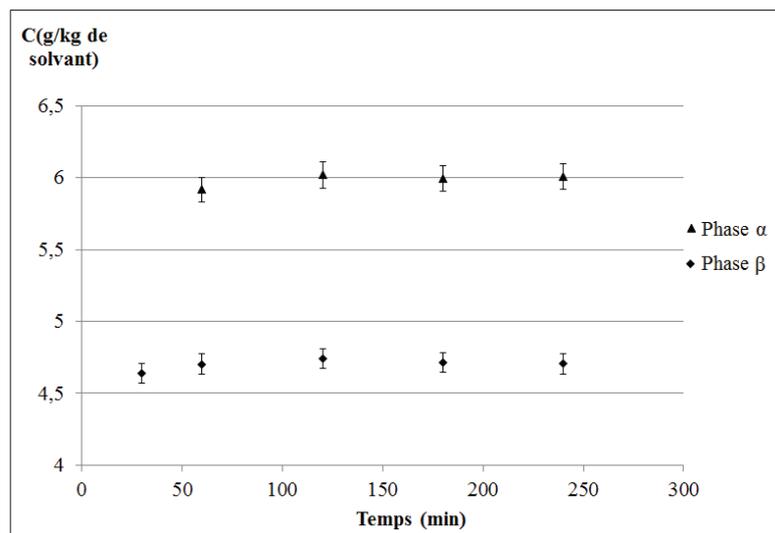


Figure 2.8 : Étude de stabilité à 10°C : \blacklozenge la phase β \blacktriangle la phase α

III.2 Cristallisation en milieu agité

III.2.1 Dispositif expérimental :

a) Réacteur de 2 L :

Un cristalliseur idéal, agité, double enveloppé, d'un volume de 2 L et de 150 mm de diamètre, est utilisé pour toutes les cristallisations en milieu agité (cf.

Figure 2.9). L'agitation est assurée par une turbine à trois pâles (multi-plan tripale TT, Mixel[®], France), sa vitesse est fixée à 300 min⁻¹ afin d'établir un régime turbulent. Le réacteur est également équipé de quatre contre-pâles. Une sonde Pt100, immergée dans la suspension,

permet le suivi de la température tandis qu'un bain thermostaté assure son contrôle (CC231, Huber[®], Allemagne).

Le cristalliseur est équipé de deux sondes permettant un suivi *in situ* : une sonde vidéo pour observer la nucléation ainsi que la croissance des phases et une sonde FBRM pour détecter la nucléation.

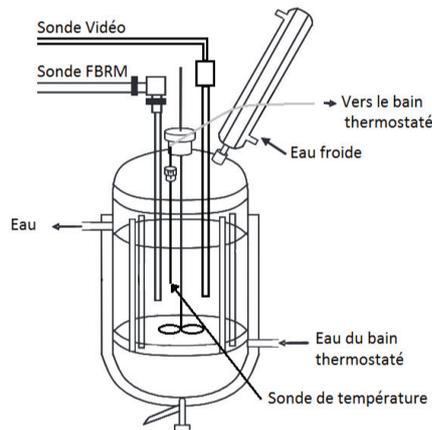


Figure 2.9 : Cristalliseur agité de 2 L équipé de sondes de suivi *in situ* d'après (Gagnière, 2009)

b) La sonde vidéo *in situ*

La sonde de visualisation vidéo (12005, EZProbe[®], France) possède un champ de $800 \mu\text{m} \times 600 \mu\text{m}$ et est capable d'acquérir 50 images par seconde. Elle permet d'enregistrer des images en temps réel tout au long du processus de cristallisation.

La sonde est munie d'une fibre optique (electrical signal) qui assure le transport de la lumière (pulse generator) depuis la tête de sonde vers un hublot en verre. Le volume de mesure, constitué d'un entrefer réglable à travers lequel passe la suspension, est illuminé, par transmittance, par une lumière blanche continue. Cette lumière diffusée dans la suspension passe par un système de lentilles optiques (lenses) pour être récoltée sur une caméra CCD (CCD video camera) (cf. Figure 2.10). Le suivi *in situ* est donc composé d'une série d'images. Le visionnage et l'acquisition de ces images est assuré par le logiciel VIRTUALDUB (Gagnière, 2009).

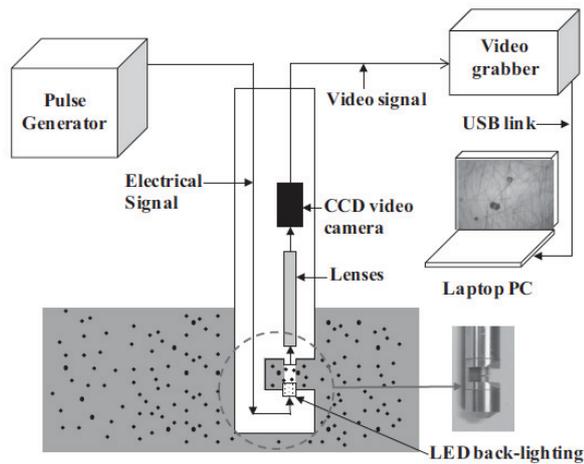


Figure 2.10 : Schéma de principe la sonde de visualisation vidéo *in situ* (Gagniere et al., 2012).

c) La sonde de réflectance laser LASENTEC® FBRM®

La sonde FBRM « Focused Beam Reflectance Measurement » (FBRM D600L, Lasentec®, USA), immergée dans le réacteur de 2 L, permet de détecter les particules très fines dont la taille est inférieure à 10 μm contrairement à la sonde vidéo qui ne permet de visualiser que les particules de tailles supérieures à 10 μm .

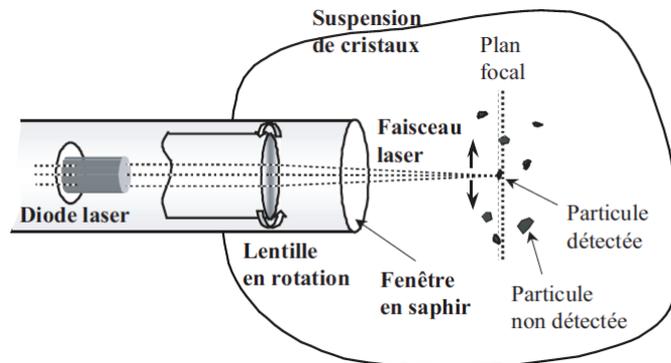


Figure 2.11 : Schéma de principe de la sonde FBRM (Veesler et al., 2005).

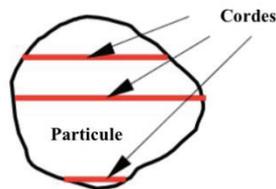


Figure 2.12 : Longueurs de cordes possibles d'une particule.

➤ Principe

Le principe de fonctionnement de la sonde FBRM consiste à envoyer un faisceau laser dans la suspension de cristaux (cf. Figure 2.11). Ce faisceau tourne à une vitesse de rotation constante autour de l'axe de symétrie cylindrique de la sonde afin de détecter les particules

situées en face de la fenêtre en saphir. La réflexion du faisceau sur les particules crée, en retour, un signal pulsé, transmis au détecteur par fibre optique (Veesler et al., 2005). La vitesse de balayage du rayon focal étant constante, la durée des impulsions acquises est proportionnelle aux « longueurs de cordes » des particules (cf. Figure 2.12). Le nombre de longueurs de cordes mesurées peut être, selon la géométrie des particules, représentatif du nombre de particules en suspension (Barthe and Rousseau, 2006). La sonde FBRM peut acquérir des longueurs de corde comprises entre 1 et 1000 μm . Le comptage des longueurs de corde est ensuite organisé en canaux et est exprimé comme une distribution appelée CLD « chord length distribution ».

Pour toutes les expériences effectuées en cuve agitée, la sonde FBRM est réglée sur le mode fine plus sensible aux fines particules, la durée de mesure est de 15 s, la vitesse du laser est de $2 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$. Chaque résultat donné par la FBRM constitue la moyenne de 10 mesures.

➤ Exemple d'interprétation :

La Figure 2.13 présente les résultats de la FBRM pour l'expérience LG34 (cf. Tableau 2.1) dont la concentration initiale est de 43 g/kg de solvant, la solution est refroidie de 80 à 60°C. Durant cette expérience, la phase β cristallise exclusivement. La nucléation, qui débute 30 minutes après la fin de la rampe de refroidissement, est d'abord observée. Les petites longueurs de corde (1-10 μm) augmentent à cause de la nucléation puis restent stables durant l'essai. Elles ne chutent pas, malgré la croissance des cristaux, cela est probablement dû au faciès en aiguille du polymorphe β . En effet, pour les faciès en aiguille, statistiquement, la largeur a beaucoup plus de probabilité d'être mesurée par la sonde FBRM que la longueur. Les autres classes de longueurs de cordes augmentent à cause de la croissance des cristaux.

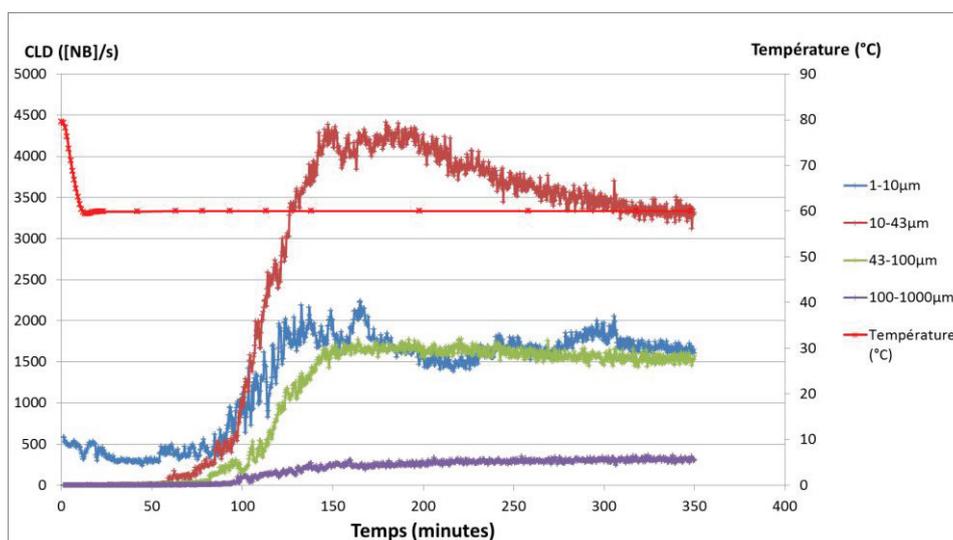


Figure 2.13 : Exemple de CLD organisé en classes avec suivi de température (LG34, cf. Tableau 2.1)

III.2.2 Protocole expérimental et conditions opératoires :

Des cristallisations par refroidissement de l'acide L-Glutamique dans l'eau ultra-pure sont effectuées dans le cristalliseur agité de 2 L. La concentration du LGlu en solution est mesurée par une méthode gravimétrique décrite au paragraphe III.1.2. L'erreur sur la mesure est calculée statistiquement selon l'équation (2.2) pour 10 échantillons et vaut $\pm 0,3\%$.

Le refroidissement est toujours débuté à une température au moins 10°C supérieure à la température d'équilibre de la phase β (cf. Tableau 2.1) tandis que sa vitesse de refroidissement est fixée à $-1,5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ pour toutes les expériences. Afin d'étudier l'effet de la température et de la sursaturation en milieu agité, les conditions opératoires données dans le Tableau 2.1 sont appliquées. La sonde vidéo *in situ* permet de distinguer les phases polymorphes quelques instants après leur nucléation et de suivre leur évolution, tandis que la sonde FBRM (également *in situ*) permet de détecter la nucléation. Les conditions opératoires sont données dans le Tableau 2.1.

Tableau 2.1 : Conditions opératoires en milieu agité

N° des essais	Concentration (g/kg de solvant)	Température d'équilibre ($^{\circ}\text{C}$)	Température finale ($^{\circ}\text{C}$)	Rapport de sursaturation selon la solubilité de β au début de la nucléation, S^{β} (-)
LG34	43	72	60	1,5
LG35	31	61	45	1,7
LG36	22	51	30	2,2
LG37	15	40	15	2,8
LG38	31	61	10	4,2
LG41	15	40	25	1,8
LG42	15	40	5	4,2
LG43	22	51	35	1,7
LG44	22	51	5	6,1
LG46	43	72	10	3
LG47	43	72	40	3

Le rapport de sursaturation donné correspond au rapport de sursaturation à la température de détection de la nucléation par la sonde FBRM. Il est utile de mentionner que

toutes les expériences sont poursuivies pendant quelques heures, à partir de l'amorçage de la nucléation, ceci afin de suivre l'évolution des cristaux et les éventuelles transitions de phases.

III.3 Cristallisation en milieu stagnant :

III.3.1 Dispositif expérimental :

Une cellule stagnante de 4 mL est utilisée pour les expériences en milieu stagnant (cf. Figure 2.14). La température de la cellule est contrôlée par des éléments Peltier (Anacrismat[®], France) (cf. Figure 2.14 (b)). Le tout est placé sous un microscope (DMI3000, Leica[®], Allemagne) équipé d'une caméra (DFK21BF04, The Imaging Source[®], Allemagne) dont les images sont enregistrées toutes les dix secondes (cf. Figure 2.14 (a)). La température des éléments Peltier est contrôlée et enregistrée par un logiciel (Concept Monopuits ANACRISMAT). Il est important de mentionner que la température de la solution n'est pas mesurée directement, mais elle est supposée proche de celle des éléments Peltier.

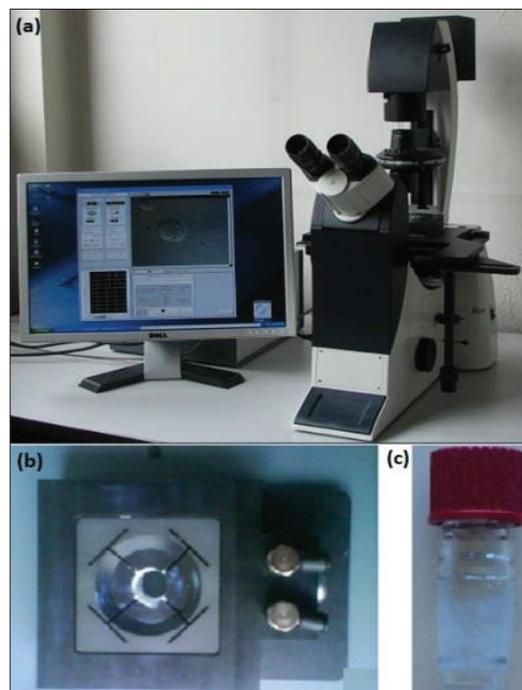


Figure 2.14 : Dispositif pour les cristallisations en milieu stagnant : (a) le dispositif complet (b) les éléments Peltier (c) la cellule de 4 mL

III.3.2 Protocole expérimental et conditions opératoire :

À chaque expérience en milieu stagnant, une solution aqueuse de concentration désirée est préparée directement dans la cellule de 4 mL, la cellule est ensuite chauffée par les éléments Peltier jusqu'à dissolution totale du solide. La température est stabilisée à une température de 10°C supérieure à la température d'équilibre selon la solubilité de β (cf. Tableau 2.2). La vitesse de refroidissement est fixée à -1,5°C/min. Les conditions opératoires pour les

crystallisations en milieu stagnant sont résumées dans le Tableau 2.2. De faibles sursaturations, pareilles à celles appliquées en milieu agité, sont testées en milieu stagnant. Cependant, en raison de temps d'induction très importants (supérieurs à 72 h), la nucléation spontanée du LGlu n'a jamais été observée.

Tableau 2.2 : Conditions opératoires en milieu stagnant

Concentration initiale (g/kg de solvant)	Température d'équilibre de la phase β (°C)	Rapport de sursaturation par rapport à la solubilité de β, S^β (-)	Température finale (°C)
43	72	3,0 ; 6,3 ; 9,0	40 ; 20 ; 10
31	61	4,5 ; 6,5	10 ; 20
26	57	4,5 ; 5,5	10 ; 15
22	51	4,6	10

IV. Résultats :

IV.1 Solubilité

La solubilité des polymorphes α et β de l'acide L-Glutamique dans l'eau ultra-pure est obtenue selon le protocole expérimental décrit précédemment. Le but est ici de le valider et d'obtenir les données fondamentales nécessaires à la caractérisation du système.

Les résultats obtenus sont reportés à la Figure 2.15 et comparés avec les données disponibles dans la littérature (Manzurola and Apelblat, 2002; Mo et al., 2011). Comme clairement démontré à la Figure 2.15, la solubilité du polymorphe α est supérieure à la solubilité du polymorphe β , confirmant ainsi que l'acide L-Glutamique est un système monotropique entre 10°C et 70°C et dans lequel α est la phase métastable et β la phase stable. Les valeurs de solubilité mesurées pour les deux phases α et β sont données dans l'annexe A.3.

Afin de vérifier l'exactitude des résultats, le logarithme de la fraction molaire est tracé en fonction de la température (cf. Figure 2.16) en appliquant l'équation de Van't Hoff :

$$\ln(x) = \frac{-\Delta H_d}{RT} + \frac{\Delta S_d}{R} \quad 2.2$$

Avec :

x : fraction molaire du polymorphe α ou β ;

T : température du système (K) ;

ΔH_d : enthalpie de dissolution ($J \cdot mol^{-1}$);

ΔS_d : entropie de dissolution ($J.mol^{-1}.K^{-1}$) ;

R : constante des gaz parfait ($J.K^{-1}.mol^{-1}$).

La Figure 2.16 montre une très bonne linéarité des résultats obtenus sur les mesures de solubilité ainsi qu'une bonne conformité avec les données de la littérature. Ceci permet donc de valider les mesures de solubilité des deux phases polymorphes α et de β .

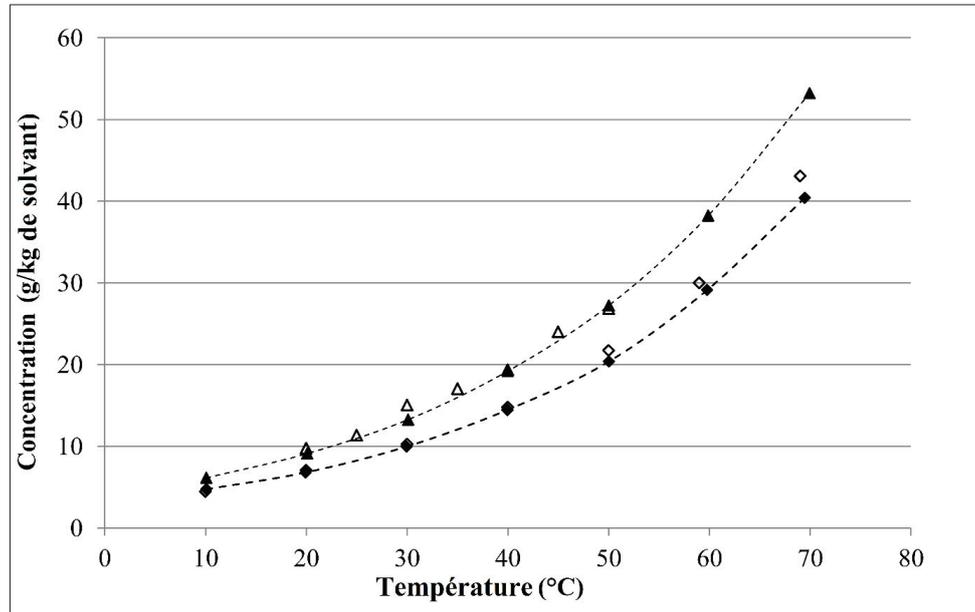


Figure 2.15 : Courbes de solubilité des polymorphes de l'acide L-Glutamique dans l'eau ultra-pure. \blacklozenge et \blacktriangle représentent les données de solubilité obtenues dans cette étude respectivement pour le polymorphe stable β et le polymorphe métastable α . Les données de Manzurola et Apelblat (Manzurola and Apelblat, 2002), pour la phase β , et de Mo et al. (Mo et al., 2011), pour la phase α , sont également reportées à titre de comparaison, respectivement comme \diamond et Δ .

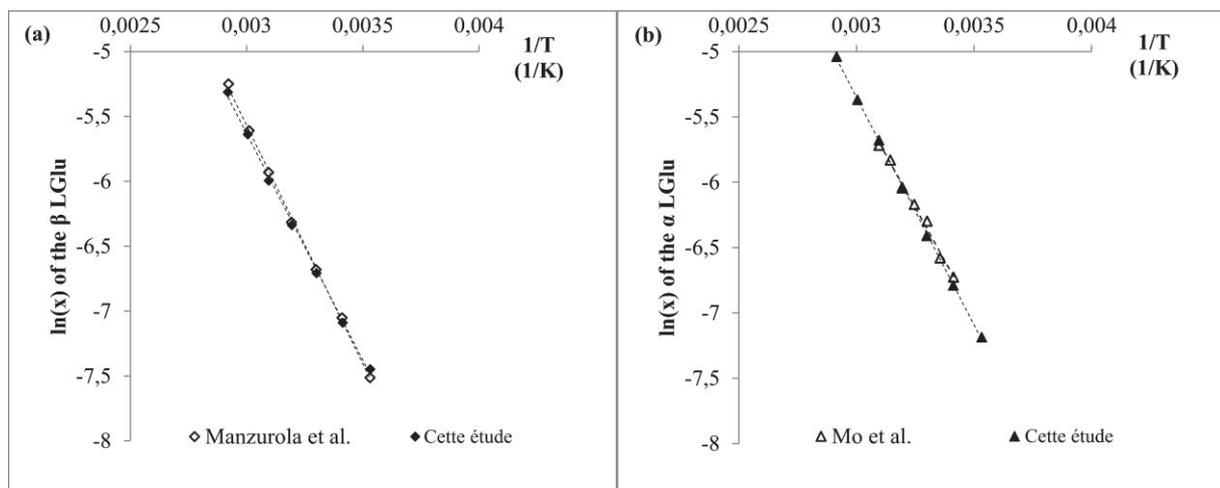


Figure 2.16 : Comparaison de l'équation de Van't Hoff : (a) Pour le polymorphe β : $\blacklozenge \ln(x) = -3494,4/T + 4,85$ ($R^2 = 0,9984$), $\diamond \ln(x) = -3674,7/T + 5,45$ ($R^2 = 0,9990$). (b) Pour le polymorphe α : $\blacktriangle \ln(x) = -3485,7/T + 5,10$ ($R^2 = 0,9997$), $\Delta \ln(x) = -3235/T + 4,31$ ($R^2 = 0,9909$).

IV.2 En cuve agitée

Les expériences sont menées dans le réacteur en verre double enveloppé de 2 L. L'objectif est ici d'identifier les zones de nucléation des deux polymorphes du LGlu en fonction de la sursaturation (S^b) et de la température. Dans cette étude, S^b varie entre 1,5 et 6,1 tandis que la température de nucléation est comprise entre 5 et 60°C. Les résultats obtenus sont présentés à la Figure 2.17 et sont accompagnés par plusieurs images *in situ* des cristaux. Ces images ont été prises 75 minutes après la détection de la nucléation.

Différents marqueurs sont reportés sur la Figure 2.17 indiquant la température de nucléation détectée par la sonde FBRM ainsi que les phases polymorphiques observées. Les expériences sont étiquetées par leurs numéros d'essais afin de faciliter la discussion (cf. Tableau 2.1).

Ainsi, à l'expérience LG35, la concentration initiale est de 31 g/kg de solvant et la solution est refroidie de 71 à 45°C. La nucléation débute 50 minutes après l'atteinte de la température finale de 45°C. Le point (LG35) représente donc la sursaturation et la température à laquelle la nucléation a lieu. Bien évidemment, la concentration dans la solution commence à diminuer après la nucléation. Pour l'expérience LG38, les conditions initiales (sursaturation et température) sont les mêmes que pour la LG35 mais le refroidissement est prolongé jusqu'à 10°C. Dans ce cas, la nucléation a lieu spontanément à la température de 22°C, correspondant au point (LG38) de la Figure 2.17. Les autres points (LG34) (LG36) (LG37) (LG41) (LG42) (LG43) et (LG44) suivent la même logique.

Le point (LG46, LG47), quant à lui, représente deux expériences différentes qui ont les mêmes conditions initiales mais des températures finales différentes (LG46 et LG47, cf. Tableau 2.1). Comme la nucléation a lieu, dans les deux cas, à la même température (40°C), les deux expériences sont donc représentées par le même point. Ces deux résultats correspondent également à limite de zone métastable.

Les températures de détection de nucléation de chaque expérience sont récapitulées dans l'Annexe A.4. Les suivis de concentrations sont donnés à l'Annexe A.5. Les suivis de températures avec les CLD de la FBRM sont disponibles à l'Annexe A.6. Enfin, les images *in situ* à différents moments, pour chaque expérience, sont présentées dans l'Annexe A.7.

La Figure 2.17 montre que la température a une influence significative sur l'apparition des différents polymorphes. Cette observation, en accord avec les données reportées dans la littérature (Kitamura, 1989; Lindenberg and Mazzotti, 2009), n'a pas été quantifiée jusqu'à présent. Ainsi, à faible sursaturation, la proportion de α augmente de 0% (non détecté par la

sonde vidéo et l'analyse DRX) à haute température (60°C), à plus de 99% (pas de cristaux de β détectés par l'analyse DRX mais quelques cristaux sont visibles sur les images vidéos *in situ*) à température ambiante (25°). À forte sursaturation, les deux polymorphes nucléent avec une prédominance de α à faibles températures (expériences LG38 et LG44) et de β à hautes températures (LG46 et LG47). Ces observations sont en accord avec celles reportées dans la littérature (Kitamura, 1989; Lindenberg and Mazzotti, 2009).

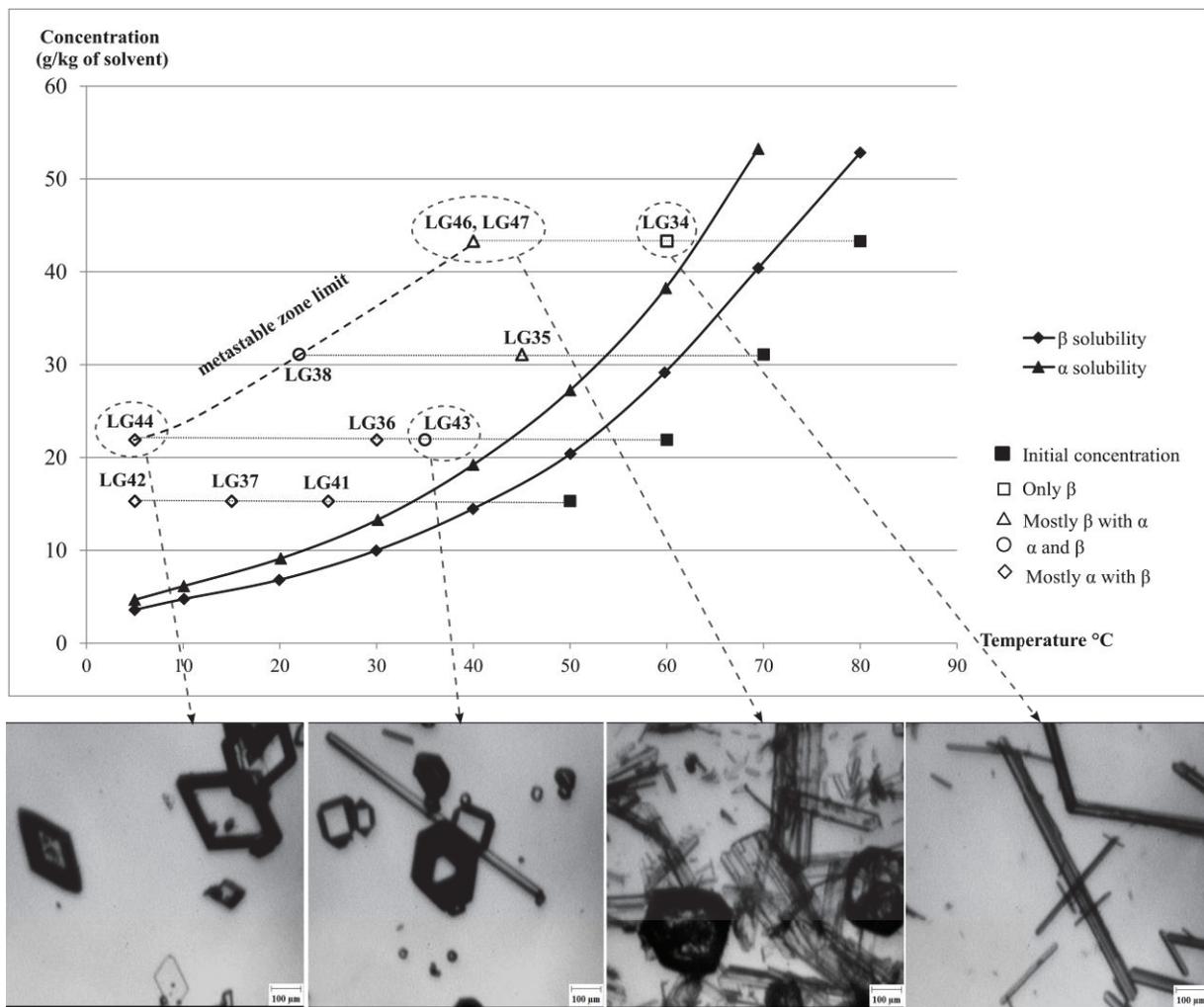


Figure 2.17 : Domains de cristallisation des polymorphes α et β (Tahri et al., 2016)

En outre, les expériences LG46, LG47, LG38 et LG44 correspondent à la limite de zone métastable de la nucléation primaire pour les deux polymorphes. En effet, la nucléation des deux polymorphes est observée simultanément.

Les études sur les cinétiques de nucléation des deux polymorphes du LGlu ont montré que la cinétique de nucléation relative de α (définie par le ratio entre la cinétique de nucléation de α et la somme des cinétiques de nucléation de α et β) diminue quand la température augmente (Kitamura, 1989). Cet effet de la température sur l'occurrence de la

phase α est plus pertinent que celui de la sursaturation (Lindenberg and Mazzotti, 2009). Kitamura et Ishizu (Kitamura and Ishizu, 2000) ont également rapporté que la cinétique de croissance des cristaux de α est supérieure à celle des cristaux de β . Par ailleurs, Schöll et al. (Jochen Schöll et al., 2006) ont observé que la cinétique de croissance des cristaux de α augmente avec l'augmentation de la température et de la sursaturation. D'autres travaux ont établi que la transition de α à β était très lente à faibles températures, même lorsque la phase stable β est présente, mais que la cinétique de transition est fortement augmentée à fortes températures (Blagden and Davey, 2003; Mougin et al., 2002). Cela laisse penser que la cinétique de croissance de la phase β pourrait être très lente à faibles températures, même lorsque la sursaturation est élevée.

Ces observations sont en accord avec les résultats de cette étude. En effet, le paramètre clé, dans la cristallisation des polymorphes du LGlu, semble être la température. À faibles températures, étant donné que la nucléation et la croissance du polymorphe α sont plus rapides, sa cristallisation est observée préférentiellement. Ce comportement suit la règle d'Ostwald. À hautes températures, la cinétique de nucléation de la phase α est lente et la cinétique de croissance de la phase β est rapide, cela justifie la prédominance de la phase β . Ce résultat suggère que le polymorphisme du LGlu ne suit la règle d'Ostwald qu'à faible températures.

➤ **Découverte d'un nouveau Faciès de β**

Il est généralement accepté que le polymorphe α de l'acide L-Glutamique présente un faciès en prisme tandis que le polymorphe β présente un faciès en aiguille. Cependant, les expériences réalisées à différentes sursaturation ont permis d'observer un changement dans le faciès du cristal du polymorphe β . Un faciès en aiguille est observé lorsque S^β est inférieur à 4,0 ce qui est en accord avec les observations rapportées dans la littérature (Hermanto et al., 2008; Mougin et al., 2002; Ono et al., 2004). Cependant, pour des sursaturations S^β supérieures à 4,0, un faciès différent est apparu : un losange plat. Ce faciès étant très proche de celui du polymorphe α , il a d'abord été attribué à cette phase. Cette hypothèse a été abandonnée après l'isolement des cristaux et leurs caractérisations par analyse DRX qui a conclu à la seule présence du polymorphe β . Il est à noter que les cristaux présentant le nouveau faciès ont été rapidement isolés après la nucléation et n'ont pas été broyés avant l'analyse DRX afin d'éviter toute transition polymorphique. Ces différents faciès sont présentés à la Figure 2.18.

Selon les travaux de Tiwary (Tiwary, 2001), l'un ou plusieurs des facteurs suivant peuvent induire un changement du faciès d'un cristal :

- Le degré de sursaturation : une grande sursaturation peut engendrer une croissance plus rapide de l'une des faces du cristal ;
- La vitesse de refroidissement : une vitesse de refroidissement rapide peut être à l'origine de cristaux plats alors qu'une vitesse lente favorisera la formation de cristaux prismatiques ;
- La vitesse d'agitation : une distribution homogène du soluté grâce à une grande vitesse d'agitation favorise la formation de petits cristaux longilignes. Une faible vitesse d'agitation favorise au contraire le dépôt des molécules du soluté sur certaines faces du cristal ce qui peut induire de larges et plats cristaux ;
- La nature du solvant : certaines interactions entre les groupes fonctionnels du soluté et du solvant peuvent entraver la croissance de certaines faces ;
- La température : une température basse favorise l'apparition de cristaux fins et symétriques car elle retarde l'apparition des nucléi ;
- La présence d'impuretés : certaines impuretés peuvent s'adsorber sur le cristal et inhiber la croissance de certaines de ces faces.

Puisque toutes les expériences en cuve agitée ont été menées à vitesse de refroidissement constante, dans un même solvant et avec les mêmes vitesses d'agitation, les seuls facteurs pouvant être à l'origine du changement de faciès de β sont le degré de sursaturation et la température.

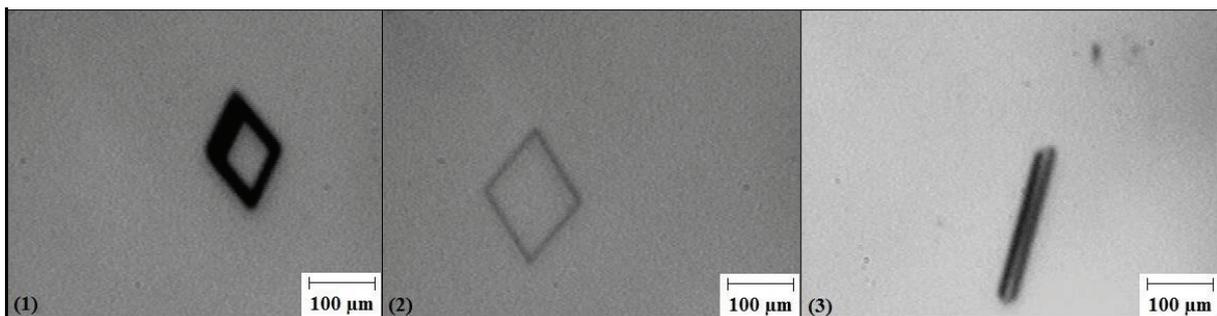


Figure 2.18 : Images *in situ* des polymorphes du LGlu en milieu agité : (1) phase α , (2) phase β avec un faciès en losange plat ($S^\beta \geq 4$), (3) phase β avec un faciès en aiguille ($S^\beta < 4$).

IV.3 Comparaison avec les résultats obtenus en milieu stagnant

La première distinction significative qui peut être faite entre le milieu stagnant et le milieu agité vient du fait que la phase α du LGlu n'a jamais été observée dans la cellule de

4 mL, quelles que soient les conditions opératoires de l'expérience. Ainsi, seule la phase β a cristallisé.

Afin de comparer le milieu stagnant et le milieu agité, la même expérience LG38 est conduite à la fois dans le réacteur agité de 2 L et dans la cellule non agitée de 4 mL (température d'équilibre = 61°C ; température finale = 10°C). La phase métastable α est présente de manière significative dans le réacteur agité (cf. Annexe A.7, Figure A.7-5) tandis qu'aucun cristal de α n'est observé dans la cellule non agitée de 4 mL. Trois hypothèses, concernant la cellule de 4 mL, peuvent être avancées pour expliquer cette différence :

- Un ratio surface sur volume important permettant de favoriser la nucléation hétérogène et ainsi de promouvoir l'apparition de la phase stable (Boukerche et al., 2010)
- Un faible transfert de matière permettant d'inhiber le mécanisme de mûrissement d'Ostwald qui aurait empêché l'apparition de la phase stable en cuve agitée selon l'hypothèse de la thèse. Ainsi la cristallisation de la phase stable serait favorisée en milieu stagnant.
- Un éventuel gradient de température dans la solution.

Le nouveau faciès de β est confirmé en milieu stagnant. En effet, le polymorphe β apparaît sous forme d'un losange plat et croît en gardant le même faciès lorsque la sursaturation est supérieure à 9,0. Néanmoins, il se transforme en hexagone lorsque la sursaturation est inférieure à 9,0. Les différents faciès obtenus sont présentés à la Figure 2.19.

Par conséquent, se fonder uniquement sur le faciès du cristal pour différencier les deux polymorphes du LGlu peut être trompeur (Calderon De Anda et al., 2005), l'analyse DRX est essentielle.

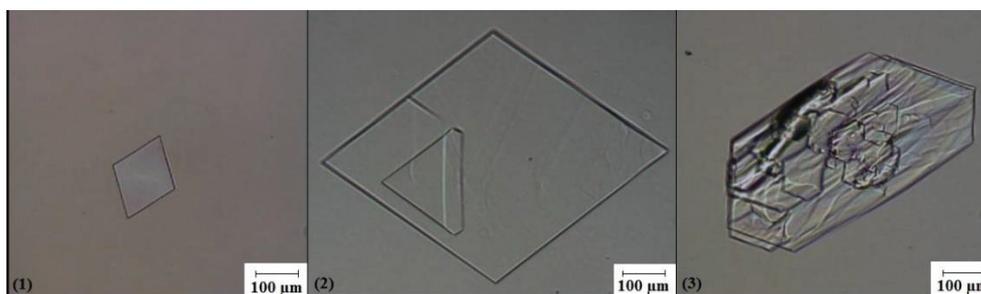


Figure 2.19 : Images *in situ* d'un cristal de β du LGlu en milieu stagnant : (1) aux premiers instants, (2) après croissance pour $S^\beta \geq 9$, (3) après croissance pour $S^\beta < 9$

➤ **Changement de faciès de β en milieu stagnant :**

Afin d'observer l'effet de la sursaturation sur le faciès du polymorphe β , l'expérience suivante a été effectuée :

Une solution d'une concentration de 43 g/kg de solvant en LGlu (Température d'équilibre= 72°C) a été préparée dans la cellule de 4 mL. La cellule est ensuite chauffée par les éléments Peltier jusqu'à 80°C, puis elle est maintenue à 80 °C jusqu'à dissolution totale des cristaux. Par la suite, le profil de température présenté dans la Figure 2.20A est appliqué.

Tout d'abord, la cellule est refroidie très rapidement de 80 °C à 25°C, puis un palier de température est maintenu à 25°C jusqu'à l'observation du premier nucleus au point (a) ($S^\beta = 4,7$). Ensuite la cellule est chauffée rapidement jusqu'à 70°C (point (c)) ($S^\beta=1,1$). Enfin, elle est refroidie lentement (0,3 °C/min) jusqu'à 50°C (point (e)) ($S^\beta=2$).

La Figure 2.20B montre le faciès d'un même cristal aux points (a), (b), (c), (d) et (e) de la Figure 2.20A. Ayant nucléé avec un faciès en losange à forte sursaturation (point (a)), le jeune cristal croît différemment dès que l'on commence à diminuer la sursaturation (point (b) et (c)). Puis, suite au refroidissement lent du point (c) à (e) (création de la sursaturation), le cristal du β LGlu continue de croître d'une manière longiligne et finit par apparaître sous son faciès habituel (cf. Figure 2.20B). Ces résultats confirment que les losanges fins observés en cuve agité à fortes sursaturations correspondent au polymorphe stable β .

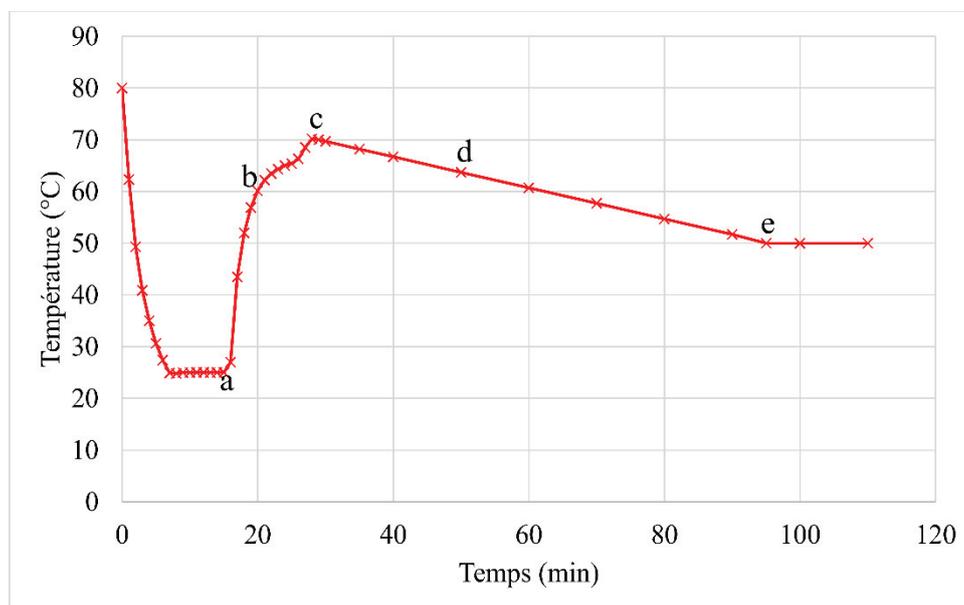


Figure 2.20A : Profil de température appliqué dans la cellule non-agitée afin d'observer le changement de faciès d'un cristal de β du LGlu

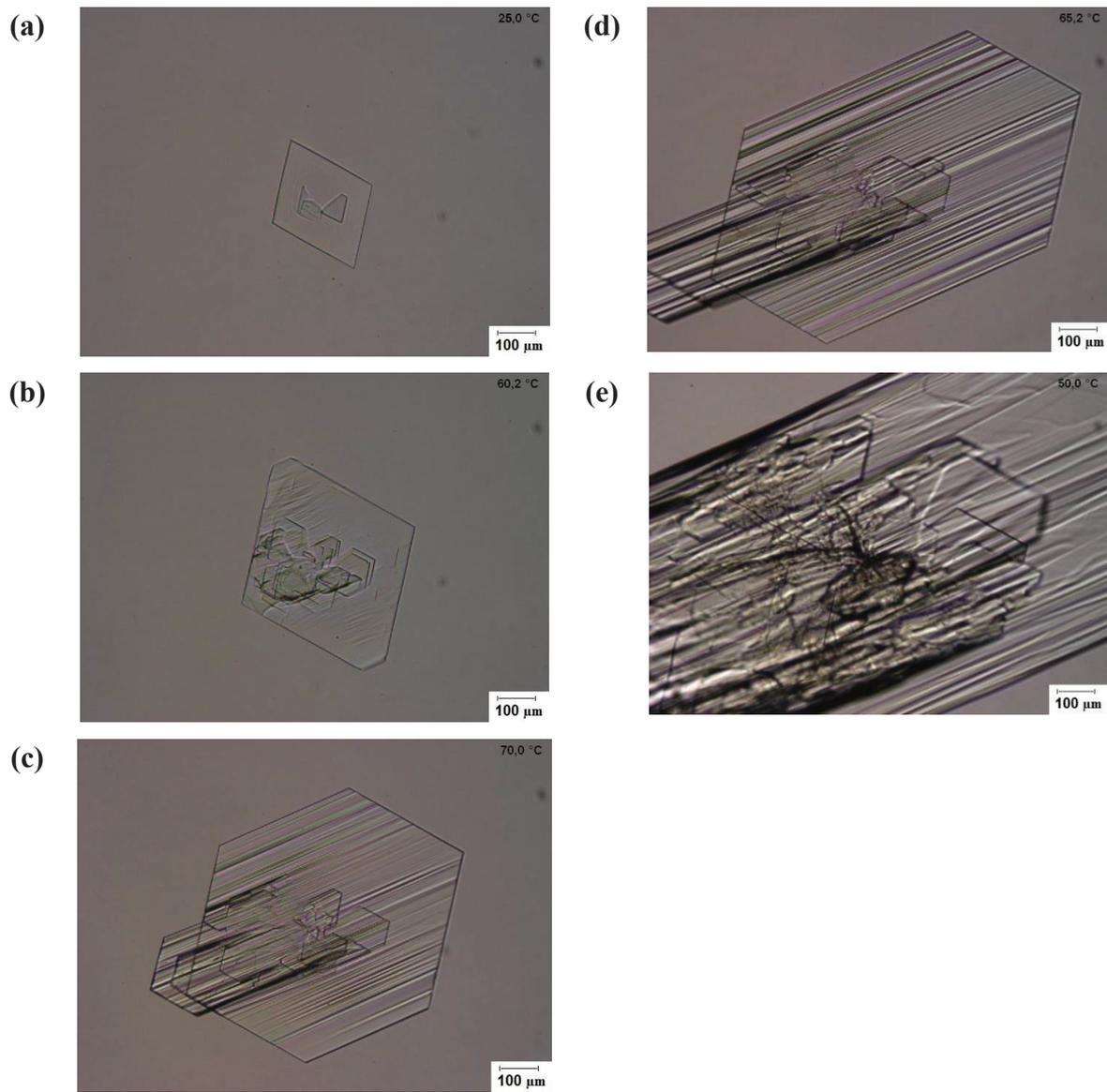


Figure 2.21B : Évolution du faciès d'un cristal de β du LGlu à différentes sursaturations

V. Conclusion :

Dans ce deuxième chapitre, suite à une revue bibliographique et à des essais préliminaires menés sur le paracétamol et sur l'acide L-Glutamique, ce dernier composé est retenu.

Dans un premier temps, des mesures de solubilité sont effectuées. L'effet de la température et de la sursaturation sur la cristallisation des polymorphes de l'acide L-Glutamique en milieu agité et stagnant ont ensuite été étudiés. La nucléation spontanée des deux polymorphes (le stable β et le métastable α) est observée en milieu agité, avec une cristallisation préférentielle de la phase métastable, α , à faibles températures et une prédominance de la phase stable, β , à hautes températures. Les faibles cinétiques de nucléation et de croissance des cristaux de β à faibles températures peuvent justifier ce comportement. Ainsi, la température semble gouverner la cristallisation des polymorphes du LGlu. Aussi, le polymorphisme du LGlu semble donc obéir à la règle des phases d'Ostwald, à basses températures (inférieures à 30°C).

En milieu stagnant, seuls des cristaux de β ont été observés, même lorsque des conditions opératoires similaires au milieu agité sont appliquées. L'absence de cristaux de α peut être due au faible transfert de matière ou à l'important ratio surface sur volume de la cellule non agitée de 4 mL. Finalement, un changement de faciès inattendu du polymorphe β est rapporté pour la 1^{ère} fois. Ces résultats seront par la suite utilisés pour valider les résultats numériques et mieux comprendre la concurrence entre la nucléation et la croissance des deux phases polymorphes.

Les résultats obtenus ont par ailleurs fait l'objet d'une publication dans le Journal of Crystal Growth (Tahri et al., 2016).

Chapitre 3

Modélisation par

bilan de

population

I. Introduction :

Dans le chapitre précédent, une étude expérimentale a été menée sur l'acide L-Glutamique afin d'étudier le comportement de ce système polymorphique à différentes valeurs de température et de sursaturation. Les résultats expérimentaux ont montré que l'acide L-Glutamique obéit à la règle des phases d'Ostwald à des températures inférieures à 30°C. Afin de mieux comprendre le comportement de ses phases polymorphes dans ce domaine de température, un modèle basé sur l'équation de bilan de population est établi. L'objectif premier est de prendre en compte le mécanisme de mûrissement d'Ostwald dans le bilan de population en modélisant le comportement d'un composé modèle. Le modèle développé est ensuite utilisé pour simuler la cristallisation des phases polymorphes de l'acide L-Glutamique à basse température afin d'identifier les paramètres cinétiques qui donnent lieu aux simulations les plus proches des résultats expérimentaux.

II. Bilan de population :

Le bilan de population permet de décrire l'évolution au cours du temps et dans l'espace d'une population d'entités dénombrables possédant un certain nombre de propriétés. Ce bilan peut être utilisé pour décrire le comportement de tout système dispersé (dispersion liquide-liquide, gaz-liquide, solide-liquide, gaz-solide) (Caillet, 2006; Ramkrishna, 2000).

En cristallisation, les entités dénombrables sont les cristaux et les propriétés caractéristiques à étudier peuvent être la taille caractéristique (Marchal, 1989) ou plusieurs tailles du cristal (Puel et al., 2003). En général, seule une dimension est prise en compte. Au cours de cette étude, la propriété choisie est la taille caractéristique des cristaux notée L qui n'est autre que le diamètre de la sphère de même volume que le cristal.

La population de cristaux est décrite par la fonction densité en nombre notée Ψ . Dans un cristalliseur parfaitement agité, la fonction Ψ ne fait pas intervenir les coordonnées spatiales car sa valeur est uniforme dans tout le volume du réacteur, elle est ramenée à l'unité de volume et elle est fonction de la propriété caractéristique et du temps : $\Psi(L,t)dL$ correspond au nombre de cristaux de taille comprise entre L et $L+dL$ par unité de volume de suspension à l'instant t , ainsi $\Psi(L,t)$ s'exprime en $(m^{-3}.m^{-1})$.

II.1 Équations de bilan de population

II.1.1 Équation générale

Considérons une population de cristaux distribuée selon leur taille caractéristique L et uniformément dispersé dans l'espace. Dans le cas où l'on considère les mécanismes de nucléation, de croissance, d'agglomération et de brisure dans un réacteur ouvert en régime transitoire, le bilan de population unidimensionnel sur la classe des cristaux comprise entre L et $L+dL$ s'écrit :

$$\begin{aligned} & \left(\begin{array}{l} \text{Flux de cristaux} \\ \text{entrant dans la classe} \\ \text{par alimentation} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{l} \text{Flux de cristaux} \\ \text{produits dans la classe} \\ \text{par nucléation} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{l} \text{Flux net entrant} \\ \text{dans la classe} \\ \text{par agglomération} \end{array} \right) = \\ & \left(\begin{array}{l} \text{Flux de cristaux} \\ \text{sortant la classe} \\ \text{par soutirage} \end{array} \right) + \left[\left(\begin{array}{l} \text{Flux de cristaux de} \\ \text{taille } L \text{ qui dépassent} \\ \text{la taille } L + dL \\ \text{par croissance} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{l} \text{Flux de cristaux de} \\ \text{taille } L - dL \text{ qui} \\ \text{atteignent la taille } L \\ \text{par croissance} \end{array} \right) \right] + \\ & \left(\begin{array}{l} \text{Flux net sortant} \\ \text{de la classe} \\ \text{par brisure} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{l} \text{débit d'accumulation} \\ \text{dans la classe} \end{array} \right) \end{aligned}$$

Dans un volume V_T , ce bilan se traduit mathématiquement par (Marchal et al., 1988; Ramkrishna, 2000) :

$$\frac{1}{V_T} \frac{\partial(V_T \Psi)}{\partial t} + \frac{\partial(G_L \Psi)}{\partial L} + \frac{Q_s \Psi - Q_e \Psi_e}{V_T} = r_N \delta(L - L_c) + r_A - r_B \quad 3.1$$

Avec :

L : taille caractéristique des cristaux (m),

L_c : taille critique des germes (m),

t : temps (s),

Ψ : densité en nombre des cristaux dans le cristalliseur ($\text{m}^{-3} \cdot \text{m}^{-1}$),

Ψ_e : densité en nombre des cristaux dans l'alimentation ($\text{m}^{-3} \cdot \text{m}^{-1}$),

Q_e : débit d'alimentation ($\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$),

Q_s : débit de soutirage ($\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$),

V_T : volume de la suspension (m^3),

r_N : vitesse de nucléation ($\text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$),

G_L : vitesse de croissance ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$),

r_A : distribution des vitesses d'agglomération ($\text{m}^{-3} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$),

r_B : distribution des vitesses de brisure ($\text{m}^3 \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$),

δ : distribution de Dirac (-).

II.1.2 Bilan de population dans un cristalliseur fermé parfaitement agité

Le bilan de population pour une cristallisation en cristalliseur fermé parfaitement agité, en prenant en compte les phénomènes de nucléation et de croissance et en négligeant les termes d'agglomération et de brisure et en supposant le volume V_T constant, s'écrit (Marchal et al., 1988) :

$$\frac{\partial \Psi(L,t)}{\partial t} + \frac{\partial(G_L(L,t)\Psi(L,t))}{\partial L} = r_N \delta(L - L_c) \quad 3.2$$

La résolution d'un problème de cristallisation dans ce type de cristalliseurs nécessite l'intégration de l'équation (3.2), pour cela il faut connaître les cinétiques des différents mécanismes pris en considération lors de la cristallisation. Or, ces mécanismes sont fonction des conditions opératoires, de la concentration en soluté, de la concentration en solide et de la distribution de taille des cristaux. L'écriture des bilans de matière est donc indispensable afin de résoudre le système.

II.2 Méthodes de résolution du bilan de population

La résolution de l'équation générale (3.1) peut s'avérer difficile selon le type de cristalliseur étudié (continu, semi continu, fermé) et selon les mécanismes pris en compte. En effet, le taux net de génération (côté droit de l'équation (3.1)) des cristaux peut devenir compliqué à estimer lorsque l'agglomération et la brisure sont considérées. Plusieurs méthodes de résolution de l'équation (3.1) sont disponibles parmi lesquelles :

- Méthode des moments (Costa et al., 2007; Hulburt and Katz, 1964; McCoy, 2002; Ramkrishna, 2000)
- Méthodes de discrétisation (Févotte and Févotte, 2010; Kumar et al., 2008; Kumar and Ramkrishna, 1996a, 1996b; Marchal et al., 1988)
- Méthode des collocations orthogonales (Carey and Finlayson, 1975; Ramkrishna, 2000)

Le choix de la méthode de résolution appropriée dépend de plusieurs facteurs tels que la précision voulue ou la rapidité de calcul. Dans cette étude, l'une des méthodes de discrétisation du bilan de population, dont l'utilisation est très répandue dans la modélisation de la cristallisation et de la précipitation (Févotte and Févotte, 2010; Kumar et al., 2008; Majumder et al., 2012; Mesbah et al., 2009; Nallet et al., 1998; Puel et al., 2003), est utilisée. En effet, les méthodes de discrétisation, consommant des temps de calcul raisonnables, sont simples d'implémentation et génèrent des résultats facilement comparables avec les données expérimentales. Elles consistent à discrétiser la fonction de densité en nombre selon la taille des particules, de façon à transformer le bilan de population en un système d'équations différentielles ordinaires. Ce système comprend alors autant d'équations que de classes sur lesquelles la fonction de distribution a été discrétisée. La méthode des classes (Marchal, 1989), qui fait partie des méthodes de discrétisation du bilan de population et qui sera utilisée pour résoudre le bilan de population, est développée ci-après.

III. Étude de l'effet du mûrissement d'Ostwald :

Dans cette section, la modélisation de la cristallisation d'un composé modèle est étudiée : l'acide adipique, sans et avec prise en compte du mécanisme de mûrissement. L'acide adipique est un composé dont la précipitation, en continu et semi-continu, a déjà été modélisé dans les travaux de P. Marchal ((Marchal, 1989; Marchal et al., 1988). En se basant sur les données cinétiques et expérimentales présentées dans ces travaux, la cristallisation par

refroidissement de l'acide adipique dans l'eau est modélisée, dans un cristalliseur fermé et parfaitement agité. Les résultats des deux modèles (avec et sans prise en compte du mûrissement) seront par la suite comparés et discutés.

III.1 Modèle de cristallisation sans prise en compte du mûrissement :

III.1.1 Discrétisation du bilan de population :

a) Méthode des classes

Le bilan de population dans l'équation (3.2) est transformé, par une intégration sur des petits domaines finis de taille, en un système de N équations différentielles (Marchal, 1989).

L'intervalle de variation de la taille caractéristique L (en m) est découpé en N segments.

Les fonctions solutions du système différentiel sont les intégrales de la fonction de distribution en nombre, Ψ , sur ces classes granulométriques.

Il est utile de noter que les cristaux sont considérés sphériques dans tout ce chapitre et leur taille caractéristique correspond donc à leur diamètre.

Soit L_0, L_1, \dots, L_N une suite de taille croissante, avec :

$$L_0 \leq L_c \quad 3.3$$

$$L_N \geq L_M \quad 3.4$$

Telle que L_M est la taille du plus gros cristal (m).

Cette suite définit N classes granulométriques de calcul C_i :

$$C_i =]L_{i-1} ; L_i] \quad 3.5$$

La largeur d'une classe C_i sera notée comme suit :

$$\Delta C_i = L_i - L_{i-1} \quad 3.6$$

Sur chaque classe granulométrique de calcul, un pivot, S_i , correspondant à la taille moyenne de la classe C_i , est défini tel que :

$$S_i = \frac{L_{i-1} + L_i}{2} \quad 3.7$$

Soit $N_i(t)$ le nombre de cristaux dans une classe C_i au temps t par unité de volume de suspension (m^{-3}) :

$$N_i(t) = \int_{L_{i-1}}^{L_i} \Psi(L, t) dL \quad 3.8$$

Il est important de noter que les classes granulométriques de calcul peuvent être différentes des classes granulométriques de mesures, ces dernières correspondant aux classes utilisées par l'appareillage de mesure granulométrique expérimentale (Malvern par exemple).

Souvent, les classes granulométriques de calcul sont découpées à partir des classes de mesures afin d'améliorer le résultat d'intégration de la fonction Ψ (cf. Figure 3.1).

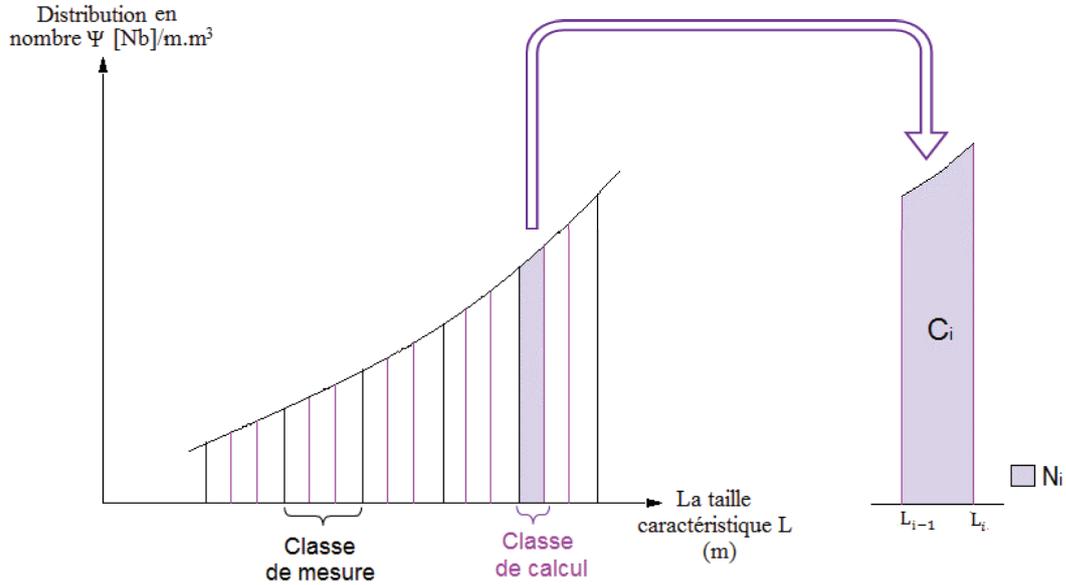


Figure 3.1 : Représentation du découpage des classes et du nombre de cristaux N_i dans une classes de calcul C_i

Les N fonctions de t définies ainsi seront les nouvelles inconnues du problème. Le bilan de population (3.2), intégré entre L_{i-1} et L_i fournit :

$$\frac{dN_i}{dt} + [G_L(L_i)\Psi(L_i) - G_L(L_{i-1})\Psi(L_{i-1})] = R_{N,i} \quad 3.9$$

Avec :

$R_{N,i}$: nombre de germe par unité de volume de suspension et de temps apparaissant dans la classe C_i ($m^{-3}.s^{-1}$) :

$$\begin{cases} R_{N,i} = r_N & \text{si } L_c \in C_i \\ R_{N,i} = 0 & \text{si } L_c \notin C_i \end{cases} \quad 3.10$$

r_N : vitesse de nucléation ($m^3.s^{-1}$)

En posant :

$$F_{CR}(i) = G_L(L_i)\Psi(L_i) - G_L(L_{i-1})\Psi(L_{i-1}) \quad 3.11$$

Cette entité $F_{CR}(i)$ représente le débit net de cristaux par unité de volume de suspension et de temps quittant la classe C_i suite au phénomène de croissance.

Afin de pouvoir calculer la fonction Ψ aux bornes du découpage, et ainsi calculer le flux de croissance F_{CR} , des approximations sont nécessaires.

i. Valeurs moyennes de Ψ sur les classes de calcul

Soit Ψ_i la valeur moyenne de la fonction Ψ sur la classe C_i tel que :

$$\Psi_i = \frac{1}{\Delta C_i} \int_{L_{i-1}}^{L_i} \Psi(L) dL \quad 3.12$$

Par définition de N_i (cf. équation (3.8)), l'équation (3.12) devient :

$$\Psi_i = \frac{N_i}{\Delta C_i} \quad 3.13$$

Le développement limité de TAYLOR d'ordre 1 de la fonction Ψ autour de la taille moyenne (S_i) donne :

$$\Psi(L) = \Psi(S_i) + (L - S_i)\Psi'(S_i) + L \varepsilon_1(L) \quad 3.14$$

Avec :

$$\lim_{L \rightarrow S_i} \varepsilon_1(L) = 0$$

En intégrant l'équation (3.14) entre L_{i-1} et L_i , on obtient :

$$\int_{L_{i-1}}^{L_i} \Psi(L) dL = \Psi(S_i) \Delta C_i + \frac{1}{2} [(L_{i-1} - S_i)^2 - (L_i - S_i)^2] \Psi'(S_i) + L^2 \varepsilon_2(L) \quad 3.15$$

Avec :

$$\lim_{L \rightarrow S_i} \varepsilon_2(L) = 0$$

À partir des équations (3.7) et (3.13), l'équation (3.15) devient :

$$\Delta C_i \Psi_i = \Psi(S_i) \Delta C_i + L^2 \varepsilon_2(L) \quad 3.16$$

D'où l'approximation suivante :

$$\Psi_i \cong \Psi(S_i) \quad 3.17$$

ii. Calcul de $\Psi(L_i)$

Le développement limité de $\Psi(L)$ à l'ordre 1 autour de L_i permet d'écrire :

$$\Psi(L) \cong \Psi(L_i) + (L - L_i)\Psi'(L_i) \quad 3.18$$

Pour $L=S_i$ alors :

$$\Psi(S_i) \cong \Psi(L_i) + (S_i - L_i)\Psi'(L_i) \quad 3.19$$

D'où

$$\Psi(L_i) \cong \Psi(S_i) + (L_i - S_i)\Psi'(L_i) \quad 3.20$$

La dérivé est approchée par (Marchal, 1989) :

$$\Psi'(L_i) = \frac{\Psi(S_{i+1}) - \Psi(S_i)}{S_{i+1} - S_i} = \frac{2(\Psi_{i+1} - \Psi_i)}{\Delta C_i + \Delta C_{i+1}} \quad 3.21$$

En remplaçant la dérivée par son approximation (cf. Équation (3.21)) et $\Psi(S_i)$ par Ψ_i (cf. Équation (3.17)) alors l'équation (3.22) est obtenue :

$$\Psi(L_i) = \Psi_i + (L_i - S_i) \frac{2(\Psi_{i+1} - \Psi_i)}{\Delta C_i + \Delta C_{i+1}} \quad 3.22$$

D'où :

$$\Psi(L_i) = \Psi_i + \frac{\Delta C_i}{\Delta C_i + \Delta C_{i+1}} (\Psi_{i+1} - \Psi_i) = \frac{\Delta C_{i+1}}{\Delta C_i + \Delta C_{i+1}} \Psi_i + \frac{\Delta C_i}{\Delta C_i + \Delta C_{i+1}} \Psi_{i+1} \quad 3.23$$

En posant :

$$A(i) = \frac{\Delta C_{i+1}}{\Delta C_i(\Delta C_i + \Delta C_{i+1})} \quad 3.24$$

$$B(i) = \frac{\Delta C_i}{\Delta C_{i+1}(\Delta C_i + \Delta C_{i+1})} \quad 3.25$$

On obtient :

$$\Psi(L_i) = A(i)N_i + B(i)N_{i+1} \quad 3.26$$

Pour une grille géométrique on a (cf. Figure 3.2) :

$$\Psi(L_i) = \frac{1}{2} \Psi_i + \frac{1}{2} \Psi_{i+1} \quad 3.27$$

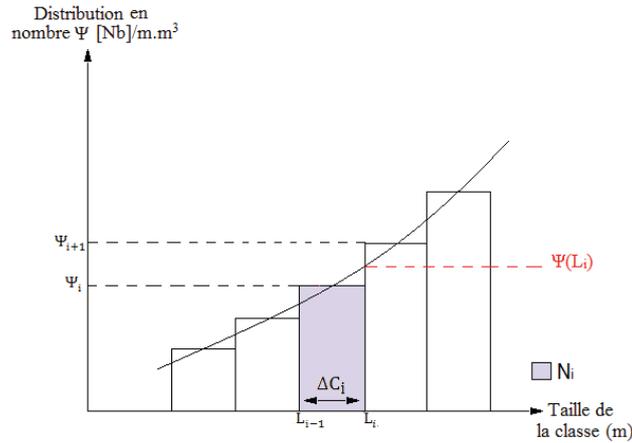


Figure 3.2 : Discretisation de la fonction densité en nombre dans le cas de classes égales. d'après (Marchal et al., 1988)

b) Équations de bilan de population discrétisées :

Dans le cas où seules la nucléation et la croissance sont prises en compte, le système d'équations de bilan de population (EBP) discrétisées s'écrit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_j}{dt} = -G_L(L_j)[A(j)N_j + B(j)N_{j+1}] + G_L(L_{j-1})[A(j-1)N_{j-1} + B(j-1)N_j] + r_N ; \quad L_{j-1} \leq L_c \leq L_j \\ \frac{dN_i}{dt} = -G_L(L_i)[A(i)N_i + B(i)N_{i+1}] + G_L(L_{i-1})[A(i-1)N_{i-1} + B(i-1)N_i] ; \quad i \neq j \end{array} \right. \quad 3.28$$

Il faut noter que la première classe ne peut recevoir de cristaux de la classe précédente et que la dernière classe ne peut croître dans la classe suivante.

III.1.2 Bilan de matière dans un cristalliseur fermé

Le bilan de matière sur le soluté dans le cas d'une cristallisation dans une cuve fermée parfaitement agitée exempte de semence, en supposant le volume total constant, s'écrit :

$$V_T C_0 = V_L C + V_T C_s \quad 3.29$$

Avec :

V_T : volume de suspension dans la cuve (m^3)

C_0 : concentration initiale en soluté ($mol.m^{-3}$ de solution)

V_L : volume de solution dans la cuve (m^3)

C : concentration en soluté ($mol.m^{-3}$ de solution)

C_s : concentration en solide ($mol.m^{-3}$ de suspension)

La conservation de volume implique :

$$V_T = V_L + V_T \frac{M_n}{\rho} C_s \quad 3.30$$

Avec

M_n : masse molaire du solide ($kg.mol^{-1}$)

ρ : masse volumique du solide ($kg.m^{-3}$).

La concentration en solide (C_s) est calculée à partir des valeurs de $N_i(t)$. En considérant que toutes les particules appartenant à une classe C_i ont la même taille moyenne S_i , il est alors possible d'écrire :

$$C_s(t) = \frac{\rho \phi_v}{M_n} * \sum_{i=1}^N S_i^3 N_i(t) \quad 3.31$$

ϕ_v est le facteur de forme volumique (cf. Équation (1.7)) (-). Les cristaux sont considérés sphériques dans toutes les simulations, ainsi :

$$\phi_v = \frac{\pi}{6} \quad 3.32$$

III.1.3 Les lois cinétiques

a) Nucléation

P. Marchal représente dans ses travaux (Marchal et al., 1988) la cinétique de nucléation de l'acide adipique par la loi suivante :

$$r_N = J + J_{sec} \quad 3.33$$

Avec

$$J = A \exp\left(-\frac{B}{m^2 s}\right) \quad 3.34$$

$$J_{sec} = k_N (C - C^*)^{k_1} C_S^{k_2} \quad 3.35$$

J : cinétique de nucléation primaire ($m^{-3} \cdot s^{-1}$)

J_{sec} : cinétique de nucléation secondaire ($m^{-3} \cdot s^{-1}$)

A et B sont les paramètres de nucléation primaire déjà présentés dans le paragraphe II.2.1.a du Chapitre 1.

k_N : paramètre de nucléation secondaire qui varie avec la puissance dissipée par unité de masse ε selon une loi d'Arrhenius ($m^{3(k_1+k_2-1)} mol^{-k_1-k_2} \cdot s^{-1}$) (Garside, 1985)

k_1 : exposant compris entre 0,5 et 2,5 (Garside, 1985)

k_2 : exposant égal à 1 dans le cas de la prédominance des collisions cristal-agitateur et cristal-paroi et égal à 2 dans le cas de la prédominance des collisions cristal-cristal (Garside, 1985)

b) Croissance : Le modèle du film

Le mécanisme de croissance peut être limité soit par la diffusion, soit par l'intégration des molécules adsorbées au réseau cristallin (cf. Paragraphe II.3 du Chapitre 1). Dans le cas d'un régime intermédiaire, le modèle du film représente une façon élégante pour décrire la cinétique de croissance. En effet, la croissance est décrite, dans ce modèle, comme une succession de deux étapes : le transfert des unités de croissance jusqu'à l'interface cristal-solution puis leurs intégrations au réseau cristallin, la résistance au transfert de matière étant localisée dans un film liquide autour du cristal (cf. Figure 3.3).

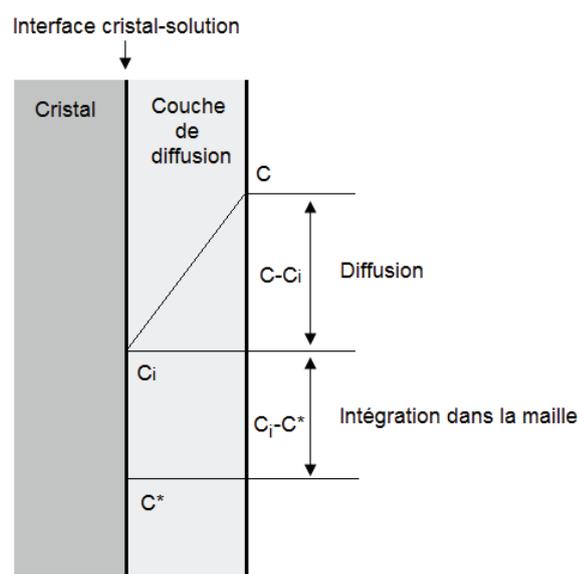


Figure 3.3 : Modèle du film, d'après (Puel, 1994)

La densité de flux de matière par diffusion volumique ($\text{mol.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$), Φ_d , est donnée par l'équation de la 1^{ère} loi de Fick ici établie dans la couche limite :

$$\Phi_d = k_d (C - C_i) \quad 3.36$$

Avec C_i la concentration à l'interface cristal-solution (mol.m^{-3}) et k_d le coefficient de transfert de matière (m.s^{-1}). Ce coefficient est calculé à partir de la corrélation de Levins et Glastonbury (Levins and Glastonbury, 1972) :

$$Sh = k_d \frac{L}{D_f} = 2 + 0,47 \left[\frac{L^{4/3} \varepsilon^{1/3}}{v_c} \right]^{0,62} \left[\frac{D_a}{T_R} \right]^{0,17} \left[\frac{v_c}{D_f} \right]^{0,36} \quad 3.37$$

Avec :

Sh : nombre de Sherwood (-).

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

ε : puissance dissipée par unité de masse de suspension (W.kg^{-1})

v_c : viscosité cinématique de la solution ($\text{m}^2.\text{s}^{-1}$)

D_a : diamètre de l'agitateur (m)

T_R : diamètre du cristalliseur (m)

La densité de flux d'intégration ($\text{mol.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$), Φ_{int} , s'écrit en fonction de la force motrice réelle à l'interface, à savoir la différence des concentrations $C_i - C^*$:

$$\Phi_{int} = k_c (C_i - C^*)^j \quad 3.38$$

Où k_c est une constante cinétique ($\text{mol}^{1-j}.\text{m}^{3j-2}.\text{s}^{-1}$) et j un exposant compris entre 1 et 2 (-).

En régime permanent, il n'y a pas d'accumulation de soluté à l'interface, ce qui se traduit par l'égalité suivante :

$$\Phi_d = \Phi_{int} = \Phi \quad 3.39$$

Avec Φ la densité de flux réel ($\text{mol.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$).

Ainsi :

$$k_d (C - C_i) = k_c (C_i - C^*)^j \quad 3.40$$

Toutefois, la concentration C_i à l'interface n'est pas accessible expérimentalement. Pour cela, Garside a proposé d'introduire un facteur d'efficacité d'intégration η_r (-) :

$$\eta_r = \frac{\text{densité de flux réel}}{\text{densité de flux dans en l'absence de limitation diffusionnelle } (C_i \approx C)} = \frac{\Phi}{k_c (C - C^*)^j} \quad 3.41$$

La valeur de η_r est comprise entre 0 et 1 et peut être déduite en combinant les équations (3.40) et (3.41) :

$$\frac{k_c}{k_d} (C - C^*)^{j-1} \eta_r + \eta_r^{1/j} - 1 = 0 \quad 3.42$$

Afin de déduire η_r , l'équation (3.42) est résolue numériquement par le solveur FSOLVE de MATLAB en introduisant une valeur initiale nulle.

Sachant que la densité de flux est reliée à la vitesse de croissance G_L par (Marchal, 1989) :

$$\Phi = 3 \frac{\rho \phi_v}{M_n \phi_s} \cdot G_L \quad 3.43$$

À partir des équations (3.39), (3.41) et (3.43), la cinétique de croissance (m.s^{-1}) s'écrit ;

$$G_L = \frac{1}{3} \frac{M_n \phi_s}{\rho \phi_v} \cdot \eta_r k_c (C - C^*)^j \quad 3.44$$

Où, ϕ_s est le facteur de forme surfacique (cf. Équation (1.6)) (-). Les cristaux étant considérés sphériques dans toutes les simulations, il est alors possible d'écrire :

$$\phi_s = \pi \quad 3.45$$

III.1.4 Résolution

L'intégration numérique du système d'équations de bilan de population (cf. Équation (3.28)) nécessite la connaissance des cinétiques de nucléation et de croissance qui dépendent de la concentration à chaque instant. Pour résoudre ce système, le temps est donc discrétisé en pas, chaque pas correspondant à une seconde. À chaque pas de temps, il est nécessaire d'effectuer un bilan matière permettant de calculer la concentration en solution et la sursaturation. À partir de la sursaturation, les cinétiques de nucléation et de croissance ainsi que la taille critique sont calculées. Ensuite, le système d'EBP est résolu numériquement permettant d'obtenir la nouvelle distribution de taille des particules, cette dernière sera alors utilisée dans le pas de temps suivant. Les paramètres des lois cinétiques sont introduits au début du calcul (cf. Figure 3.4). La résolution numérique du système d'EBP se fait avec le solveur ODE45 de MATLAB qui utilise la méthode de Runge Kutta d'ordre 4 à pas variable. Il est important de noter qu'à chaque pas de temps $\Delta T = 1$ s (cf. Figure 3.4), les constantes cinétiques sont déterminées puis injectées dans le système d'équations différentielles, celui-ci est résolu dans l'intervalle $[t, t + \Delta T]$ avec un pas variable.

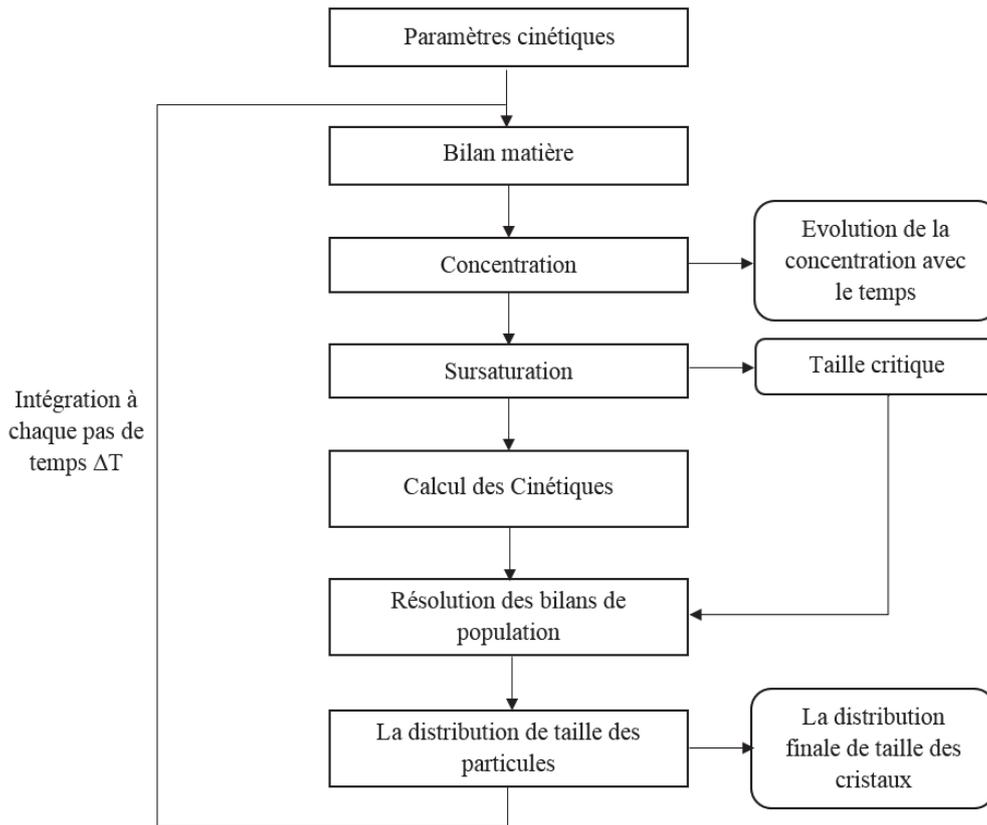


Figure 3.4 : Organigramme de résolution des équations de bilan de population pour la cristallisation d'un seul composé avec prise en compte de la nucléation et de la croissance

III.2 Modèle de cristallisation avec prise en compte du mûrissement :

La différence entre ce modèle et le précédent réside dans la variation de solubilité du soluté avec la taille des cristaux. En effet, l'expression de la solubilité C_L^* (mol.m^{-3}), dépendant de la taille caractéristique L dans le cas de particules sphériques, est introduite :

$$C_L^* = \exp\left(\frac{4 \sigma M_n}{RT \rho L}\right) C^* \quad 3.46$$

Cette expression est déduite de l'équation (1.54) du Chapitre 1.

Comme cela a déjà été mentionné précédemment (cf. Paragraphe III.8 du Chapitre 1), la différence entre la solubilité, dépendante de la taille, C_L^* , et la solubilité, C^* , n'est significative que pour les particules de taille inférieure à $1 \mu\text{m}$ (cf. Figure 1.21).

À cause de cette variation de solubilité avec la taille, une cinétique de dissolution doit être introduite dans le système d'EBP.

Il est important de noter que l'équation (3.46) peut être utilisée pour déterminer la taille des plus petites particules pouvant exister dans une solution de concentration C , cette taille n'est autre que la taille critique L_c , définie par :

$$L_c = \frac{4 \sigma M_n}{RT \rho \ln(C/C^*)} \quad 3.47$$

Cette équation est la même que l'équation (1.8) réécrite pour des particules sphériques.

III.2.1 Équations de bilan de population

Le bilan de population (cf. Équation (3.2)) dans le cas de la prise en compte d'une cinétique de dissolution se réécrit :

$$\frac{\partial \Psi(L,t)}{\partial t} + \frac{\partial (F_L(L,t) \Psi(L,t))}{\partial L} = r_N \delta(L - L_c) \quad 3.48$$

Avec

$$\begin{cases} F_L = D_L & \text{si } L < L_c \\ F_L = G_L & \text{si } L \geq L_c \end{cases} \quad 3.49$$

Avec D_L la cinétique de dissolution des particules sous l'effet du mûrissement (m.s^{-1}).

L'expression de G_L établie précédemment dans le modèle ne prenant pas en compte le mûrissement est conservée, de même pour l'expression de la nucléation (cf. Paragraphe III.1.3).

Cette formulation traduit l'effet du mûrissement d'Ostwald en raisonnant sur la taille critique. En effet, les particules ayant une taille supérieure à la taille critique continuent à croître tandis que toutes les particules ayant une taille inférieure à la taille critique seront vouées à se dissoudre.

En appliquant à nouveau la méthode des classes détaillée plus haut (cf. Paragraphe III.1.1.a), la discrétisation du bilan de population avec prise en compte du mûrissement donne lieu au système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dN_j}{dt} = -F_L(L_j)[A(j)N_j + B(j)N_{j+1}] + F_L(L_{j-1})[A(j-1)N_{j-1} + B(j-1)N_j] + r_N & ; L_{j-1} \leq L_c \leq L_j \\ \frac{dN_i}{dt} = -F_L(L_i)[A(i)N_i + B(i)N_{i+1}] + F_L(L_{i-1})[A(i-1)N_{i-1} + B(i-1)N_i] & ; i \neq j \end{cases} \quad 3.50$$

III.2.2 Cinétique de dissolution

Dans cette étude, la dissolution des particules a pour force motrice la différence entre la concentration C du soluté en solution et la solubilité C_L^* dépendante de la taille. Sa cinétique est supposée être limitée par la diffusion. Dans ce cas, elle est donnée par (Mangin et al., 2006) :

$$D_L = \frac{1}{3} \frac{M_n \phi_s}{\rho \phi_v} k_d (C - C_L^*) \quad 3.51$$

III.2.3 Résolution

Le système d'EBP (cf. Équation (3.50)) dans le cas de la prise en compte du phénomène de mûrissement, est résolu de la même manière que celle expliquée dans le paragraphe III.1.4 et illustrée sur la Figure 3.4. Puisque, dans le cas étudié, le mûrissement concerne des particules nanométriques, la quantité de matière générée par la dissolution sera négligée dans le bilan de matière. Ainsi, son expression par l'équation (3.29) restera inchangée.

III.3 Résultats

III.3.1 Paramètres des modèles :

Les deux modèles, sans et avec prise en compte de mûrissement, ont été appliqués dans le cas d'une cristallisation par refroidissement de l'acide adipique dans l'eau, dans un cristalliseur agité double enveloppé. Les différents paramètres d'entrées sont résumés dans le Tableau 3.1. La solubilité de l'acide adipique dans l'eau est donnée par (Marchal, 1989) :

$$C^*(T) = \exp\left(-\frac{4490}{T} + 20,21\right) \quad 3.52$$

Tableau 3.1 : Paramètres d'entrée pour la modélisation de la cristallisation de l'acide adipique avec et sans mûrissement d'Ostwald (Marchal, 1989)

	Paramètre	Valeur
Soluté	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	146,14
	Masse volumique du solide (kg.m ⁻³)	1,35. 10 ³
	Diffusivité dans l'eau (m ² .s ⁻¹)	7,35. 10 ⁻¹⁰
Cristallisation	Volume de la suspension (m ³)	0,3. 10 ⁻³
	Concentration initiale (mol.m ³)	670
	Température initiale (°C)	55
	Température finale (°C)	25
	Vitesse de refroidissement (°C.min ⁻¹)	-1
Cristalliseur	Vitesse d'agitation (min ⁻¹)	750
	Diamètre du cristalliseur (m)	0,1
	Diamètre de l'agitateur (m)	0,033
	Nombre de puissance de l'agitateur (-)	5,1

Les paramètres cinétiques utilisés dans les deux modèles sont résumés dans le Tableau 3.2. Ces paramètres correspondent à une température de 30°C et sont considérés constants.

Pour l'intégration du système d'EBP et dans le cas où le mécanisme du mûrissement n'est pas pris en compte (cf. Système d'équations (3.28)), les classes granulométriques de mesure, présentées dans l'Annexe B.1, sont redécoupées avec une finesse de 3 μm générant ainsi 219 classes granulométriques de calcul. La première classe $[0 ; 1 \mu\text{m}]$ restera inchangée, c'est la classe dans laquelle les nucléi sont générés ($j=1$ dans le système d'équations (3.28)).

Tableau 3.2 : Paramètres cinétiques (Marchal, 1989)

	Paramètre cinétique	Valeur
Nucléation primaire	$A \text{ (m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}\text{)}$	$4,79 \cdot 10^{11}$
	$B \text{ (-)}$	0,83
Nucléation secondaire	$k_N \text{ (m}^{3(k_1+k_2-1)} \text{mol}^{-k_1-k_2} \cdot \text{s}^{-1}\text{)}$	3961
	$k_1 \text{ (-)}$	1,968
	$k_2 \text{ (-)}$	1
Croissance	$k_c \text{ (m}^4 \cdot \text{s}^{-1} \text{mol}^{-1}\text{)}$	0,001
	$j \text{ (-)}$	2

Le système d'EBP, dans le cas de prise en compte du mûrissement d'Ostwald, est intégré dans les mêmes classes de calcul générées pour le modèle précédent. Cependant, la première classe est redécoupée avec une finesse de 0,01 μm afin de pouvoir suivre plus finement l'évolution de la taille critique et de prendre en compte la dissolution des particules atteintes par le mûrissement.

III.3.2 Simulations et discussion

a) Taille critique :

La taille critique dépend de la sursaturation. Au début, la sursaturation augmente sous l'effet du refroidissement, ceci engendre la diminution de la taille critique et l'augmentation de la cinétique de nucléation. Ce comportement est observé jusqu'à ce que la cinétique de nucléation devienne très significative. Ensuite, du fait de la nucléation et de la croissance, la sursaturation diminue, induisant l'augmentation de la taille critique. Les variations de la taille critique, de la sursaturation relative et de la cinétique de nucléation avec le temps sont représentées sur la Figure 3.5. Ces simulations sont identiques pour les deux modèles.

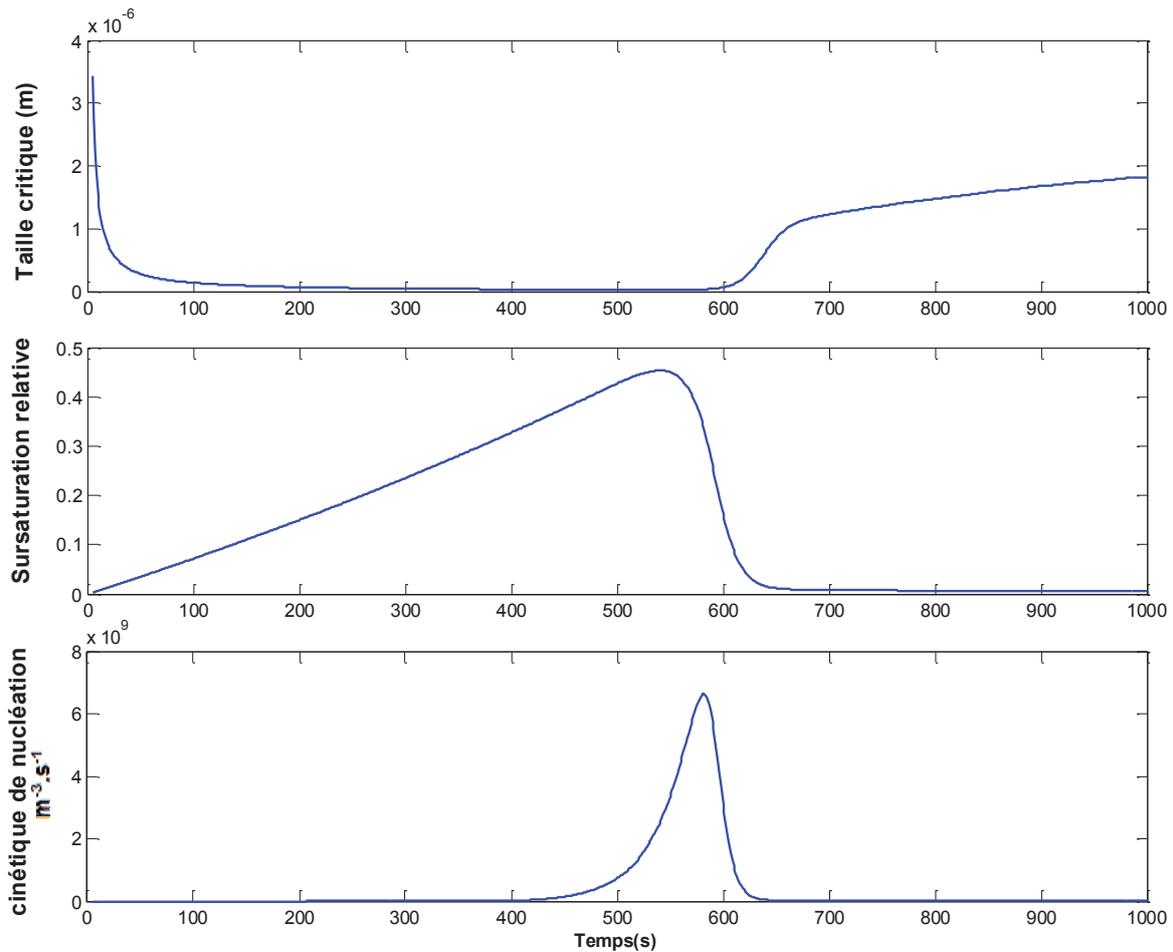


Figure 3.5 : Évolution de la taille critique, de la sursaturation relative et de la cinétique de nucléation en fonction du temps.

b) Nombre total de particules :

Les simulations du nombre total de particules cristallisées, avec et sans prise en compte du mûrissement d'Ostwald, ont souligné la différence entre les deux modèles et l'importance de l'effet du mûrissement d'Ostwald (cf. Figure 3.6). Dans le cas où le mûrissement est pris en compte, lorsque la sursaturation diminue, les particules qui ont nucléé au début continuent de croître et de consommer la sursaturation, leur taille dépasse alors la taille critique malgré l'augmentation de cette dernière. À l'inverse, les particules qui ont nucléé tardivement se retrouvent rapidement sous la taille critique et se redissolvent. Selon la Figure 3.6, plus de 70% des particules se sont dissipées par rapport au modèle classique qui ne prend pas en compte le mûrissement d'Ostwald. Ainsi, l'identification des paramètres cinétiques de nucléation avec un modèle qui ne prend pas en compte le mécanisme de mûrissement peut

conduire à l'obtention de valeurs sous-estimées. Ce phénomène a déjà été bien décrit par Boistelle et al (KLEIN et al., 1989)

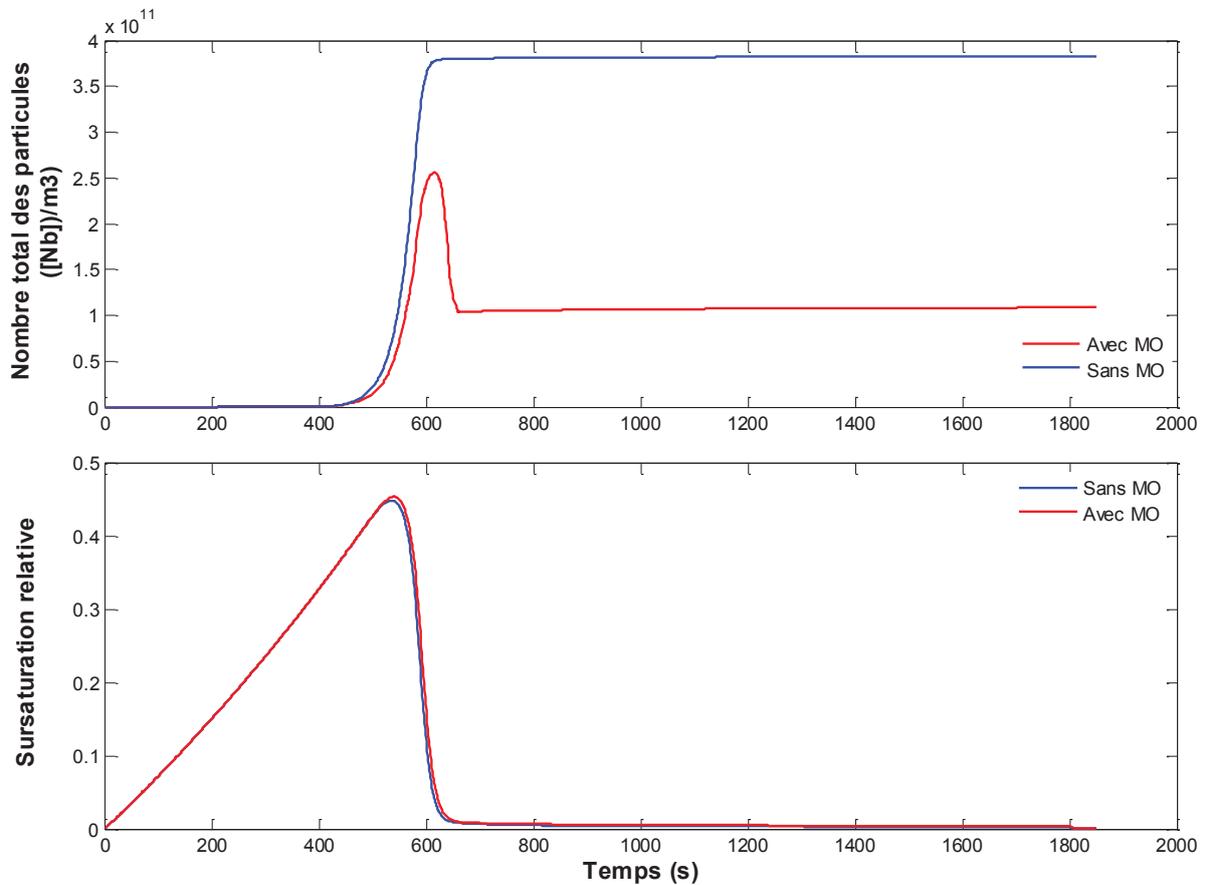


Figure 3.6 : Évolutions du nombre total de particules et de la sursaturation relative en fonction du temps (avec et sans le Mûrissement d'Ostwald (MO))

IV. Limite du bilan de population :

La modélisation de la cristallisation lors de la prise en compte du mécanisme de mûrissement d'Ostwald s'est avérée limitée. En effet, la cinétique de dissolution introduite dans le modèle est proportionnelle à $(C - C_L^*)$ (cf. Équation (3.51)) :

$$D_L = K_D (C - C_L^*) \quad 3.53$$

Avec K_D une constante cinétique de dissolution ($\text{m}^4 \cdot \text{s}^{-1} \text{mol}^{-1}$).

Ainsi, dans un modèle qui prend en compte le mûrissement d'Ostwald, la cinétique de croissance devrait également être proportionnelle à $(C - C_L^*)$ et s'écrire sous la forme :

$$G_L = K_C (C - C_L^*) \quad 3.54$$

Avec K_C une constante cinétique de croissance ($\text{m}^4 \cdot \text{s}^{-1} \text{mol}^{-1}$).

Or, dans le modèle proposé dans cette étude, une loi de croissance proportionnelle à $(C - C^*)$ (cf. Équation (3.44)) a toujours été adoptée. La raison est la suivante : l'introduction d'une loi de croissance avec une solubilité dépendante de la taille génère une incohérence avec la loi de nucléation. Pourquoi ?

Au moment de leur nucléation, les particules ont la taille critique. Leur solubilité, dépendante de la taille, correspond alors à la concentration de la solution (cf. Équations (3.46) et (3.47)), ainsi $C_{L_c}^* = C$. Ces particules auront donc une cinétique de croissance nulle même si elles se trouvent dans un milieu très sursaturé, ce qui constitue une aberration d'un point de vue physique. Cette limite reste présente même pour les autres lois de croissance (cf. Paragraphe II.3 Chapitre 1) qui s'écrivent en fonction du rapport de sursaturation.

Il est possible de contourner cette limitation en ajoutant, dans le bilan de population, un terme correspondant aux changements aléatoires de la taille des particules (Ramkrishna, 2000; Vetter et al., 2013). Cependant, ces changements sont représentés par une loi stochastique purement mathématique et sans signification physique.

D'autres modèles peuvent être utilisés afin de modéliser simultanément la nucléation, la croissance et le mûrissement d'Ostwald. Cournil (Cournil, 2009) a proposé un modèle de diffusion-croissance en discrétisant l'espace en géométrie unidimensionnelle, la croissance devient alors possible grâce aux écarts de concentration locale. Kashchiev (Kashchiev, 2000a) a proposé des équations cinétiques qui traduisent les différents mécanismes grâce à des fréquences d'attachement et de détachement des molécules au cristal. Ce dernier modèle sera proposé comme alternative au bilan de population et sera détaillé dans le chapitre suivant.

V. Modélisation de la cristallisation des phases polymorphes de l'acide L-Glutamique par bilan de population :

Dans cette section, un modèle par bilan de population pour la cristallisation de la phase stable β et de la phase métastable α sera présenté. Seules les cinétiques de nucléation et de croissance seront prises en compte. En effet, il a été conclu, à partir de l'étude sur l'acide adipique, que le bilan de population usuel (cf. Équation (3.1)) n'est pas adapté à la modélisation simultanée des mécanismes de croissance, de nucléation et du mûrissement d'Ostwald.

V.1 Modèle :

V.1.1 Équations du bilan de population pour un système polymorphique

Le bilan de population énoncé dans l'équation (3.2) s'applique à chacune des phases polymorphes de l'acide L-Glutamique (LGlu) :

$$\frac{\partial \Psi^{\kappa}(L,t)}{\partial t} + \frac{\partial (G_L^{\kappa}(L,t) \Psi^{\kappa}(L,t))}{\partial L} = r_N^{\kappa} \delta(L - L_c^{\kappa}) \quad 3.55$$

Avec $\kappa = \alpha$ pour le polymorphe α de l'acide L-Glutamique et $\kappa = \beta$ pour le polymorphe β .

La discrétisation du bilan (cf. Équation (3.55)) par la méthode des classes selon la procédure expliquée précédemment (cf. Paragraphe III.1.1) donne le système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dN_j^{\kappa}}{dt} = -G_L^{\kappa}(L_j)[A(j)N_j^{\kappa} + B(j)N_{j+1}^{\kappa}] + G_L^{\kappa}(L_{j-1})[A(j-1)N_{j-1}^{\kappa} + B(j-1)N_j^{\kappa}] + r_N^{\kappa} ; & L_{j-1} \leq L_c^{\kappa} \leq L_j \\ \frac{dN_i^{\kappa}}{dt} = -G_L^{\kappa}(L_i)[A(i)N_i^{\kappa} + B(i)N_{i+1}^{\kappa}] + G_L^{\kappa}(L_{i-1})[A(i-1)N_{i-1}^{\kappa} + B(i-1)N_i^{\kappa}] ; & i \neq j \end{cases} \quad 3.56$$

V.1.2 Bilan de matière

Le bilan de matière, pour la cristallisation du système di-morphique s'écrit :

$$V_T C_0 = V_L^{\alpha,\beta} C + V_T (C_s^{\alpha} + C_s^{\beta}) \quad 3.57$$

Avec :

$V_L^{\alpha,\beta}$: volume de solution dépendant de la quantité cristallisée des deux phases (m^3), il s'écrit :

$$V_L^{\alpha,\beta} = V_T \left(1 - \frac{M_n}{\rho} (C_s^{\alpha} + C_s^{\beta}) \right) \quad 3.58$$

C_s^{α} : concentration en solide du polymorphe α ($mol.m^{-3}$ de suspension) ;

C_s^{β} : concentration en solide du polymorphe β ($mol.m^{-3}$ de suspension).

La concentration en solide de chacune des phases polymorphes est calculée par l'équation (3.31). Il est utile de noter que la masse volumique ρ est égale à la moyenne des masses volumiques des deux polymorphes.

V.1.3 Lois cinétiques utilisées

Les lois cinétiques utilisées dans le modèle ont la même formulation pour les deux phases. Une cinétique de nucléation primaire (Kashchiev and van Rosmalen, 2003; Lindenberg and Mazzotti, 2009) est introduite tandis que la nucléation secondaire est négligée. Après une étude bibliographique (Cornel et al., 2008; Kitamura and Ishizu, 2000; Ochsenein et al., 2014; Schöll et al., 2007), la croissance des deux phases polymorphes de

l'acide L-Glutamique semble être limitée par le mécanisme d'intégration et obéit au modèle du « birth and spread » (cf. Paragraphe II.3.2.b du Chapitre I). Afin de confirmer cette hypothèse, la cinétique de croissance limitée par diffusion est calculée, pour un intervalle de taille de particules allant de 1 à 600 μm , par l'équation suivante (cf. Paragraphe II.3.2.a du Chapitre 1) :

$$G_{L,d}^{\kappa} = \frac{1}{3} \frac{M_n \phi_s}{\rho \phi_v} k_d (C - C^{\kappa,*}) \quad 3.59$$

Où, k_d est calculé en utilisant l'équation (3.37). Les paramètres du cristalliseur sont spécifiés dans le paragraphe III.2.1.a du Chapitre 2.

Pour chacune des phases du LGlu, la cinétique de croissance limitée par la diffusion s'est avérée plusieurs fois supérieure à la cinétique de croissance limitée par l'intégration proposée dans la littérature pour un rapport de sursaturation allant de 6,1 jusqu'à 1,1 pour chaque polymorphe. Donc, la croissance des polymorphes du LGlu est bel et bien limitée par l'intégration.

Les cinétiques utilisées dans le modèle sont résumées dans le Tableau 3.3.

Tableau 3.3 : Lois cinétiques utilisées dans la modélisation de la cristallisation des deux phases polymorphes de l'acide L-Glutamique

	lois cinétiques	
Nucléation	$J^{\alpha} = A^{\alpha} * S^{\alpha} * \exp\left(-\frac{B^{\alpha}}{(\ln(S^{\alpha}))^2}\right)$	3.60
	$J^{\beta} = A^{\beta} * S^{\beta} * \exp\left(-\frac{B^{\beta}}{(\ln(S^{\beta}))^2}\right)$	3.61
Croissance	$G^{\alpha} = P_1^{\alpha} * (S^{\alpha} - 1)^{\frac{2}{3}} * (\ln S^{\alpha})^{\frac{1}{6}} \exp\left(-\frac{P_2^{\alpha}}{\ln S^{\alpha}}\right)$	3.62
	$G^{\beta} = P_1^{\beta} * (S^{\beta} - 1)^{\frac{2}{3}} * (\ln S^{\beta})^{\frac{1}{6}} \exp\left(-\frac{P_2^{\beta}}{\ln S^{\beta}}\right)$	3.63

V.1.4 Paramètres du modèle

Le modèle de bilan de population proposé est utilisé pour simuler l'expérience LG44 (cf. Tableau 2.1). Puisque la nucléation n'est détectée qu'à la température finale de refroidissement (5°C) alors il est considéré que la cristallisation s'effectue à température constante. Les différents paramètres d'entrée du modèle sont résumés dans le Tableau 3.4.

Afin d'intégrer le système d'EBP pour chaque polymorphe du LGlu, les 16 classes granulométriques de mesure (cf. Annexe B.2) sont découpées avec une finesse de 5 μm . Ce

découpage génère les 167 classes granulométriques sur lesquelles les deux systèmes d'EBP sont intégrés.

Tableau 3.4 : Paramètres d'entrée pour la modélisation de la cristallisation des polymorphes α et β du LGlu

	Paramètre	Valeur
Soluté	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	147,1
	Masse volumique moyenne (kg.m ⁻³)	1,56. 10 ³
Cristallisation	Volume de suspension (m ³)	2. 10 ⁻³
	Concentration initiale (mol.m ⁻³)	148
	Température de cristallisation (°C)	5

V.2 Identification paramétrique :

Les paramètres cinétiques des lois de nucléation et de croissance n'étant pas déterminés expérimentalement, une identification de ces paramètres à l'aide de la minimisation d'une fonction-objectif a été effectuée. Par le biais de cette fonction, un algorithme d'optimisation permet d'identifier le jeu de paramètres permettant de simuler, au mieux, les résultats expérimentaux.

V.2.1 Fonction-objectif

Cette fonction a pour but d'estimer l'écart entre la distribution granulométrique expérimentale et celle simulée ainsi que l'écart entre la concentration expérimentale et celle simulée. Son expression est la suivante :

$$F_{obj} = \lambda_C * \sum_{m=1}^{NPTS} \left(\frac{C_m^{mod} - C_m^{exp}}{C^{ref}} \right)^2 + \lambda_Y * \left(\sum_{n=1}^{Nclas} (Y_{\alpha,n}^{mod} - Y_{\alpha,n}^{exp})^2 \right) \quad 3.64$$

Avec

$$C^{ref} = \sum_{m=1}^{NPTS} C_m^{exp} \quad 3.65$$

$NPTS$: nombre de points expérimentaux dans le suivi de concentration (-)

$Nclas$: nombre de classes granulométriques de mesure (-)

C^{mod} : concentration simulée (mol.m⁻³)

C^{exp} : concentration expérimentale (mol.m⁻³)

Y_{α}^{mod} : fraction massique simulée pour le polymorphe α

Y_{α}^{exp} : fraction massique expérimentale pour le polymorphe α .

Si l'on considère que toutes les particules présentes dans une classe i ont la taille moyenne S_i alors la fraction massique Y_i est déduite par :

$$Y_i = \frac{S_i^3 N_i}{\sum_{i=1}^{N_{clas}} S_i^3 * N_i} \quad 3.66$$

Les deux constantes λ_C et λ_Y (-) permettent de remettre aux mêmes ordres de grandeur les deux termes constituant la fonction-objectif.

Il est important de noter que la granulométrie de la phase β ne figure pas dans l'expression de la fonction objectif. En effet, la fraction massique expérimentale de β n'est pas connue. Les informations expérimentales disponibles pour cette phase sont les suivantes : pour l'expérience LG44, la phase α cristallise majoritairement, la présence du polymorphe β est détectée par la sonde vidéo (cf. Annexe A.6-9). Cependant, cette phase n'est pas présente sur le diffractogramme DRX. Puisque la limite de détectabilité du diffractomètre utilisé est de 1%mass, il est alors possible de déduire que la fraction massique de β est inférieure à 1%. Donc, pour l'identification paramétrique, la contrainte suivante est introduite :

$$\sum_{n=1}^{N_{clas}} Y_{\beta,n}^{mod} \leq 0,01 \quad 3.67$$

Afin de fixer les valeurs des deux constantes, λ_C et λ_Y , une simulation est effectuée en se basant sur les paramètres cinétiques donnés dans la littérature (cf. Tableau 3.5). Avec les paramètres du Tableau 3.5, les paramètres de nucléation du polymorphe β sont fixés de telle manière à avoir 1% de ce polymorphe en fraction massique, ceci par le biais du solveur FSOLVE de MATLAB qui utilise l'algorithme de « Levenberg-Marquardt ». Le vecteur initial utilisé est : $[10^{13}, 40]$, il est choisi en se basant sur les ordres de grandeurs des paramètres cinétiques de nucléation du polymorphe α (cf. Tableau 3.5), par conséquent :

$$A^\beta = 10^{10} \text{ m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1} \quad 3.68$$

$$B^\beta = 39 \quad 3.69$$

En utilisant les paramètres du Tableau 3.5 et les équations (3.68) et (3.69), le bilan de population est résolu pour chacune des phases du LGlu en suivant la même logique de résolution présentée précédemment (cf. Paragraphe III.1.4). À partir des distributions de taille des cristaux de chaque phase, les fractions massiques simulées sont calculées. L'ordre de grandeur des écarts $\sum_{m=1}^{N_{PTS}} \left(\frac{C_m^{mod} - C_m^{exp}}{C_{ref}} \right)^2$ et $\sum_{n=1}^{N_{clas}} (Y_{\alpha,n}^{mod} - Y_{\alpha,n}^{exp})^2$ pour cette simulation permet de fixer :

$$\lambda_C = 10 \quad 3.70$$

$$\lambda_Y = 1 \quad 3.71$$

Tableau 3.5 : Paramètres cinétiques des polymorphes du LGlu donnés dans la littérature

Cinétique	Paramètre	Valeur	Référence
Nucléation de α	A^α ($\text{m}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$)	$2,92 \cdot 10^{13}$	(Lindenberg and Mazzotti, 2009)
	B^α (-)	47,94	
Croissance de α	P_1^α ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)	$1,57 \cdot 10^{-7}$	(Schöll et al., 2007)
	P_2^α (-)	0,7006	
Croissance de β	P_1^β ($\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)	$9,17 \cdot 10^{-9}$	(Ochsenbein et al., 2014)
	P_2^β (-)	0,6463	

V.2.2 Identification :

a) Algorithme d'identification :

Les algorithmes d'identification ont pour but de chercher le vecteur de paramètres minimisant une fonction-objectif dans l'espace paramétrique. La Figure 3.7 illustre l'évolution de cette fonction-objectif en fonction d'un paramètre P. Il est alors possible d'observer des minima locaux mais un seul minimum global. L'objectif est de déterminer la valeur de P pour obtenir ce minimum global.

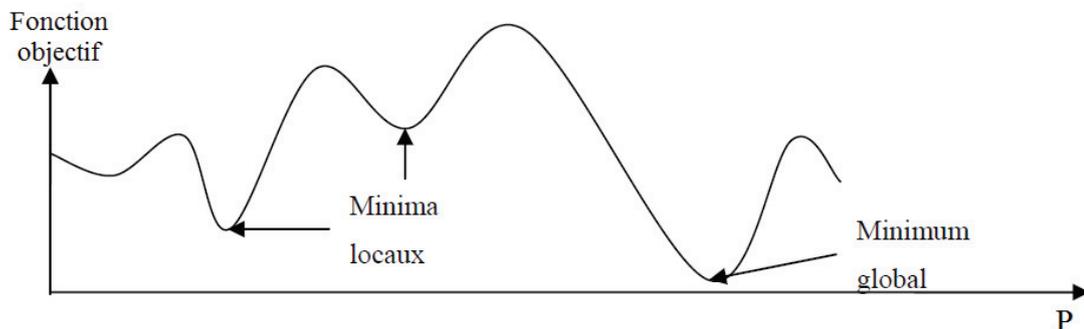


Figure 3.7 : Évolution de la fonction objectif en fonction du paramètre P (Caillet, 2006)

Dans cette étude, l'identification paramétrique s'effectue avec l'algorithme génétique utilisé par le solveur GA de la « Global optimization toolbox » de MATLAB. Cet algorithme a pour avantage de balayer suffisamment l'espace des variables afin d'obtenir un minimum global obéissant à une contrainte. Son inconvénient est un temps de calcul très long (plusieurs jours).

L'algorithme génétique commence par générer une certaine population de paramètres initiaux d'une manière stochastique dans l'espace de variation fixé par l'utilisateur. Selon les valeurs de la fonction objectif pour cette population et selon l'obéissance à la contrainte,

l'algorithme génétique génère une nouvelle population. L'algorithme s'arrête lorsque la différence entre la valeur maximale et la valeur minimale de la fonction objectif est inférieure à la tolérance fixée par l'utilisateur pour l'ensemble d'une population de paramètres.

b) Principe d'identification :

Le principe de l'identification paramétrique est représenté dans la Figure 3.8. Selon les critères fixés par l'utilisateur (tolérance, contraintes, intervalle de variation des paramètres...), l'algorithme génétique génère une population initiale P_0 constituée de plusieurs vecteurs de paramètres cinétiques. À l'aide du modèle de bilan de population et selon les conditions opératoires, chaque vecteur de paramètre donne une valeur de sortie simulée. La différence entre la sortie simulée, S_M , et la sortie expérimentale, S_E , est calculée par la fonction-objectif. Selon les valeurs de cette fonction pour toute la population des vecteurs, l'algorithme génétique génère une nouvelle population P_i .

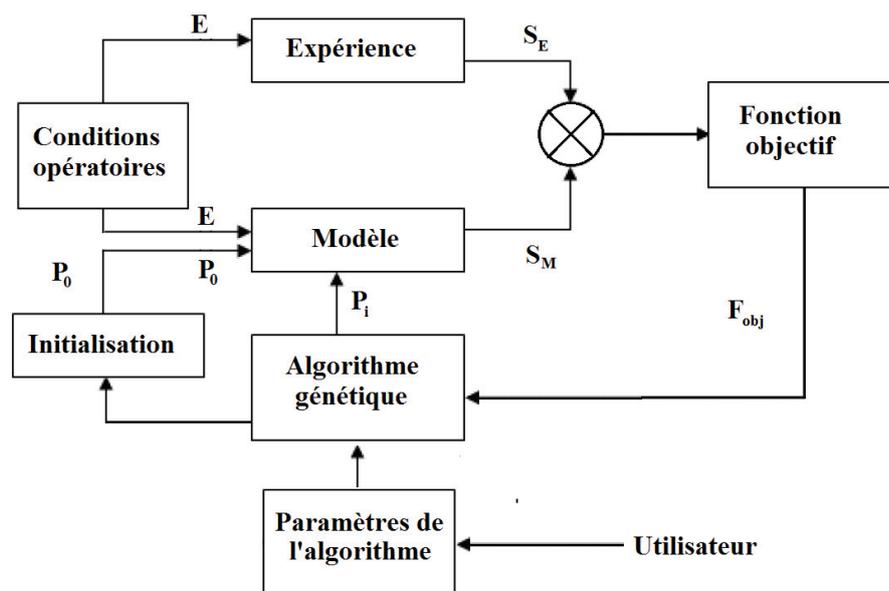


Figure 3.8 : Principe de l'identification paramétrique (Caillet, 2006)

c) Paramètres de l'algorithme

Le nombre de paramètres cinétiques du modèle est de huit. Cependant, le nombre identifié est restreint à six. En effet, les paramètres de croissance du polymorphe β ne seront pas identifiés et garderont les valeurs sélectionnées dans la littérature (cf. Tableau 3.5). Ce choix est justifié par le fait que la cinétique de croissance de β n'est pas déterminante dans le résultat de la simulation dans le cas où cette phase cristallise avec un pourcentage inférieur à 1%mass. Par conséquent, les paramètres cinétiques à identifier ainsi que leurs intervalles de

variation sont donnés dans le Tableau 3.6. Il est utile de noter que ces intervalles sont déduits des données de la littérature (Cornel et al., 2008; Kitamura and Ishizu, 2000; Lindenberg and Mazzotti, 2009; Ochsenein et al., 2014; Jochen Schöll et al., 2006; J. Schöll et al., 2006; Schöll et al., 2007).

Tableau 3.6 : Intervalle de variation des paramètres cinétiques des polymorphes du LGlu

Paramètre	valeur minimale	valeur maximale
A^α	10^4	10^{27}
B^α	0,1	200
P_1^α	10^{-9}	10^{-7}
P_2^α	0,3	0,9
A^β	10^4	10^{27}
B^β	0,1	200

La population initiale contient le vecteur de paramètres présentés dans le Tableau 3.5 pour la phase α et ceux donnés par les équations (3.68) et (3.69) pour β . Les autres vecteurs sont générés d'une manière stochastique tandis que les autres paramètres du solveur sont laissés à leurs valeurs par défaut.

V.3 Résultats :

L'algorithme génétique converge vers une valeur de 0,12 de la fonction objectif pour le jeu de paramètres donné dans le Tableau 3.7.

Tableau 3.7 : Paramètres identifiés pour l'expérience LG44

Paramètre	valeur
A^α	$1,48 \cdot 10^{13}$
B^α	36,8
P_1^α	$4,26 \cdot 10^{-8}$
P_2^α	0,332
A^β	$5 \cdot 10^8$
B^β	33

Un écart important entre les paramètres A^α et A^β est constaté. Bien que les sursaturations par rapport aux deux polymorphes soient grandes à 5°C, la phase β nucléée dans des quantités infimes. Ceci oblige à forcer le paramètre pré-exponentiel de nucléation de

β à des valeurs très éloignées de celui de α alors que rien ne peut justifier cet écart dans l'expression théorique de la nucléation primaire (cf. Tableau 1.1).

Les paramètres identifiés donnent une simulation satisfaisante de la concentration par rapport à la concentration expérimentale.

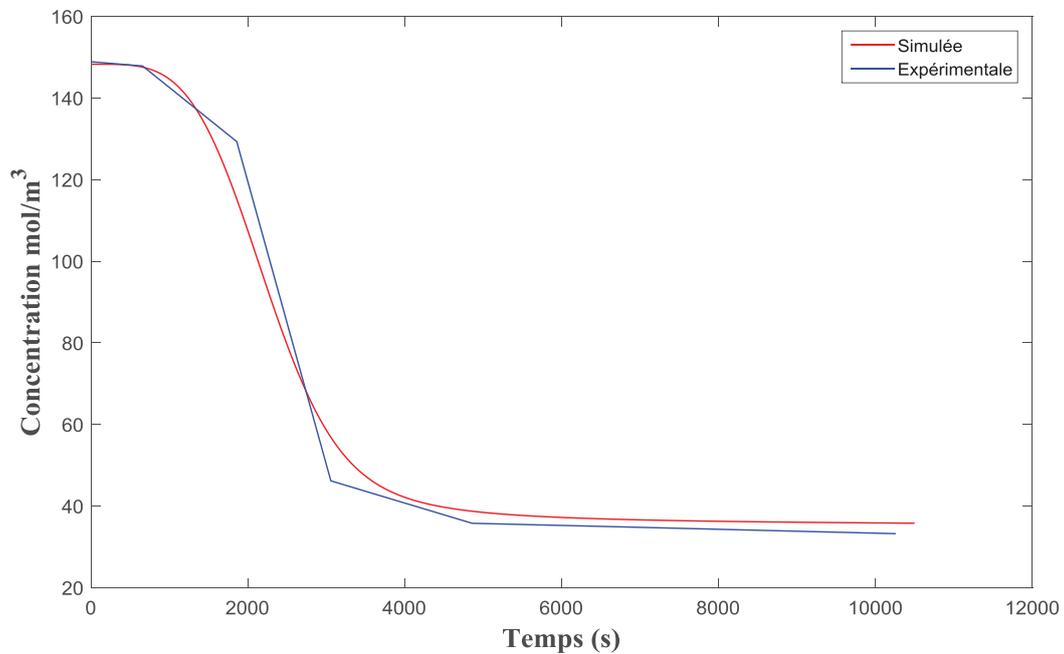


Figure 3.9 : Comparaison entre le profil de concentration simulée et celui expérimentale (LG44)

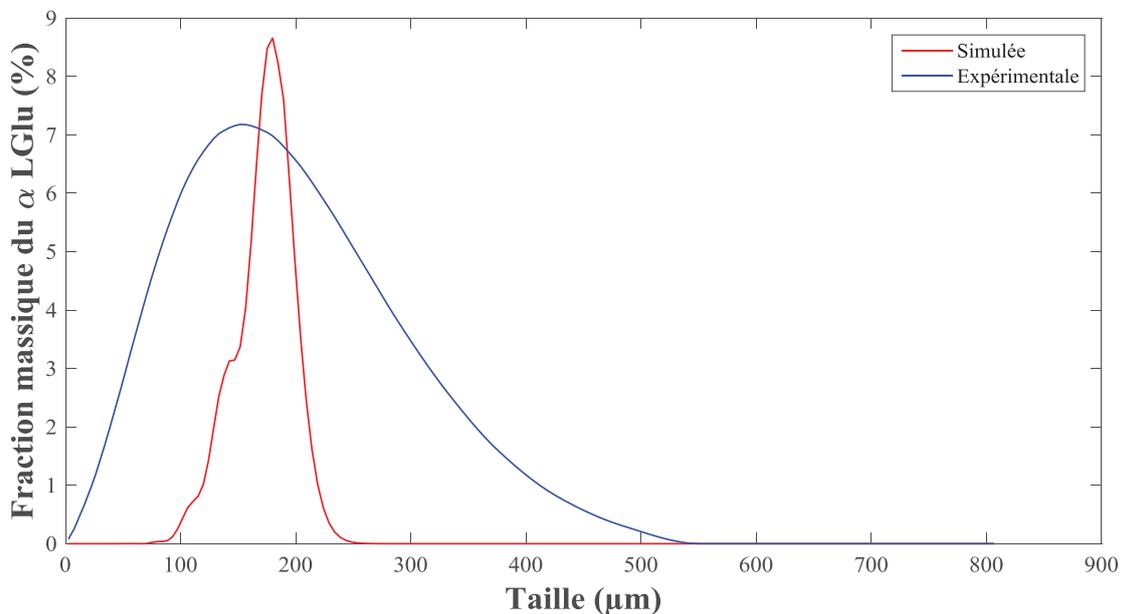


Figure 3.10 : Comparaison entre le profil de fraction massique simulée et celui expérimentale (LG44)

Cependant, la simulation de la fraction en masse du polymorphe α ne suit pas bien la répartition granulométrique expérimentale. Ceci peut être justifié par la non prise en compte

de la nucléation secondaire ou des processus d'agglomération et de brisure dans le modèle (cf. Images dans l'annexe A.7-9).

Il est important de noter que la mesure granulométrique a été effectuée par voie sèche avec l'appareil MALVERN 3000[®] et que la mesure a été répétée trois fois. Aucun écart entre ces mesures n'a été observé, ce qui prouve une répétabilité satisfaisante.

Toutefois, la granulométrie donnée par l'appareil MALVERN n'est correcte qu'avec des particules sphériques. Le biais engendré par la mesure pourrait expliquer l'écart entre la granulométrie expérimentale et celle modélisée.

VI. Conclusion

Les bilans de population ont été testés pour modéliser la cristallisation dans plusieurs cas de figures. En premier lieu, la modélisation de la cristallisation d'un produit modèle, l'acide adipique, a été effectuée avec et sans prise en compte du mûrissement d'Ostwald. Le but était de mettre en lumière l'effet de ce mécanisme. Cependant, le bilan de population, avec sa formulation usuelle, s'est avéré inadéquat pour la modélisation simultanée de la nucléation, de la croissance et du mûrissement d'Ostwald. En deuxième lieu, la cristallisation des phases α et β , à 5°C, a été modélisée en ne considérant que la nucléation et la croissance de ces deux phases. Une identification paramétrique a permis de mettre en avant l'incohérence entre les paramètres de nucléation identifiés des deux phases. La prise en compte du mécanisme de mûrissement semble donc indispensable pour justifier le comportement du LGlu à basse température et ainsi expliquer la règle des phases d'une manière plus générale. Pour cela, un autre modèle, basé sur les équations cinétiques, est développé et présenté au chapitre suivant.

Chapitre 4

Modélisation par

équations

cinétiques

I. Introduction :

Le chapitre précédent démontre que l'équation de bilan de population (EBP) ne permet pas de modéliser correctement la cristallisation des phases polymorphes, particulièrement lorsque le phénomène du mûrissement d'Ostwald est considéré. En effet, plusieurs limites ont été identifiées. La première concerne les lois cinétiques utilisées dans l'EBP, celles-ci ne permettent pas de considérer que la solubilité est dépendante de la taille. La deuxième limite concerne l'incapacité du modèle de bilan de population à refléter la règle des phases d'Ostwald si les mêmes lois cinétiques sont utilisées pour les deux phases. Par conséquent, une autre méthode de modélisation a été sélectionnée : **les équations cinétiques (EC)**. Les EC utilisent les fréquences d'attachement et de détachement de molécules au germe afin de traduire sa nucléation, sa croissance et son mûrissement. Vetter et al. (Vetter et al., 2013) ont montré, par le biais d'une comparaison, que les EC sont plus adaptées que l'EBP lorsqu'il s'agit de prendre en compte le mûrissement d'Ostwald dans les modélisations de la cristallisation d'un composé unique. D'autres travaux se sont également intéressés à la prise en compte du mûrissement pour modéliser la cristallisation des phases polymorphes : Madras et al. (Madras and McCoy, 2003) ont utilisé les équations de dynamiques de population « population dynamics equation » afin de démontrer numériquement que le mûrissement engendre la dissolution de la phase métastable au profit de la phase stable. Ozkan et al. (Ozkan and Ortoleva, 2000) ont aussi modélisé le mûrissement des polymorphes de la Silice au fil des ans en utilisant l'équation de Lifshitz-Slyozov Wagner. L'originalité de ce travail réside dans l'utilisation des EC, pour la première fois, afin de vérifier la règle des phases d'Ostwald pour un système polymorphe.

Dans ce chapitre les EC sont utilisées afin de modéliser simultanément la nucléation, la croissance et le mûrissement des deux phases polymorphiques de l'acide L-Glutamique à différentes températures. Les résultats de ces simulations seront comparés, qualitativement, aux résultats expérimentaux du Chapitre 2. Ceci permettra par la suite de valider, ou pas, l'hypothèse émise au Chapitre 1, à savoir que le mûrissement d'Ostwald permet d'expliquer la règle des phases d'Ostwald.

II. Equations cinétiques :

Une meilleure compréhension du phénomène de nucléation nécessite des considérations cinétiques basées sur un mécanisme concret dans lequel les nucléi croissent ou diminuent et donc changent de taille (Kashchiev, 2000b).

Le traitement de la nucléation, d'un point de vue cinétique, a initialement été proposé par Farkas (Farkas, 1927), matérialisant ainsi l'idée de Szilard : la formation d'un germe est le résultat d'attachement et de détachement de molécules d'une manière consécutive. Le modèle de nucléation de Szilard a ensuite été utilisé par Kaischew et Stranski (Kaischew and Stranski, 1934), Becker et Doring (Becker and Döring, 1935) ainsi que par Zeldovich (Zeldovich, 1943). Ce modèle est à la base de la théorie moderne de la nucléation, sa généralisation a permis de proposer les équations cinétiques qui décrivent toute les étapes de la cristallisation dont la nucléation (Kashchiev, 2000b)

II.1 Formulation générale :

Pour décrire cinétiquement la nucléation dans le cadre de l'approche de germe, deux hypothèses sont nécessaires (Kashchiev, 1984) :

- (1) L'existence de germes dans la phase mère (solution, liquide fondu, gaz) regroupant différents nombres i de molécules ($i \geq 1$) ;
- (2) La transformation d'un germe de taille i à un autre de taille k à un temps t se produit généralement avec une certaine fréquence $\omega_{ik}(t)$ (s^{-1}) dépendante du temps.

L'hypothèse (1) reflète l'un des aspects les plus importants du processus de nucléation : la localisation initiale de la nouvelle phase dans des régions spatiales nanoscopiques. L'hypothèse (2) justifie l'évolution du processus de nucléation dans des conditions dépendantes du temps (Kashchiev, 2000b).

Afin de simplifier la formulation mathématique des équations cinétiques, chaque germe est caractérisé par le nombre de molécules i , appelé taille par abus de langage, qui le constituent. En outre, tous les germes sont caractérisés par une même forme (sphérique, cubique, orthorhombique, ...). La fonction inconnue, solution des équations cinétiques, est la densité, en nombre, des germes de taille i : $F_i(t)$ (kg^{-1} ou m^{-3}). F_i dépend du temps et traduit le nombre de germes constitués de i molécules par unité de masse ou de volume de solvant. Par la suite, $F_i(t)$ sera exprimée en nombre par unité de masse de solvant.

Un germe, formé de i molécules, change de taille selon le processus illustré sur la Figure 4.1. La quantité $\omega_{ik} F_i$ donne le nombre de transitions $i \Rightarrow k$ d'un germe de taille i vers

un germe de taille k par unité de temps et de masse. Les molécules sont traitées comme des germe de taille 1.

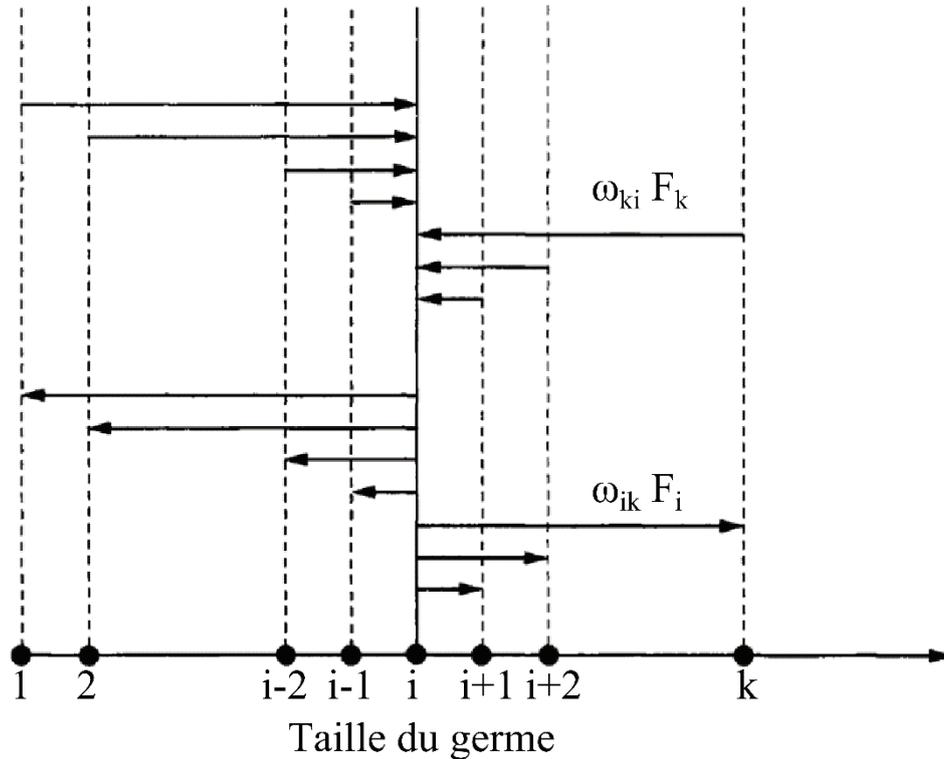


Figure 4.1 : Illustration des changements possibles d'un germe de taille i d'après (Kashchiev, 2000b)

À la Figure 4.1, les flèches quittant la taille i montrent, qu'à cause des transitions $i \Rightarrow k$, la densité en nombre $F_i(t)$ en germes de taille i se retrouve diminuée, par unité de temps, d'une quantité :

$$\sum_{k=1}^M \omega_{ik}(t) F_i(t) \tag{4.1}$$

Avec

M : taille maximale qu'un germe peut atteindre (-).

Ainsi, en appliquant le même raisonnement dans le sens inverse, $F_i(t)$ augmente, par unité de temps, d'une quantité :

$$\sum_{k=1}^M \omega_{ki}(t) F_k(t) \tag{4.2}$$

D'autre part, le changement de $F_i(t)$ en fonction du temps peut être exprimé mathématiquement par $dF_i(t)/dt$.

Le bilan entre ces différentes quantités permet d'écrire les équations cinétiques sous leur forme générale et discrète (Kashchiev, 2000b):

$$\frac{dF_i(t)}{dt} = \sum_{k=1}^M [\omega_{ki}(t) F_k(t) - \omega_{ik}(t) F_i(t)] \tag{4.3}$$

L'équation (4.3) constitue un système d'équations différentielles de premier ordre non-linéaires puisque la fréquence $\omega_{ik}(t)$ dépend de $F_i(t)$. Ces équations décrivent la nucléation, la croissance, l'agglomération, la brisure et le mûrissement d'Ostwald.

La condition aux limites suivante doit par ailleurs être considérée pour la résolution du modèle :

$$F_i(t = 0) = F_{ini} \quad 4.4$$

Avec F_{ini} la distribution de taille des germes à $t=0$ (connue).

II.2 Prise en compte de la nucléation, de la croissance et du mûrissement

Dans le cas où la nucléation, la croissance et le mûrissement d'Ostwald sont les seuls mécanismes pris en compte, les fréquences de transition se résument aux fréquences d'attachement A_i (s^{-1}) et de détachement D_i (s^{-1}) d'une seule molécule (un monomère), ainsi :

$$\omega_{ik}(t) = 0 \text{ pour } |i - k| > 1 \quad 4.5$$

$$A_i = \omega_{i,i+1} \quad 4.6$$

$$D_i = \omega_{i,i-1} \quad 4.7$$

Ceci signifie que la croissance ou la dissolution d'un germe ne se fait que par ajout ou détachement d'un monomère (cf. Figure 4.2) :



Où $[Z_1]$ et $[Z_i]$ désignent respectivement un monomère et un germe de taille i .

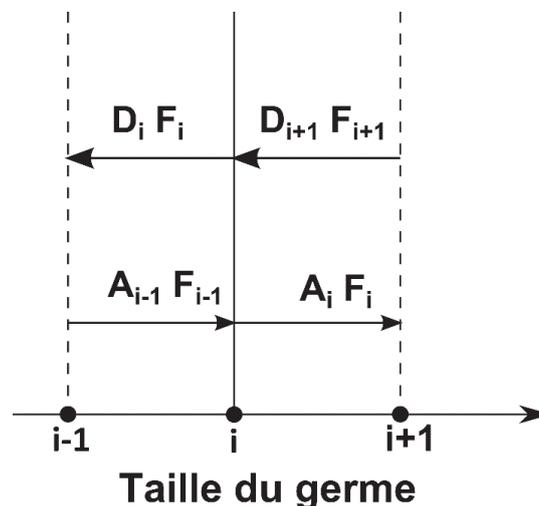


Figure 4.2 : Schéma du modèle de nucléation de Szilard selon lequel un germe change de taille par attachement ou détachement d'un monomère, d'après (Kashchiev, 2000b)

Dans le cas du système di-morphique de l'acide L-Glutamique et dans le cas où seules les fréquences d'attachement et de détachement des monomères sont prises en compte (cf.

Équation (4.5)), le système d'équations cinétiques (4.3) s'écrit (Kashchiev, 2000b; Kožíšek, 2013) :

$$\frac{dF_i^\kappa(t)}{dt} = A_{i-1}^\kappa * F_{i-1}^\kappa - (A_i^\kappa + D_i^\kappa) * F_i^\kappa + D_{i+1}^\kappa * F_{i+1}^\kappa = J_{i-1}^\kappa - J_i^\kappa \quad 4.9$$

Avec

$$J_i^\kappa = A_i^\kappa F_i^\kappa - D_{i+1}^\kappa F_{i+1}^\kappa \quad 4.10$$

$\kappa = \alpha$ pour le polymorphe α de l'acide L-Glutamique et $\kappa = \beta$ pour le polymorphe β de l'acide L-Glutamique. Cet indice fait référence à la phase polymorphe.

$F_i^\kappa(t)$: densité en nombre des germes de taille i , autrement dit le nombre de germes formés par i monomères.

A_i^κ et D_i^κ : fréquences d'attachement et de détachement d'un monomère à un germe de taille i .

J_i^κ : cinétique de nucléation qui traduit le nombre de germes de taille i formés par unité de temps et de masse ($\text{kg}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).

II.2.1 Fréquence d'attachement :

La fréquence d'attachement d'un monomère, à un germe de taille i , a initialement été proposé par Turnbull et Fisher (Turnbull and Fisher, 1949) puis modifié par Ziabicki et Jarecki (Ziabicki and Jarecki, 1984) et par Kelton et Greer (Kelton and Greer, 1988). Dans le cas d'une nucléation homogène en solution, la fréquence d'attachement s'écrit (Kožíšek, 2013, 1988) :

$$A_i^\kappa = X_n^\kappa N_s^\kappa \left(\frac{k_{BT}}{h}\right) \exp\left(-\frac{E^\kappa}{k_{BT}}\right) \exp\left(-\frac{q^\kappa(W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa)}{k_{BT}}\right) \quad 4.11$$

Avec :

X_n^κ : fraction molaire en solution (-)

N_s^κ : nombre de sites de nucléation à la surface du germe (-)

h : constante de Planck (J.s)

E^κ : barrière cinétique de nucléation (J)

q^κ : facteur permettant de prendre en compte l'augmentation de la barrière énergétique de nucléation lorsqu'un germe sous-critique acquiert un monomère, cette modification a initialement été proposée par Ziabicki et Jarecki (Ziabicki and Jarecki, 1984):

$$\begin{cases} q^\kappa = 1 & \text{pour } i < i_c^\kappa \\ q^\kappa = 0 & \text{pour } i \geq i_c^\kappa \end{cases} \quad 4.12$$

Avec :

i_c^k : taille critique (-)

W_i^k : travail nécessaire à la formation d'un germe de taille i .

II.2.2 Travail de formation d'un germe et taille critique :

Le travail, nécessaire à la formation d'un germe de taille i , s'écrit (Kashchiev, 2000c; Zettlemoyer, 1969):

$$W_i^k = -i * \Delta\mu^k + \gamma^k i^{\frac{2}{3}} \sigma^k \quad 4.13$$

Avec:

$\Delta\mu^k$: différence de potentiel chimique (J). (cf. Chapitre 1, équation (1.1))

γ^k : facteur de forme surfacique (cf. Équation (4.33)) (m^2)

σ^k : énergie interfaciale ($J.m^{-2}$)

Il est à noter que les équations (1.5) (cf. Chapitre 1, paragraphe II.2) et (4.13) sont identiques, le travail, ou l'enthalpie libre dans l'équation (1.5), est donnée en fonction de la taille caractéristique L (m).

À la taille critique, i_c^k , la barrière énergétique de nucléation est à son maximum :

$$\left(\frac{\partial W_i^k}{\partial i}\right)_{i=i_c} = 0 \quad 4.14$$

Ainsi, la taille critique est déduite à partir des équations (4.13) et (4.14) :

$$i_c^k = \left(\frac{2 * \gamma^k \sigma^k}{3 \Delta\mu^k}\right)^3 \quad 4.15$$

La barrière de nucléation est donc :

$$W_{i_c}^k = \frac{4}{27} \frac{(\gamma^k \sigma^k)^3}{(\Delta\mu)^2} \quad 4.16$$

II.2.3 La densité en nombre à l'équilibre

La densité en nombre à l'équilibre et la distribution de taille des germes à l'équilibre caractérisent chacune la population des germes de la phase mère (solution) dans des conditions d'équilibre stable ou métastable (Kashchiev, 2000d). Cette distribution est la conséquence de collisions aléatoires entre les molécules, elle est décrite par une distribution de Boltzmann (Mersmann et al., 2001b). Ainsi, la densité en nombre à l'équilibre, $F_i^{k,0}$ (kg^{-1}), d'un germe de taille i peut être exprimée par (Courtney, 1961; Kožíšek, 2013) :

$$F_i^{k,0} = N_1 \exp\left(\frac{W_1^k}{k_B T}\right) \exp\left(-\frac{W_i^k}{k_B T}\right) \quad 4.17$$

Avec

N_1 : Le nombre initial de monomères en solution (kg^{-1}). Ce nombre est le même pour les deux phases polymorphe du LGlu.

La Figure 4.3 illustre la densité en nombre à l'équilibre et les densités en nombre à différents instants pour la cristallisation en milieu fondu du $\text{Li}_2\text{O} \cdot 2\text{SiO}_2$ à température constante ($T = 740 \text{ K}$). Les résultats présentés considèrent la baisse de sursaturation (système fermé, cf. Paragraphe II.2.6). Au temps initial $t=0$, les germes critiques sont formés, dans cet exemple, de 19 monomères. Les tendances des courbes restent les mêmes pour la cristallisation en solution.

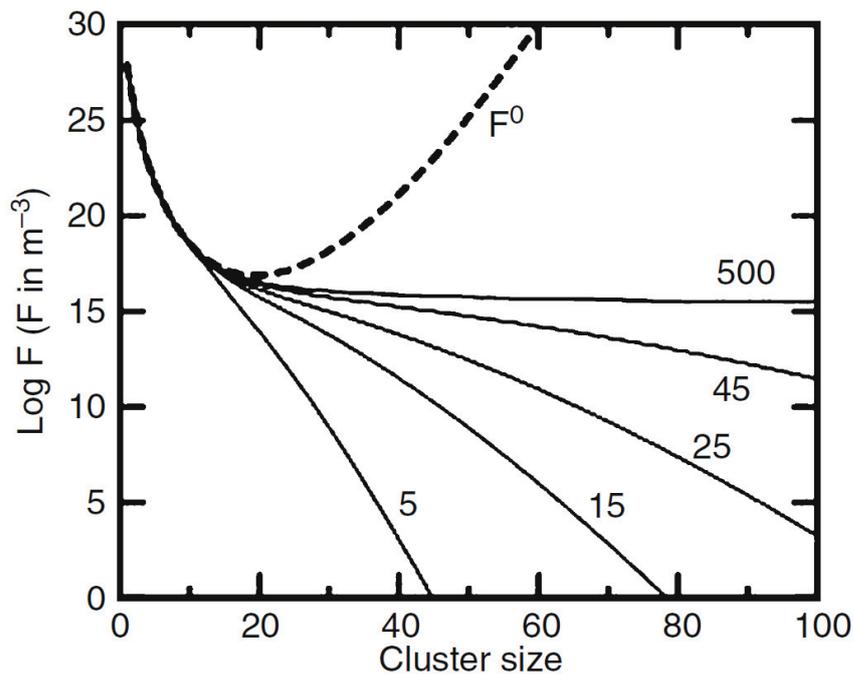


Figure 4.3 : Illustration de la densité en nombre à l'équilibre F^0 (tirets) et des densités en nombre F à différents instants (traits pleins), exemple de la cristallisation en milieu fondu du $\text{Li}_2\text{O} \cdot 2\text{SiO}_2$. Le temps est adimensionnel. (Kožíšek et al., 2013)

II.2.4 Fréquence de détachement :

La fréquence de détachement, D_i , dépend des caractéristiques du germe contrairement à la fréquence d'attachement, A_i , qui dépend des paramètres spécifiques de la solution sursaturée. La fréquence de détachement étant plus difficile à déterminer, elle est généralement estimée à partir de la fréquence d'attachement.

Zeldovich (Zeldovich, 1943) a été le premier à proposer de déterminer la fréquence de détachement, D_i , à partir de la densité en nombre à l'équilibre et de la fréquence d'attachement. En effet, lorsqu'un système est en équilibre thermodynamique, cet équilibre est maintenu cinétiquement par l'égalité entre le nombre d'attachements de tous les germes de

taille i et le nombre de détachements de tous les germes de taille $(i+1)$. La population de germes qui assure cinétiquement cette réversibilité est la population représentée par la densité en nombre à l'équilibre. Ainsi, selon Kashchiev (Kashchiev, 2000e):

$$A_i^\kappa F_i^{\kappa,0} = D_{i+1}^\kappa F_{i+1}^{\kappa,0} \quad 4.18$$

À partir des équations (4.17) et (4.18), il est alors possible de déduire que :

$$D_{i+1}^\kappa = A_i^\kappa \exp\left(\frac{W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa}{k_B T}\right) \quad 4.19$$

II.2.5 Cinétique de nucléation :

L'expression générale de la cinétique de nucléation traduisant la formation d'un germe de taille i est donnée par l'équation (4.10) (Kožíšek, 2013). Cependant, usuellement, la cinétique de nucléation est définie pour les germes de taille critique et peut être exprimée comme suit :

$$J_{i_c}^\kappa = A_{i_c}^\kappa F_{i_c}^\kappa - D_{i_c+1}^\kappa F_{i_c+1}^\kappa \quad 4.20$$

À sursaturation et température constantes, la cinétique de nucléation stationnaire est approximée par (Abraham, 1974; Kashchiev and van Rosmalen, 2003; Kožíšek, 1990) :

$$J_s^\kappa = z A_{i_c}^\kappa F_{i_c}^{\kappa,0} \quad 4.21$$

Avec

z : facteur de Zeldovich.

Dans cette dernière équation, le terme $D_{i_c+1}^\kappa F_{i_c+1}^\kappa$ a été négligé et la densité en nombre des germes critique a été approximée par celle à l'équilibre. Ainsi, le facteur correctif de Zeldovich z est introduit pour compenser cette erreur (Kashchiev and van Rosmalen, 2003):

$$z = \left[\left(\frac{1}{2\pi k_B T} \right) \left(- \frac{d^2 W}{di^2} \right)_{i=i_c} \right]^{\frac{1}{2}} \quad 4.22$$

Il est cependant utile de noter que l'expression exacte de la cinétique de nucléation stationnaire est (Kashchiev, 1984; Kožíšek, 1990) :

$$J_s^\kappa = \left(\sum_{i=1}^{M^\kappa} \frac{1}{A_i^\kappa F_i^{\kappa,0}} \right)^{-1} \quad 4.23$$

Pour rappel, M^κ est la taille maximale que peut atteindre un cristal de la phase κ dans le modèle.

II.2.6 Conditions aux limites :

Dans le modèle standard de nucléation, la sursaturation est constante, autrement dit le nombre de monomère en solution reste constant (système ouvert). Cependant, dans un

système fermé, le nombre de monomères dans la phase liquide décroît et la prise en compte de la baisse de sursaturation est nécessaire. Par la suite, seul le système fermé sera considéré et les conditions aux limites pour le système d'équations (4.9) correspondant sont donc :

$$F_i^k(t=0) = F_i^{k,0}, \text{ pour } i \leq i_0 \quad 4.24$$

$$F_i^k(t=0) = 0, \text{ pour } i > i_0 \quad 4.25$$

$$F_1^k(t) = N_T - \left(\sum_{i>1} i F_i^\alpha(t) + \sum_{i>1} i F_i^\beta(t) \right), \forall t \quad 4.26$$

$$F_{M^k}^k(t) = 0, \forall t \quad 4.27$$

La densité en nombre initiale est égale à la densité en nombre à l'équilibre pour toutes les tailles inférieures ou égale à $i_0=10$. Ainsi, la préexistence en solution de germes sous critiques formés de deux à dix monomères est considérée. Le choix de cette condition initiale est justifiée par les travaux de Kozisek et Demo (Kožíšek and Demo, 2005) qui ont constaté que, dans le cas d'un système fermé, le choix de i_0 cesse d'influencer les résultats des simulations à partir de la valeur 5. Ainsi, pour les systèmes fermés, la valeur d' i_0 doit être supérieure à 5 et inférieure à la taille critique puisqu'une distribution initiale contenant des germes surcritiques est inadmissible physiquement. La valeur de 10 pour i_0 obéit à ces conditions dans les plages de températures et de sursaturations de ces simulations. Le nombre total de monomères, N_T , dans le système (germes de α et β + soluté dissout) est exprimé par :

$$N_T = N_1 + \left(\sum_{i=2}^{i_0} i F_i^{\alpha,0}(t=0) + \sum_{i=2}^{i_0} i F_i^{\beta,0}(t=0) \right) \quad 4.28$$

Il est à noter que N_T ne varie pas avec le temps.

III. Paramètres et hypothèses du modèle :

III.1 Facteurs de forme :

Les phases polymorphes α et β du LGlu ont le même groupe d'espace orthorhombique P212121 mais des constantes de mailles élémentaires différentes (Bernstein, 2002) (cf. Tableau 4.1)

Tableau 4.1 : Caractéristiques de la maille élémentaire du polymorphe α et du polymorphe β

	Polymorphe α	Polymorphe β
\mathbf{a}_0 (Å)	7,068	5,519
\mathbf{b}_0 (Å)	10,277	17,30
\mathbf{c}_0 (Å)	8,755	6,948

La première hypothèse du modèle permet de considérer que les cristaux des deux polymorphes conservent la même forme que leur maille élémentaire (cf. Figure 4.4) en se basant sur l'équation suivante :

$$\frac{a}{a_0} = \frac{b}{b_0} = \frac{c}{c_0} \quad 4.29$$

Avec a, b, c les dimensions du cristal (m) (cf. Figure 4.4). Puisque cette hypothèse est directement liée à la maille cristalline, elle permet de refléter les différences de forme entre les deux phases polymorphes.

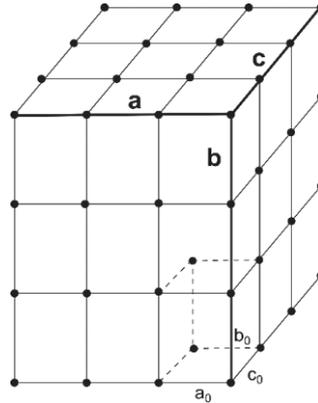


Figure 4.4 : Dimensions d'un cristal par rapport aux dimensions de la maille élémentaire pour les deux polymorphes du LGlu

La deuxième hypothèse consiste à considérer la dimension b comme taille caractéristique des cristaux des deux phases :

$$L = b \quad 4.30$$

Ainsi, la taille caractéristique L (m) est liée au nombre i de monomères formant le cristal (ou la taille i) par :

$$L^\kappa = \left(\frac{m_1}{v_0^\kappa \rho^\kappa} \right)^{\frac{1}{3}} b_0^\kappa i^{1/3} = \varphi^\kappa i^{1/3} \quad 4.31$$

Par conséquent, le facteur de forme surfacique γ^κ introduit par l'équation (4.13) peut être déduit de :

$$\gamma^\kappa = 2 \left(\frac{a_0^\kappa}{b_0^\kappa} + \frac{a_0^\kappa c_0^\kappa}{(b_0^\kappa)^2} + \frac{c_0^\kappa}{b_0^\kappa} \right) \left(\left(\frac{m_1}{v_0^\kappa \rho^\kappa} \right)^{\frac{1}{3}} b_0^\kappa \right)^2 \quad 4.32$$

Tel que la surface du germe s'exprime :

$$A_S^\kappa = \gamma^\kappa * i^{2/3} \quad 4.33$$

Avec

A_S^κ : surface du germe (m²)

v_0^k : volume de la maille élémentaire (m^3)

m_1 : masse d'un monomère (une molécule) (kg)

ρ^k : densité du cristal ($kg.m^{-3}$)

En outre, il est possible de définir le nombre de site de nucléation N_s^k (cf. Équation (4.11)) à partir de l'hypothèse sur la forme du cristal. Chaque molécule (monomère) située à la surface du germe est considérée comme un site de nucléation, ainsi, N_s^k s'écrit (cf. Annexe C.1):

$$N_s^k = 6 * \left(\frac{L^k}{b_0^k}\right)^2 + 2 \quad 4.34$$

III.2 Solubilité :

Les solubilités de α et β dans l'eau ont été précédemment déterminées (cf. Chapitre 2) (Tahri et al., 2016), la fraction molaire d'équilibre de chaque polymorphe du LGlu en fonction de la température a donc pu être déduite :

$$\ln(X^{\alpha,*}) = -\frac{3485,7}{T} + 5,10 \quad 4.35$$

$$\ln(X^{\beta,*}) = -\frac{3494,4}{T} + 4,85 \quad 4.36$$

III.3 Énergie interfaciale :

L'énergie interfaciale est un paramètre clé du modèle. Une première étude a permis de fixer son seuil maximal pour chacune des phases tandis qu'une deuxième étude a permis de choisir des valeurs raisonnables, en se basant sur les données de la littérature.

III.3.1 Évaluation de l'énergie interfaciale maximale :

Le seuil maximal de l'énergie interfaciale de chacune des phases est la valeur qui permet de simuler la nucléation d'au moins un nucleus par cm^3 de solvant (soit 1000 nucléi par kg de solvant). Un nucleus par cm^3 correspond à la limite de détection de la nucléation selon les travaux de Boistelle et Astier (Boistelle and Astier, 1988), en dessous de cette limite, la nucléation est considérée négligeable. Par conséquent, la densité en nombre stationnaire des germes de taille critique correspond à :

$$F_{ic}^{k,s} = 1000 \text{ kg}^{-1} \quad 4.37$$

Avec

$F_{ic}^{\kappa,S}$: densité en nombre stationnaire des germes critique. Elle est calculée pour un système ouvert et ne dépend pas du temps. Il est utile de noter que la densité en nombre des germes critiques, F_{ic}^{κ} , dans le cas d'un système fermé, est forcément plus faible que $F_{ic}^{\kappa,S}$.

La densité en nombre stationnaire des germes critiques peut alors être déduite à partir de l'équation suivante (cf. Équation 13.23 de (Kashchiev, 2000f)) :

$$F_{ic}^{\kappa,S} = \frac{1}{2} F_{ic}^{\kappa,0} \quad 4.38$$

Un exemple, illustrant la densité en nombre à l'équilibre et la densité en nombre stationnaire pour un système modèle, est présenté à la Figure 4.5.

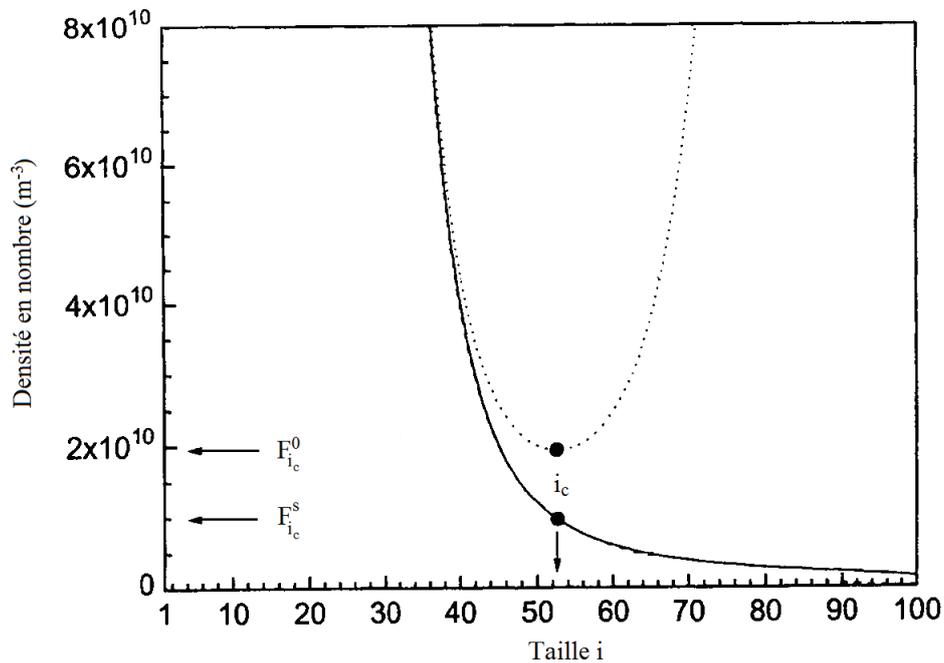


Figure 4.5 : Illustration de la densité en nombre stationnaire et la densité en nombre à l'équilibre d'après (Kashchiev, 2000f)

À partir des équations (4.37) et (4.38), il est possible d'écrire :

$$\frac{1}{2} F_{ic}^{\kappa,0} = 1000 \quad 4.39$$

En utilisant les expressions de la densité en nombre à l'équilibre (cf. Équation (4.17)) et de la taille critique (cf. Équation (4.15)), l'équation suivante est déduite :

$$\frac{\gamma^{\kappa} \sigma_{max}^{\kappa}}{k_B T} \left(\frac{24}{7} \frac{(\gamma^{\kappa} \sigma_{max}^{\kappa})^2}{(k_B T)^2} \frac{1}{\ln^2 S^{\kappa}} - 1 \right) + \ln \left(\frac{2000}{N_a C^{\kappa,*}} \right) = 0 \quad 4.40$$

Avec

$C^{\kappa,*}$: solubilité du polymorphe κ (mol kg⁻¹).

N_a : nombre d'Avogadro (mol⁻¹).

Ainsi, la résolution de l'équation (4.40) permet de déterminer la valeur maximale de l'énergie interfaciale pour chaque polymorphe du LGlu. Cette équation est résolue numériquement à l'aide du solveur FSOLVE de MATLAB en utilisant un algorithme à régions de confiance appelé « trust-region-dogleg ».

Les seuils maximaux de l'énergie interfaciale de la phase α et de β aux températures 5, 20 et 40°C sont données dans le Tableau 4.2. Ce tableau regroupe également les sursaturations utilisées dans le calcul, elles correspondent à la limite de la zone métastable (cf. Chapitre 2) pour chacune des phases aux températures étudiées.

Tableau 4.2 : Seuil maximal de l'énergie interfaciale de α et de β à différentes températures et sursaturations

Température (°C)	<u>Polymorphe α</u>		<u>Polymorphe β</u>	
	Rapport de sursaturation par rapport à α (-)	Seuil maximal de l'énergie interfaciale (J.m ⁻²)	Rapport de sursaturation par rapport à β (-)	Seuil maximal de l'énergie interfaciale (J.m ⁻²)
5	4,22	0,0194	5,59	0,0205
20	3,18	0,0176	4,21	0,0191
40	2,05	0,0136	2,71	0,0159

III.3.2 Choix de l'énergie interfaciale :

Afin de fixer une valeur raisonnable de l'énergie interfaciale pour chaque polymorphe du LGlu, le seuil maximal calculé précédemment est comparé aux données de la littérature.

Il est possible de déduire la valeur de l'énergie interfaciale si la cinétique de nucléation est connue (Wu and Nancollas, 1999). En effet, la cinétique de nucléation homogène s'écrit :

$$J_{hom} = A_{hom} * \exp\left(-\frac{B_{hom}}{\ln^2(S)}\right) \quad 4.41$$

Avec

$$B_{hom} = \frac{4}{27} * \left(\frac{\sigma \gamma}{k_B T}\right)^3 \quad 4.42$$

Ainsi, le facteur exponentiel B_{hom} dépend directement de l'énergie interfaciale.

Lindenberg et Mazzotti (Lindenberg and Mazzotti, 2009) ont déterminé la cinétique de nucléation de la phase α à différentes températures en utilisant la méthode des temps d'induction. Il est donc possible de déduire l'énergie interfaciale de leurs données

expérimentales. Dans leurs travaux, Lindenberg et Mazzotti ont distingué deux régimes de nucléations : le régime I, à hautes sursaturations et le régime II, à faibles sursaturations. Par ailleurs, les cristaux de α sont considérés sphériques. Dans leurs calculs, les auteurs n'ont considéré que le régime I car la cinétique de nucléation déterminée dans ce régime est la plus proche de la cinétique de nucléation homogène (Söhnel and Mullin, 1978). En outre, des cristaux de forme orthorhombique sont considérés, en accord avec l'hypothèse formulée précédemment (cf. Paragraphe III.1).

L'énergie interfaciale peut également être déterminée sur la base des données de solubilités. Parmi les équations présentes dans la littérature, celles de Mersmann (Mersmann, 1990), de Bennema et al. (Bennema and Söhnel, 1990) ainsi que de Christoffersen et al. (Christoffersen et al., 1991) sont retenues (cf. Tableau 4.3). Ces relations sont en effet les seules à donner des valeurs d'énergie interfaciale raisonnables par rapport à celles déduites des données expérimentales de Lindenberg et Mazzotti (Lindenberg and Mazzotti, 2009).

Tableau 4.3 : Relations entre l'énergie interfaciale à la solubilité

Référence	Équation	
(Mersmann, 1990)	$\sigma = 0,414 * k_b T \left(\frac{\rho N_a}{M_n} \right)^{2/3} * \ln \left(\frac{\rho}{M_n C^*(T)} \right)$	4.43
	M_n la masse molaire en kg.mol^{-1} et $C^*(T)$ la solubilité à la température T en mol m^{-3}	
(Bennema and Söhnel, 1990)	$\sigma = k_b T * v_m^{-\frac{2}{3}} * 0,25 * (0,7 - \ln(X_n^*))$	4.44
	v_m volume moléculaire (m^3) et X_n^* solubilité exprimée en fraction molaire (-)	
(Christoffersen et al., 1991)	$\sigma = \frac{k_b T}{\pi d_m^2} \ln \left(\frac{\rho}{M_n C^*(T)} \right)$	4.45
	d_m diamètre moléculaire (m)	

Les équations présentées dans le Tableau 4.3 ainsi que l'équation (4.42) sont utilisées pour estimer les énergies interfaciales des deux phases polymorphes du LGlu. Les résultats, présentés à la Figure 4.6, montrent que l'énergie interfaciale de la phase métastable α est inférieure à celle de β . Aussi, la comparaison des données de la littérature avec celles du seuil maximale de σ a permis de choisir des valeurs raisonnables pour les deux phases dans tout le domaine de température étudié. Ces valeurs sont les suivantes :

$$\sigma^\alpha = 0,013 \text{ J.m}^{-2} \quad 4.46$$

$$\sigma^\beta = 0,014 \text{ J.m}^{-2}$$

4.47

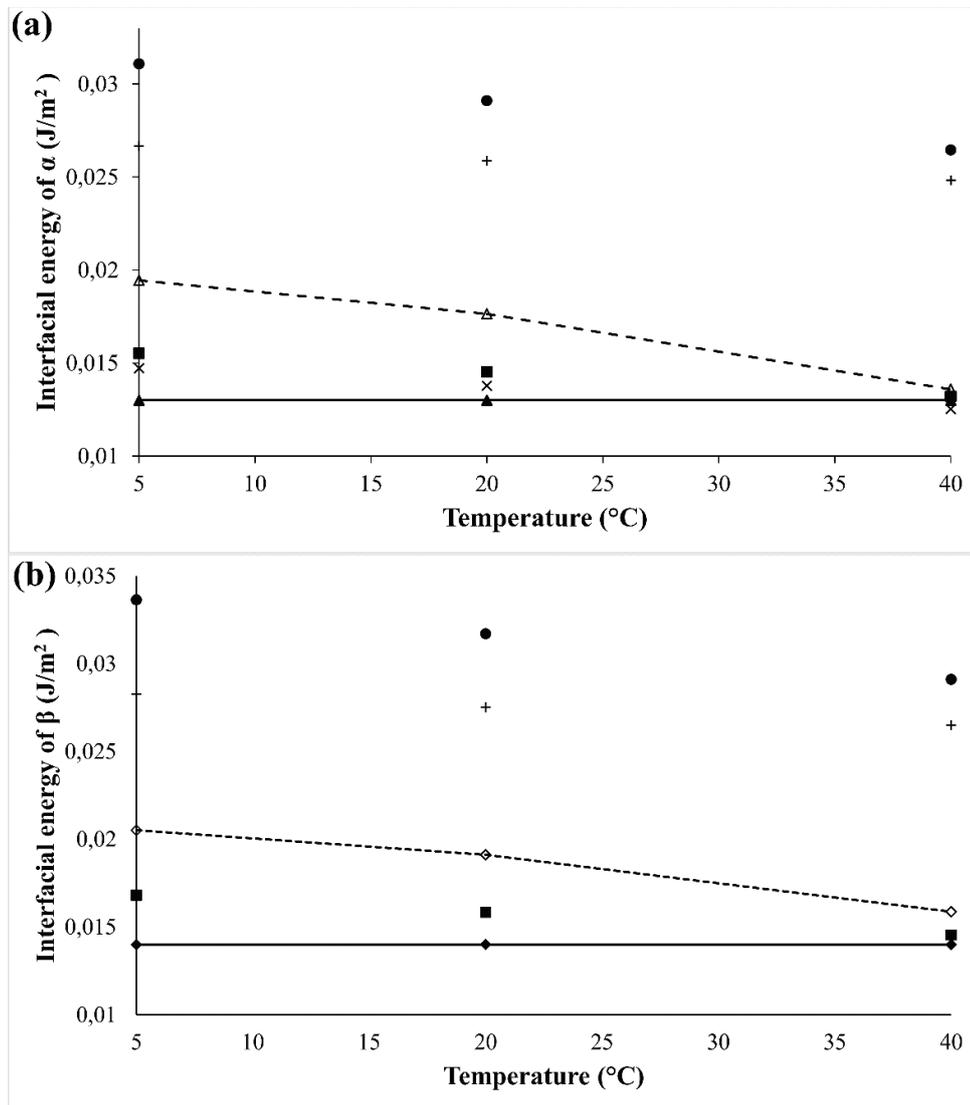


Figure 4.6 : Estimation de l'énergie interfaciale de α et de β à différentes températures : (a) la phase α (b) la phase β . ● Mersmann, + Bennema et Söhnel, ■ Christoffersen et al, x Lindenberg et Mazzotti. En tirets : la valeur maximale de l'énergie interfaciale (cf. Tableau 4.2). en trait plein : l'énergie interfaciale de cette étude.

III.4 La barrière cinétique de nucléation :

La barrière cinétique de nucléation est utilisée dans le calcul de la fréquence d'attachement (cf. Équation (4.11)), elle permet de prendre en compte la limitation par diffusion ou par intégration (Kashchiev, 2000e). Cette barrière peut être déduite à partir de la cinétique de croissance.

La cinétique de croissance d'un germe de taille i , $\vartheta^\kappa(i)$, peut être exprimée par (Kožíšek and Demo, 2009) :

$$\vartheta^\kappa(i) = \frac{dL}{dt} = \frac{dL}{di} * \frac{di}{dt} \quad 4.48$$

Le terme $\frac{di}{dt}$ est directement lié aux fréquences d'attachement et de détachement :

$$\frac{di}{dt} = A_i^\kappa - D_{i+1}^\kappa = A_i^\kappa \left[1 - \frac{F_i^{\kappa,0}}{F_{i+1}^{\kappa,0}} \right] \quad 4.49$$

Lorsque i tend vers l'infini, la vitesse de croissance $\vartheta^\kappa(i)$ s'écrit (cf. Annexe C.2):

$$\vartheta^\kappa(i \rightarrow \infty) = G_L^\kappa = 2 * X_n^\kappa * \left(\frac{m_1 b_0^\kappa}{v_0^\kappa * \rho^\kappa} \right) * \left(\frac{k_B T}{h} \right) \exp\left(-\frac{E^\kappa}{k_B T}\right) * \left(\frac{S^\kappa - 1}{S^\kappa} \right) \quad 4.50$$

Ainsi, la barrière cinétique de nucléation peut être déduite de l'équation (4.50) dans le cas où la cinétique de croissance G_c pour les germes de taille infinie est connue.

Les cinétiques de croissances des deux phases α et β sont limitées par intégration selon le modèle « Birth and Spread » (Kitamura and Ishizu, 2000). Les vitesses de croissance de la phase α et de la phase β sont déduites respectivement des travaux de Schöll et al. (Schöll et al., 2007) et de Ochsenbein et al. (Ochsenbein et al., 2014) :

$$G_L^\alpha(T, S) = 3,50 * 10^{-4} T \exp\left(-\frac{3,72 * 10^3}{T}\right) (S^\alpha - 1)^{\frac{2}{3}} (\ln S^\alpha)^{\frac{1}{6}} \exp\left(-\frac{5,42 * 10^4}{T^2 \ln S^\alpha}\right) \quad 4.51$$

$$G_L^\beta(T, S) = 4,23 * 10^{-4} \exp\left(-\frac{2,62 * 10^3}{T}\right) (S^\beta - 1)^{\frac{2}{3}} (\ln S^\beta)^{\frac{1}{6}} \exp\left(-\frac{5 * 10^4}{T^2 \ln S^\beta}\right) \quad 4.52$$

Schöll al. ont proposé une cinétique de croissance de α pour des germes sphériques. Afin de prendre en compte l'hypothèse de forme précédemment posée (cf. Paragraphe III.1), cette cinétique est multipliée par un facteur correctif $CorG^\alpha$ (cf. Équation (27) dans la référence (Schöll et al., 2007)) :

$$CorG^\alpha = \left(\frac{\pi}{6 * \phi_v^\alpha} \right)^{\frac{1}{3}} = 0,96 \quad 4.53$$

Avec

$$\phi_v^\alpha = \frac{a_0 * c_0}{b_0^2} \quad 4.54$$

Tel que

$$V_s^\alpha = \phi_v^\alpha L^3 \quad 4.55$$

V_s^α : volume du germe (m^3).

La cinétique de croissance de la phase β proposée par Ochsenbein et al. est ajustée afin de correspondre (pour $S^\beta = 2$) à celle présentée par Cornel et al. (Cornel et al., 2008) à 45°C et à celle de Kitamura et al. (Kitamura and Ishizu, 2000) à 25°C. De plus, la cinétique de croissance de la phase α est beaucoup plus importante que celle de la phase β .

IV. Résultats et discussion

La cristallisation de la phase métastable α et de la phase stable β de l'acide L-Glutamique est modélisée à température constante. Seule la nucléation homogène est prise en compte. Les densités utilisées dans le modèle sont déduites à partir des paramètres de la maille élémentaire de chaque polymorphe :

$$\rho^\alpha = 1533 \text{ kg.m}^{-3} \quad 4.56$$

$$\rho^\beta = 1590 \text{ kg.m}^{-3} \quad 4.57$$

Les équations cinétiques (cf. Système d'équations (4.9)) sont résolues jusqu'aux tailles suivantes :

$$M^\alpha = 300000 \text{ équivalent à } L_{max}^\alpha = 43,3 \text{ nm} \quad 4.58$$

$$M^\beta = 20000 \text{ équivalent à } L_{max}^\beta = 28,8 \text{ nm} \quad 4.59$$

Les conditions initiales du modèle sont résumées dans le Tableau 4.4

Tableau 4.4 : Conditions initiales du modèle

Température (°C)	Concentration initiale (mol.kg ⁻¹ de solvant)	Rapport de sursaturation selon la solubilité de α	Rapport de sursaturation selon la solubilité de β
5	0,139	4,22	5,59
20	0,199	3,18	4,21
40	0,274	2,05	2,71

IV.1 Sursaturation et travail de formation des germes

Le rapport de sursaturation S^κ traduit le nombre de monomères (molécules) dans le système :

$$S^\kappa = \frac{F_1^\kappa}{C^{\kappa,*} N_a} \quad 4.60$$

La Figure 4.7 présente l'évolution du rapport de sursaturation S^β en fonction du temps à $T = 5, 20$ et 40°C . À 40°C , la diminution de la sursaturation est négligeable car la barrière énergétique de nucléation est élevée pour les deux polymorphes du LGlu (cf. Tableau 4.5), du fait de la faible concentration initiale à cette température. Aux températures de 5 et 20°C , les sursaturations initiales sont élevées (cf. Tableau 4.4) et les barrières énergétiques de nucléation sont faibles (cf. Tableau 4.5). Ainsi, pour ces températures, le nombre de monomères en solution est vite réduit à cause du processus de cristallisation.

Deux paramètres clés influencent la barrière énergétique de nucléation : la sursaturation, et l'énergie interfaciale. À 40°C, la différence entre les solubilités de la phase α et celle de la phase β est significative, par conséquent la barrière énergétique de β est plus faible que celle de α (cf. Tableau 4.5). Par contre, à 5°C, les solubilités des deux phases sont très proches (cf. Chapitre 2), la différence de barrières énergétiques est contrôlée par la valeur de l'énergie interfaciale. Ainsi, la barrière énergétique de la phase α est la plus faible à 5°C (cf. Tableau 4.5).

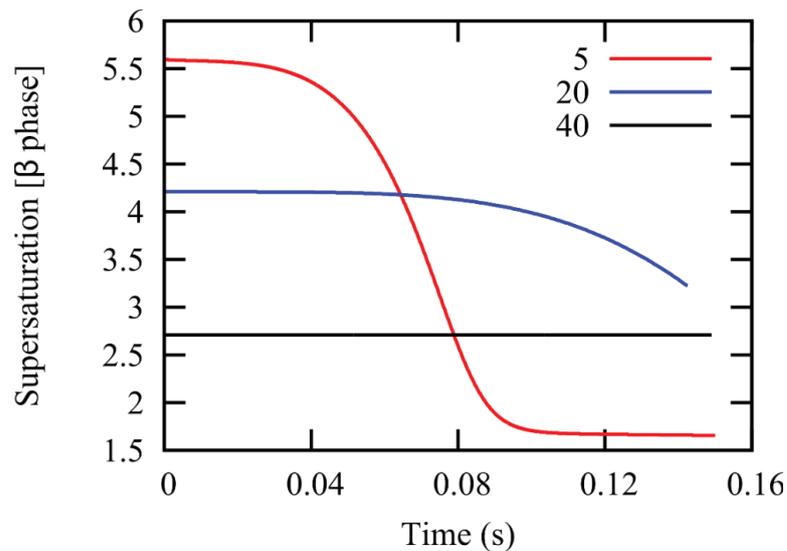


Figure 4.7 : Évolution de la sursaturation (selon la solubilité de β) en fonction du temps à $T = 5, 20$ et 40°C

Tableau 4.5 : Barrière énergétique initiale de nucléation ($t=0$) à différentes températures

Température (°C)	Barrière énergétique de nucléation pour α à $t=0$ $W_{i_c}^\alpha / (K_B T)$ (-)	Barrière énergétique de nucléation pour β à $t=0$ $W_{i_c}^\beta / (K_B T)$ (-) (cf. Équation (4.16))
5	15,78	17,07
20	20,88	20,9
40	44,5	35,65

La baisse de sursaturation engendre une hausse dans la barrière énergétique de nucléation. Ceci est bien mis en évidence par la Figure 4.8 qui montre l'évolution du travail de formation des germes de α et de β en fonction de leur taille à 20°C et à deux instants différents. Le travail de formation des germes à 5°C augmente aussi avec le temps du fait

d'une baisse de la sursaturation (cf. Annexe C.3.a). Cependant à 40°C, la sursaturation restant constante, le travail de formation des germes des deux phases ne varie pas avec le temps (cf. Annexe C.3.b).

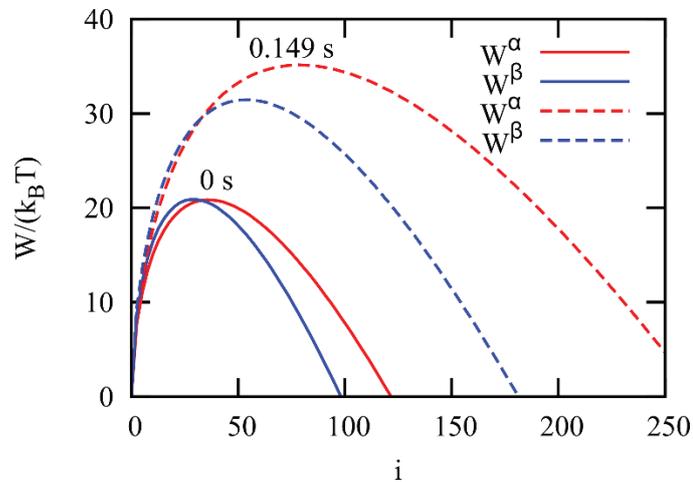


Figure 4.8 : Travail de formation des germes de α et de β en fonction de leur taille à 20°C, $t = 0$ s (trait plein)
 $t = 0,149$ s (tirets)

IV.2 Taille critique :

L'évolution de la taille critique avec le temps est présentée à la Figure 4.9. Les résultats montrent qu'à 5°C, la taille critique augmente de manière significative avec le temps : i_c passe de 22 monomères (équivalent à $L^\alpha = 1,8$ nm) à plus de 5000 monomères (équivalent à $L^\alpha = 11,1$ nm) pour la phase α ; tandis qu'elle passe de 20 monomères (équivalent à $L^\beta = 2,9$ nm) à plus de 700 monomères (équivalent à $L^\beta = 9,4$ nm) pour la phase β . À 20°C, i_c augmente légèrement avec le temps tandis qu'il reste constant à 40°C puisque la sursaturation est constante.

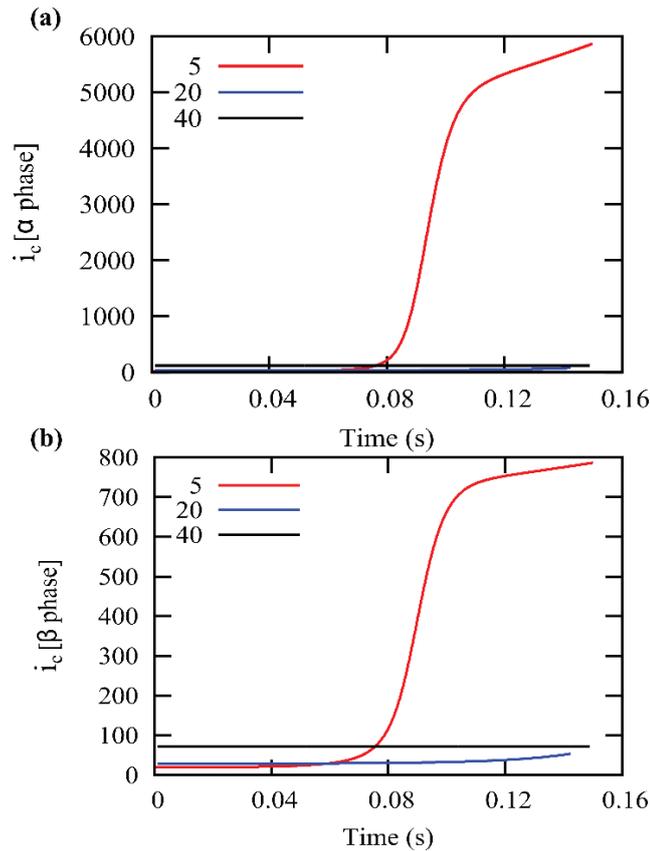


Figure 4.9 : Évolution de la taille critique en fonction du temps à 5, 20 et 50°C : (a) la phase α , (b) la phase β

IV.3 Distribution de taille des germes et cinétique de nucléation :

La distribution de taille des germes à 5°C à différents instants est présentée à la Figure 4.10. Le premier résultat important à relever concerne la dissolution des germes de la phase stable β avec le temps : à 0,05 s, le nombre de germes surcritiques de β est supérieur à 10^{15} par unité de masse de solvant ($i_c^\beta(0,05\text{ s}) \approx 2,9\text{ nm}$) ; cependant, ce nombre chute à 0 après 0,95 s ($i_c^\beta(0,95\text{ s}) \approx 9,4\text{ nm}$) (cf. Figure 4.10 (b)). Les nucléi de la phase α subissent également une légère dissolution. Le mécanisme du mûrissement est à l'origine de la disparition des nucléi de la phase β : au début de la cristallisation, lorsque la sursaturation est très importante, les deux phases nucléent significativement ; cependant, à cause de la croissance rapide des cristaux de la phase métastable α qui consomment la sursaturation, les germes de la phase β qui croissent plus lentement se retrouvent vite sous la taille critique et se redissolvent. La dissolution affecte également les nucléi de la phase α : lors de la chute de sursaturation, à l'opposé des germes qui ont nucléé tôt, les plus jeunes nuclei ne croissent pas assez rapidement pour rester à des tailles supérieures à la taille critique, ainsi, ils finissent par devenir sous-critiques et par se dissoudre.

Le mécanisme de mûrissement n'affecte que légèrement les germes des deux polymorphes à 20°C, tandis que son influence n'est pas notable à 40°C (cf. Annexe C.4 et C.5).

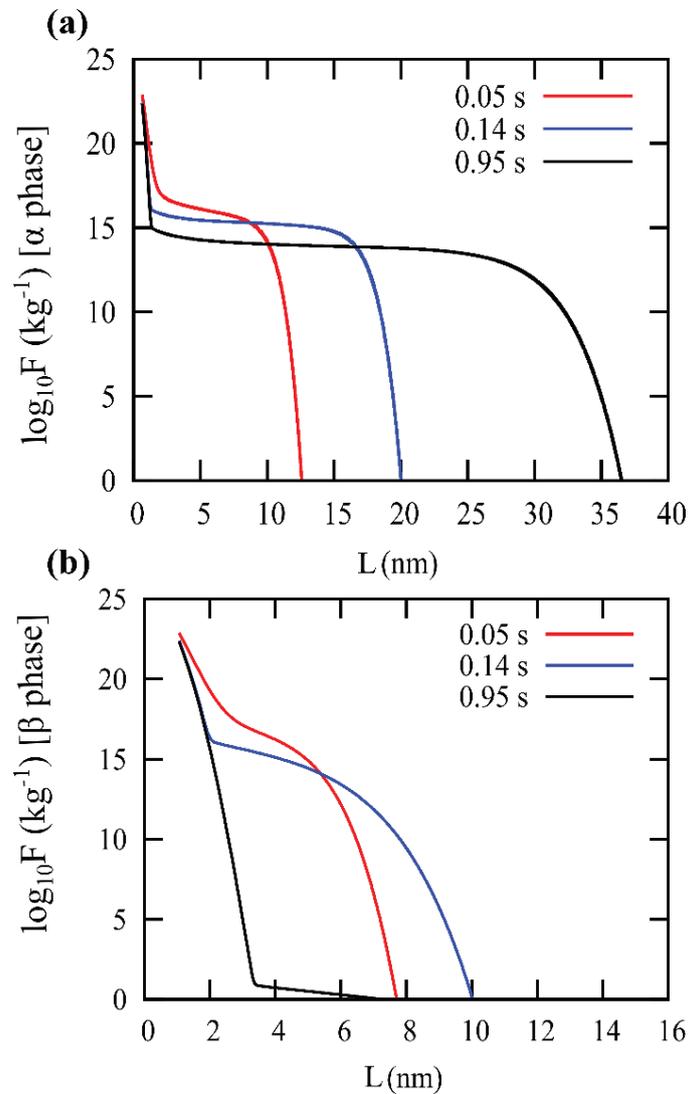


Figure 4.10 : Distribution de taille des germes à 5°C à différents instants : (a) la phase α (b) la phase β

À la Figure 4.11, la cinétique de nucléation de chaque polymorphe a été divisée par la cinétique de nucléation stationnaire initiale $J_s^k(t=0)$ (cf. Équation (4.23)). Les résultats montrent qu'à 5°C, la cinétique de nucléation des deux phases, pour la taille $i=200$, atteint un maximum puis décroît jusqu'à atteindre des valeurs négatives. Ce résultat, qui peut sembler surprenant au premier abord, est dû à la chute de sursaturation et à l'augmentation de la taille critique. En effet, à $t \approx 0,08$ s, les germes de taille 200 des deux phases deviennent sous-critiques, ainsi la fréquence d'attachement devient inférieure à la cinétique de détachement, par conséquent la cinétique de nucléation est négative. À 20 °C, la cinétique de nucléation atteint un maximum puis décroît à cause de la diminution de la sursaturation. À 40°C, la

sursaturation reste constante, ainsi le système se comporte comme un système ouvert qui suit le modèle standard de nucléation (Kožíšek, 2013). Ces observations confirment les précédents résultats obtenus et les interprétations faites sur la distribution de taille des germes.

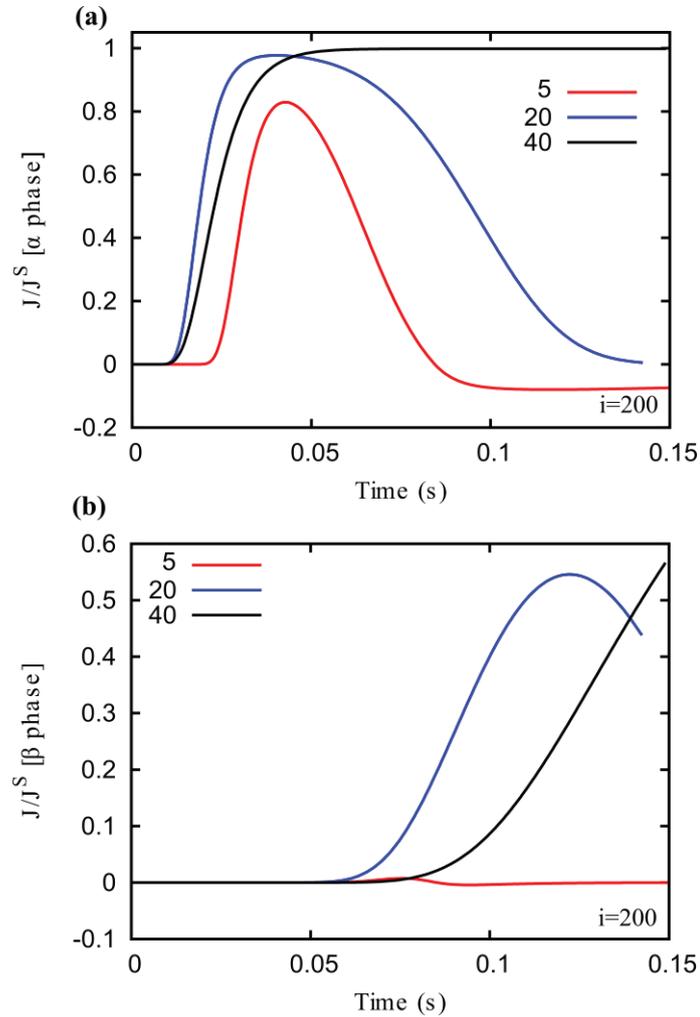


Figure 4.11 : Variation de la cinétique de nucléation adimensionnelle avec le temps à 5, 20 et 40°C pour la taille $i=200$; (a) la phase α (b) la phase β

IV.4 Comparaison entre les résultats expérimentaux et les simulations

Afin de comparer qualitativement les résultats expérimentaux à ceux du modèle, les fractions de cristallisation de la phase métastable α et celle de la phase stable β sont introduites :

$$X^\alpha = \frac{\sum_{i=2}^{M^\alpha} i F_i^\alpha}{N_T} \quad 4.61$$

$$X^\beta = \frac{\sum_{i=2}^{M^\beta} i F_i^\beta}{N_T} \quad 4.62$$

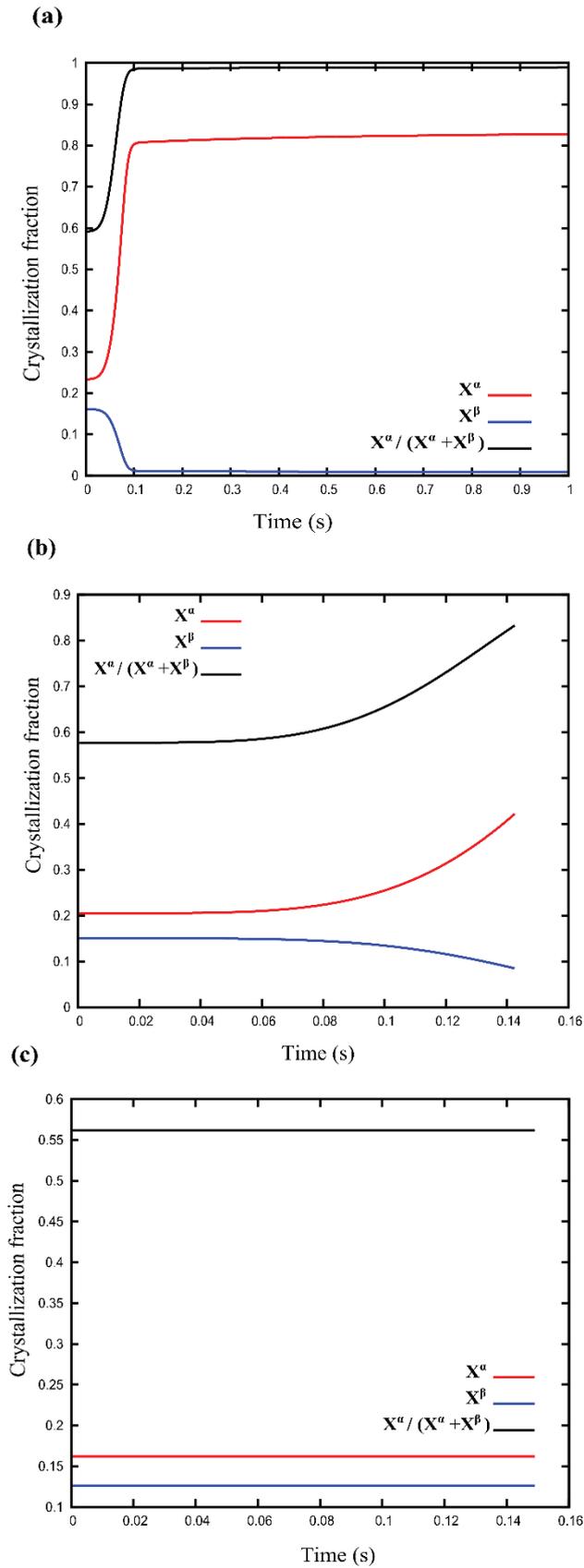


Figure 4.12 : Évolution de la fraction de cristallisation des phases α et β avec le temps à différentes températures : (a) à 5°C ; (b) à 20°C ; (c) à 40°C.

L'évolution de la cristallisation des deux phases est présentée à la Figure 4.12. À 5°C, la fraction de cristallisation de la phase β se réduit très rapidement à une valeur proche de zéro à cause du mécanisme de mûrissement. Il est important de noter que cette valeur est non nulle car la fraction de cristallisation prend également en compte les germes sous-critiques. À 20°C, le mécanisme de mûrissement affecte aussi les germes de la phase β , cependant il n'a pas causé leur dissolution totale. Ces résultats sont comparés aux observations expérimentales dans le Tableau 4.6. Ce tableau montre que le modèle proposé reflète les observations expérimentales (cf. Chapitre 2).

Tableau 4.6 : Comparaison des observations expérimentales à celle du modèle, à différentes sursaturations et températures

Température (°C)	Rapport de sursaturation par rapport à β	Polymorphe observé expérimentalement (cf. Chapitre 2)	Polymorphe observé dans les simulations
5	5,59	majoritairement α	seulement α
20	4,21	α et β	α et β
40	2,71	majoritairement β , mais avec α	α et β

V. Conclusion

Dans ce chapitre, les équations cinétiques sont utilisées pour modéliser la cristallisation des phases polymorphes de l'acide L-Glutamique. Ce modèle est proposé suite aux résultats obtenus au chapitre précédent, à savoir que le modèle des bilans de population n'est pas adapté à la prise en compte du mécanisme du mûrissement. Les paramètres du modèle des équations cinétiques sont ajustés afin de considérer les différences entre la phase métastable α et la phase stable β , à savoir : la forme, la solubilité, l'énergie interfaciale et la cinétique de croissance. Les simulations sont effectuées à 5, 20 et 40°C. Les résultats obtenus ont clairement mis en évidence l'effet du mûrissement d'Ostwald sur le nombre de germes surcritiques dont la taille est inférieure à 40 nm. En effet à 5°C, la dissolution totale des germes de la phase stable β est observée au profit de la phase métastable α . Par conséquent, la règle des phases d'Ostwald peut être expliquée par le phénomène du mûrissement : les deux phases nucléent en même temps, cependant, à cause de la croissance rapide des cristaux de la phase métastable, la phase stable se retrouve vite sous la taille critique et disparaît sous l'effet du mûrissement. Ceci permet donc de valider l'hypothèse de la thèse (cf. Chapitre 1). Par ailleurs, les résultats numériques obtenus avec le modèle basé sur les équations cinétiques sont concordants avec les résultats expérimentaux, quelle que soit la température. Cela confirme donc que le modèle des équations cinétiques permet bien de prendre en compte correctement le phénomène du mûrissement contrairement au modèle des bilans de population.

Conclusions et perspectives

Le polymorphisme est un phénomène qui implique des enjeux socio-économiques très importants. C'est dans ce contexte que s'inscrit cette thèse dont l'objectif est de mieux comprendre et de modéliser le comportement des phases polymorphes. Particulièrement, elle propose une nouvelle explication à la règle des phases d'Ostwald par le biais du mécanisme du mûrissement d'Ostwald.

Ainsi, le premier chapitre de la thèse, qui comporte une étude bibliographique et dont l'objectif est d'offrir une meilleure compréhension des différents mécanismes de la cristallisation et du polymorphisme, met l'accent sur les différents modèles de nucléation et de croissance disponibles dans la littérature. Les aspects thermodynamique et cinétique des phases polymorphes sont également présentés et ont permis de mettre en évidence leurs influences sur la compétition entre les polymorphes. Dans ce contexte, la règle des phases d'Ostwald qui stipule que la phase métastable nucléée toujours en premier est discutée et la problématique de la thèse qui vise à expliquer cette règle est posée. Ainsi, selon cette hypothèse, la règle des phases d'Ostwald serait due à une nucléation prédominante, mais non exclusive, de la phase métastable, une croissance plus rapide de cette phase métastable et enfin, cela paraît capital à prendre en compte, le mécanisme du mûrissement d'Ostwald affectant les germes de phase stable voués alors à se re-dissoudre.

Afin de valider l'hypothèse de la thèse, une étude expérimentale est effectuée et présentée dans le deuxième chapitre. Suite à une revue bibliographique et aux essais préliminaires menés, l'acide L-Glutamique (LGlu) est retenu. Ce composé modèle est connu pour avoir deux phases polymorphes : une phase stable β et une phase métastable α .

Dans un premier temps, des mesures de solubilité sont effectuées en milieu agité. L'effet de la température et de la sursaturation sur la cristallisation des polymorphes de l'acide L-Glutamique en milieu agité et stagnant sont ensuite étudiés. La nucléation spontanée des deux polymorphes (le stable β et le métastable α) est observée en milieu agité, avec une cristallisation préférentielle de la phase métastable, α , à faibles températures et une prédominance de la phase stable, β , à hautes températures. Les faibles cinétiques de nucléation et de croissance des cristaux de β à faibles températures peuvent justifier ce comportement. Ainsi, la température semble gouverner la cristallisation des polymorphes du LGlu. Le polymorphisme du LGlu semble donc obéir à la règle des phases d'Ostwald, à basses températures (inférieures 30°C).

En milieu stagnant, seuls des cristaux de β ont été observés, même lorsque des conditions opératoires similaires au milieu agité sont appliquées. L'absence de cristaux de α

peut être justifiée par le faible transfert de matière ou par l'important ratio surface sur volume de la cellule non agitée de 4 mL. Enfin, un changement de faciès inattendu du polymorphe β est rapporté pour la 1^{ère} fois. En effet, à fortes sursaturations, la phase β a exhibé un faciès en losange très proche celui de la phase α . Ce résultat a été confirmé par analyse DRX.

Dans le troisième chapitre, les bilans de population sont étudiés pour modéliser la cristallisation dans plusieurs cas de figures. En premier lieu, la modélisation de la cristallisation d'un produit modèle ne présentant pas de polymorphisme, l'acide adipique, est effectuée avec et sans prise en compte du mûrissement d'Ostwald. Le but était de mettre en lumière l'effet de ce mécanisme. Cependant, le bilan de population, avec sa formulation usuelle, s'est avéré inadéquat pour la modélisation simultanée de la nucléation, de la croissance et du mûrissement d'Ostwald. En effet, les lois cinétiques utilisées dans l'équation de bilan de population ne permettent pas de prendre en compte une solubilité dépendante de la taille. En deuxième lieu, la cristallisation des phases α et β du LGlu à 5°C est modélisée en ne considérant que la nucléation et la croissance de ces deux phases. Une identification paramétrique a permis de mettre en avant l'incohérence entre les paramètres de nucléation identifiés des deux phases. La prise en compte du mécanisme du mûrissement semble donc indispensable pour justifier le comportement du LGlu à basse température et ainsi expliquer la règle des phases d'une manière plus générale.

Suite aux résultats obtenus dans le troisième chapitre, un modèle innovant basé sur les équations cinétiques est développé dans le quatrième et dernier chapitre. Les paramètres du modèle des équations cinétiques sont ajustés afin de considérer les différences entre la phase métastable α et la phase stable β , à savoir : la forme, la solubilité, l'énergie interfaciale et la cinétique de croissance. Les simulations sont effectuées à 5, 20 et 40°C. Les résultats obtenus ont clairement mis en évidence l'effet du mûrissement d'Ostwald sur le nombre de germes surcritiques dont la taille est inférieure à 40 nm. En effet, à 5°C, la dissolution totale des germes de la phase stable β est observée au profit de la phase métastable α . Par conséquent, la règle des phases d'Ostwald peut être expliquée par le phénomène du mûrissement : les deux phases nucléent en même temps, cependant, du fait de la croissance rapide des cristaux de la phase métastable, la phase stable se retrouve vite sous la taille critique et disparaît sous l'effet du mûrissement. Ceci permet donc de valider l'hypothèse de la thèse. Par ailleurs, les résultats numériques obtenus avec le modèle basé sur les équations cinétiques sont concordants avec les résultats expérimentaux, quelle que soit la température. Cela confirme donc que le modèle des équations cinétiques permet bien de prendre en compte correctement le phénomène du

mûrissement contrairement au modèle des bilans de population. Néanmoins, ce modèle peut encore être amélioré. En effet, le nombre d'équations à résoudre est limité, aussi le modèle ne peut être utilisé pour simuler la cristallisation jusqu'à l'échelle macroscopique. Un couplage du modèle des équations cinétiques avec le modèle des bilans de population offre une perspective très intéressante : permettre la modélisation des phénomènes à l'échelle nanoscopique grâce aux équations cinétiques et suivre l'évolution des cristaux jusqu'à l'échelle macroscopique grâce aux bilans de population.

Bibliographie

- Abraham, F.F., 1974. *Homogeneous Nucleation: The Pretransition Theory of Vapor Condensation*. Academic Press, New York.
- Acquah, C., Cagnetta, M., Achenie, L.E.K., Suib, S.L., Karunanithi, A.T., 2015. Effect of Solvent Topography and Steric Hindrance on Crystal Morphology. *Ind. Eng. Chem. Res.* 54, 12108–12113. doi:10.1021/acs.iecr.5b02903
- Alatalo, H., Hatakka, H., Kohonen, J., Reinikainen, S., Louhi-kultanen, M., 2010. Process Control and Monitoring of Reactive Crystallization of L-Glutamic Acid. *AIChE J.* 56, 2063–2076. doi:10.1002
- Al-Zoubi, N., 2003. Effects of initial concentration and seeding procedure on crystallisation of orthorhombic paracetamol from ethanolic solution. *Int. J. Pharm.* 260, 123–135. doi:10.1016/S0378-5173(03)00252-7
- Al-Zoubi, N., Kachrimanis, K., Malamataris, S., 2002. Effects of harvesting and cooling on crystallization and transformation of orthorhombic paracetamol in ethanolic solution. *Eur. J. Pharm. Sci.* 17, 13–21.
- Armenante, P.M., Kirwan, D.J., 1989. Mass transfer to microparticles in agitated systems. *Chem. Eng. Sci.* 44, 2781–2796. doi:10.1016/0009-2509(89)85088-2
- Barthe, S.C., Grover, M.A., Rousseau, R.W., 2008. Observation of Polymorphic Change through Analysis of FBRM Data: Transformation of Paracetamol from Form II to Form I. *Cryst. Growth Des.* 8, 3316–3322. doi:10.1021/cg800232x
- Barthe, S., Rousseau, R.W., 2006. Utilization of Focused Beam Reflectance Measurement in the Control of Crystal Size Distribution in a Batch Cooled Crystallizer. *Chem. Eng. Technol.* 29, 206–211. doi:10.1002/ceat.200500364
- Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., Morris, J., 2001. Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. *Pharm. Res.* 18, 859–866. doi:10.1023/A:1011052932607
- Becker, R., Döring, W., 1935. The kinetic treatment of nuclear formation in supersaturated vapors. *Ann Phys* 24, 752.
- Bennema, P., Söhnel, O., 1990. Interfacial surface tension for crystallization and precipitation from aqueous solutions. *J. Cryst. Growth* 102, 547–556. doi:10.1016/0022-0248(90)90412-E
- Bernstein, J., 2002. *Polymorphism in molecular crystals*. Clarendon Press ; Oxford University Press, Oxford [England]; New York.

- Blagden, N., Davey, R.J., 2003. Polymorph Selection: Challenges for the Future? *Cryst. Growth Des.* 3, 873–885. doi:10.1021/cg030025k
- Blagden, N., Davey, R.J., Lieberman, H.F., Williams, L., Payne, R., Roberts, R., Rowe, R., Docherty, R., 1998. Crystal chemistry and solvent effects in polymorphic systems Sulfathiazole. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 94, 1035–1044. doi:10.1039/a706669d
- Boistelle, R., 1985. Concepts de la cristallisation en solution. *Actual. Néphrologiques* 159–202.
- Boistelle, R., Astier, J.P., 1988. Crystallization mechanisms in solution. *J. Cryst. Growth* 90, 14–30.
- Bonnett, P.E., Carpenter, K.J., Dawson, S., Davey, R.J., 2003. Solution crystallisation via a submerged liquid–liquid phase boundary: oiling out. *Chem. Commun.* 698–699. doi:10.1039/b212062c
- Boukerche, M., 2005. Cristallisation en solution d'une molécule pharmaceutique : recherche de nouveaux polymorphes (phd). Lyon 1, LAGEP.
- Boukerche, M., Mangin, D., Klein, J.P., Monnier, O., Hoff, C., 2010. Inducing the stable polymorph using heterogeneous primary nucleation. *Chem. Eng. Res. Des.* 88, 1474–1478. doi:10.1016/j.cherd.2010.01.027
- Brittain, H.G., 2009. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. Informa Healthcare, New York.
- Burger, A., Ramberger, R., 1979. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I. *Microchim. Acta* 72, 259–271. doi:10.1007/BF01197379
- Burley, J.C., Duer, M.J., Stein, R.S., Vrcelj, R.M., 2007. Enforcing Ostwald's rule of stages: Isolation of paracetamol forms III and II. *Eur. J. Pharm. Sci.* 31, 271–276. doi:10.1016/j.ejps.2007.04.002
- Caillet, A., 2006. Étude de la transition de phase en solution d'un hydrate grâce à un suivi in-situ par spectroscopie Raman et acquisition d'images : modélisation par bilan de population. Lyon 1.
- Caira, M.R., 1998. Crystalline Polymorphism of Organic Compounds, in: Weber, P.D.E., Aoyama, Y., Caira, M.R., Desiraju, G.R., Glusker, J.P., Hamilton, A.D., Meléndez, R.E., Nangia, A. (Eds.), *Design of Organic Solids, Topics in Current Chemistry*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 163–208.
- Calderon De Anda, J., Wang, X.Z., Lai, X., Roberts, K.J., 2005. Classifying organic crystals via in-process image analysis and the use of monitoring charts to follow polymorphic

- and morphological changes. *J. Process Control* 15, 785–797. doi:10.1016/j.jprocont.2005.02.002
- Cardew, P.T., Davey, R.J., 1982. Tailoring of crystal growth, in: Conference of the British Association of Crystal Growth, Institute of Chemical Engineers, North Western Branch, Manchester, UK (Inst. Civil Eng., 1982). p. 400.
- Carey, G.F., Finlayson, B.A., 1975. Orthogonal collocation on finite elements. *Chem. Eng. Sci.* 30, 587–596. doi:10.1016/0009-2509(75)80031-5
- Christoffersen, J., Rostrup, E., Christoffersen, M.R., 1991. Relation between interfacial surface tension of electrolyte crystals in aqueous suspension and their solubility; a simple derivation based on surface nucleation. *J. Cryst. Growth* 113, 599–605. doi:10.1016/0022-0248(91)90096-N
- Cornel, J., Lindenberg, C., Mazzotti, M., 2008. Experimental characterization and population balance modeling of the polymorph transformation of L-glutamic acid. *Cryst. Growth Des.* 9, 243–252.
- Costa, C.B.B., Maciel, M.R.W., Filho, R.M., 2007. Considerations on the crystallization modeling: Population balance solution. *Comput. Chem. Eng.* 31, 206–218. doi:10.1016/j.compchemeng.2006.06.005
- Cournil, M., 2009. Cristallisation en milieu confiné: modèle pour la nucléation et le mûrissement d'Ostwald. *Récents Progrès En Génie Procédés* ISBN 2-910239-72-1 98, 529–1.
- Courtney, W.G., 1961. Remarks on Homogeneous Nucleation. *J. Chem. Phys.* 35, 2249–2250. doi:10.1063/1.1732252
- Daire, M.-Y., Bizien-Jaglin, C., d'Alet, S.-M.C.R. d'Archéologie, 1994. Le sel Gaulois: bouilleurs de sel et ateliers de briquetages armoricains à l'Age du fer. na.
- Davey, R.J., Allen, K., Blagden, N., Cross, W.I., Lieberman, H.F., Quayle, M.J., Righini, S., Seton, L., Tiddy, G.J.T., 2002a. Crystal engineering – nucleation, the key step. *CrystEngComm* 4, 257–264. doi:10.1039/B203521A
- Davey, R.J., Blagden, N., Potts, G.D., Docherty, R., 1997. Polymorphism in Molecular Crystals: Stabilization of a Metastable Form by Conformational Mimicry. *J. Am. Chem. Soc.* 119, 1767–1772. doi:10.1021/ja9626345
- Davey, R.J., Blagden, N., Righini, S., Alison, H., Ferrari, E.S., 2002b. Nucleation control in solution mediated polymorphic phase transformations: the case of 2, 6-dihydroxybenzoic acid. *J. Phys. Chem. B* 106, 1954–1959.

- Davey, R.J., Schroeder, S.L.M., ter Horst, J.H., 2013. Nucleation of Organic Crystals—A Molecular Perspective. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 2166–2179. doi:10.1002/anie.201204824
- David, R., Marchal, P., Klein, J.-P., Villiermaux, J., 1991. Crystallization and precipitation engineering—III. A discrete formulation of the agglomeration rate of crystals in a crystallization process. *Chem. Eng. Sci.* 46, 205–213. doi:10.1016/0009-2509(91)80130-Q
- Descamps, M., 2002. . Presented at the 6th International conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry, Ascona, Switzerland.
- Desgranges, C., Delhommelle, J., 2006. Molecular Mechanism for the Cross-Nucleation between Polymorphs. *J. Am. Chem. Soc.* 128, 10368–10369. doi:10.1021/ja063218f
- Di Martino, P., Conflant, P., Drache, M., Huvenne, J.-P., Guyot-Hermann, A.-M., 1997. Preparation and physical characterization of forms II and III of paracetamol. *J. Therm. Anal. Calorim.* 48, 447–458.
- Di Martino, P., Guyot-Hermann, A.-M., Conflant, P., Drache, M., Guyot, J.-C., 1996. A new pure paracetamol for direct compression: The orthorhombic form. *Int. J. Pharm.* 128, 1–8. doi:10.1016/0378-5173(95)04127-3
- Dressler, D.H., Mastai, Y., 2007. Controlling Polymorphism by Crystallization on Self-Assembled Multilayers. *Cryst. Growth Des.* 7, 847–850. doi:10.1021/cg0606287
- Dunitz, J.D., Bernstein, J., 1995. Disappearing Polymorphs. *Acc. Chem. Res.* 28, 193–200. doi:10.1021/ar00052a005
- Farkas, L., 1927. The velocity of nucleus formation in supersaturated vapors. *Z Phys Chem.* 125, 236.
- Févotte, F., Févotte, G., 2010. A method of characteristics for solving population balance equations (PBE) describing the adsorption of impurities during crystallization processes. *Chem. Eng. Sci.* 65, 3191–3198.
- Frenkel', I.I., 1955. Kinetic theory of liquids. Dover Publications.
- Gagnière, E., 2009. Etude du procédé de co-cristallisation de molécules d'intérêt pharmaceutique aspects cinétiques et thermodynamiques (phd). Lyon 1, LAGEP.
- Gagniere, E., Puel, F., MANGIN, D., Valour, J.-P., Rivoire, A., Galvan, J.-M., Monnier, O., Klein, J.-P., 2012. In Situ Monitoring of Cocrystallization Processes - Complementary Use of Sensing Technologies. *Chemical Engineering Technology* 35, 1039–1044.
- Garside, J., 1985. Industrial crystallization from solution. *Chem. Eng. Sci.* 40, 3–26.

- Garti, N., Zour, H., 1997. The effect of surfactants on the crystallization and polymorphic transformation of glutamic acid. *J. Cryst. Growth* 172, 486–498.
- Gherras, N., 2011. Etude expérimentale et modélisation par bilans de populations des cinétiques de nucléation de croissance d'opérations discontinues de cristallisation par refroidissement en absence et en présence d'impuretés. Saint-Etienne, EMSE.
- Granberg, R.A., Rasmuson, Å.C., 1999. Solubility of Paracetamol in Pure Solvents. *J. Chem. Eng. Data* 44, 1391–1395. doi:10.1021/je990124v
- Gu, C.-H., Chatterjee, K., Young Jr., V., Grant, D.J.W., 2002. Stabilization of a metastable polymorph of sulfamerazine by structurally related additives. *J. Cryst. Growth* 235, 471–481. doi:10.1016/S0022-0248(01)01784-5
- G. Vekilov, P., 2010. The two-step mechanism of nucleation of crystals in solution. *Nanoscale* 2, 2346–2357. doi:10.1039/C0NR00628A
- Henley, E.J., Seader, J.D., 1981. Equilibrium-stage separation operations in chemical engineering. Wiley New York.
- Hermanto, M.W., Kee, N.C., Tan, R.B.H., Chiu, M.-S., Braatz, R.D., 2008. Robust Bayesian estimation of kinetics for the polymorphic transformation of L-glutamic acid crystals. *AIChE J.* 54, 3248–3259. doi:10.1002/aic.11623
- HERNDL, G., MERSMANN, A.B., 1981. Fluid Dynamics and Mass-Transfer in Stirred Suspensions. *Chem. Eng. Commun.* 13, 23–37. doi:10.1080/00986448108910894
- Hilfiker, R., 2006. Polymorphism in the pharmaceutical industry. Wiley-VCH, Weinheim.
- Hulburt, H.M., Katz, S., 1964. Some problems in particle technology. *Chem. Eng. Sci.* 19, 555–574. doi:10.1016/0009-2509(64)85047-8
- Jackson, K.A., 2004. Kinetic processes crystal growth, diffusion, and phase transformations in materials. Wiley-VCH ; John Wiley, Weinheim; Chichester.
- Jones, A.G., 2002. Crystallization Process Systems. Butterworth-Heinemann.
- Kaischew, R., Stranski, I.N., 1934. On the kinetic deflection rate of germ formation. *Z. Phys. Chem.-Abt. B-Chem. Elem. Aufbau Mater.* 26, 317–326.
- Kashchiev, D., 2000a. Nucleation basic theory with applications. Butterworth Heinemann, Oxford; Boston.
- Kashchiev, D., 2000b. Master equation, in: *Nucleation Basic Theory with Applications*. Butterworth Heinemann, Oxford; Boston.
- Kashchiev, D., 2000c. Work for cluster formation, in: *Nucleation Basic Theory with Applications*. Butterworth Heinemann, Oxford; Boston.

- Kashchiev, D., 2000d. Equilibrium cluster size distribution, in: *Nucleation Basic Theory with Applications*. Butterworth Heinemann, Oxford; Boston.
- Kashchiev, D., 2000e. Transition frequencies, in: *Nucleation Basic Theory with Applications*. Butterworth Heinemann, Oxford; Boston.
- Kashchiev, D., 2000f. Stationary nucleation, in: *Nucleation Basic Theory with Applications*. Butterworth Heinemann, Oxford; Boston.
- Kashchiev, D., 1984. The kinetic approach to nucleation. *Cryst. Res. Technol.* 19, 1413–1423. doi:10.1002/crat.2170191102
- Kashchiev, D., van Rosmalen, G.M., 2003. Review: Nucleation in solutions revisited. *Cryst. Res. Technol.* 38, 555–574. doi:10.1002/crat.200310070
- Kashchiev, D., Vekilov, P.G., Kolomeisky, A.B., 2005. Kinetics of two-step nucleation of crystals. *J. Chem. Phys.* 122, 244706. doi:10.1063/1.1943389
- Keller, A., Hikosaka, M., Rastogi, S., Toda, A., Barham, P.J., Goldbeck-Wood, G., 1994. An approach to the formation and growth of new phases with application to polymer crystallization: effect of finite size, metastability, and Ostwald's rule of stages. *J. Mater. Sci.* 29, 2579–2604. doi:10.1007/BF00356806
- Kelton, K.F., Greer, A.L., 1988. Test of classical nucleation theory in a condensed system. *Phys. Rev. B* 38, 10089–10092. doi:10.1103/PhysRevB.38.10089
- Kim, K.-J., Mersmann, A., 2001. Estimation of metastable zone width in different nucleation processes. *Chem. Eng. Sci.* 56, 2315–2324.
- Kitamura, M., 1989. Polymorphism in the crystallization of L-glutamic acid. *J. Cryst. Growth* 96, 541–546.
- Kitamura, M., Hara, T., Takimoto-Kamimura, M., 2006. Solvent Effect on Polymorphism in Crystallization of BPT Propyl Ester. *Cryst. Growth Des.* 6, 1945–1950. doi:10.1021/cg050464e
- Kitamura, M., Ishizu, T., 2000. Growth kinetics and morphological change of polymorphs of L-glutamic acid. *J. Cryst. Growth* 209, 138–145.
- KLEIN, J.-P., BOISTELLE, R., DUGUA, J., 1989. Cristallisation: aspects théoriques. *Tech. Ing. Génie Procédés* 1, J1500–1.
- Kožíšek, Z., 2013. Crystal nucleation kinetics in confined systems. *CrystEngComm* 15, 2269. doi:10.1039/c2ce26497h
- Kožíšek, Z., 1990. Non-steady state homogeneous nucleation in glass-forming systems: Dimensionless kinetic equation. *Czechoslov. J. Phys.* 40, 592–604.

- Kožíšek, Z., 1988. Two step nucleation in glass-forming systems. *Cryst. Res. Technol.* 23, 1315–1322. doi:10.1002/crat.2170231021
- Kožíšek, Z., Demo, P., 2009. Size distribution of nuclei formed by homogeneous nucleation in closed systems. *J. Aerosol Sci.* 40, 44–54. doi:10.1016/j.jaerosci.2008.09.006
- Kožíšek, Z., Demo, P., 2005. Influence of initial conditions on homogeneous nucleation kinetics in a closed system. *J. Chem. Phys.* 123, 144502. doi:10.1063/1.2056547
- Kožíšek, Z., Demo, P., Sveshnikov, A., 2013. Kinetics of Crystal Nucleation in Closed Systems, in: Šesták, J., Šimon, P. (Eds.), *Thermal Analysis of Micro, Nano- and Non-Crystalline Materials, Hot Topics in Thermal Analysis and Calorimetry*. Springer Netherlands, pp. 195–208.
- Kumar, J., Peglow, M., Warnecke, G., Heinrich, S., 2008. An efficient numerical technique for solving population balance equation involving aggregation, breakage, growth and nucleation. *Powder Technol.* 182, 81–104. doi:10.1016/j.powtec.2007.05.028
- Kumar, S., Ramkrishna, D., 1996a. On the solution of population balance equations by discretization—I. A fixed pivot technique. *Chem. Eng. Sci.* 51, 1311–1332. doi:10.1016/0009-2509(96)88489-2
- Kumar, S., Ramkrishna, D., 1996b. On the solution of population balance equations by discretization—II. A moving pivot technique. *Chem. Eng. Sci.* 51, 1333–1342. doi:10.1016/0009-2509(95)00355-X
- Lang, M., Grzesiak, A.L., Matzger, A.J., 2002. The Use of Polymer Heteronuclei for Crystalline Polymorph Selection. *J. Am. Chem. Soc.* 124, 14834–14835. doi:10.1021/ja0286526
- Levins, D.M., Glastonbury, J.R., 1972. Particle-Liquid hydrodynamics and mass transfer in a stirred vessel, Part II—Mass transfer. *Trans. Inst. Chem. Eng.* 50, 132–146.
- Lindenberg, C., Mazzotti, M., 2009. Effect of temperature on the nucleation kinetics of α -l-glutamic acid. *J. Cryst. Growth* 311, 1178–1184. doi:10.1016/j.jcrysgr.2008.12.010
- Llinàs, A., Goodman, J.M., 2008. Polymorph control: past, present and future. *Drug Discov. Today* 13, 198–210. doi:10.1016/j.drudis.2007.11.006
- Madras, G., McCoy, B.J., 2003. Growth and Ripening Kinetics of Crystalline Polymorphs. *Cryst. Growth Des.* 3, 981–990. doi:10.1021/cg0341171
- Majumder, A., Kariwala, V., Ansumali, S., Rajendran, A., 2012. Lattice Boltzmann method for population balance equations with simultaneous growth, nucleation, aggregation and breakage. *Chem. Eng. Sci.* 69, 316–328. doi:10.1016/j.ces.2011.10.051

- Mangin, D., Garcia, E., Gerard, S., Hoff, C., Klein, J.P., Veessler, S., 2006. Modeling of the dissolution of a pharmaceutical compound. *J. Cryst. Growth* 286, 121–125. doi:10.1016/j.jcrysgro.2005.08.056
- Mangin, D., Puel, F., Veessler, S., 2009. Polymorphism in Processes of Crystallization in Solution: A Practical Review. *Org. Process Res. Dev.* 13, 1241–1253. doi:10.1021/op900168f
- Mangin, D., Puel, F., Veessler, S., 2008. Polymorphisme et transition de phases solides en solution. *Tech. Ing. Principes Formul. base documentaire : TIB489DUO*.
- Mann, S., Heywood, B.R., Rajam, S., Birchall, J.D., 1988. Controlled crystallization of CaCO₃ under stearic acid monolayers. *Nature* 334, 692–695.
- Manzurola, E., Apelblat, A., 2002. Solubilities of l-glutamic acid, 3-nitrobenzoic acid, p-toluic acid, calcium-l-lactate, calcium gluconate, magnesium-dl-aspartate, and magnesium-l-lactate in water. *J. Chem. Thermodyn.* 34, 1127–1136. doi:10.1006/jcht.2002.0975
- Marchal, P., 1989. Génie de la cristallisation : application à l'acide adipique.
- Marchal, P., David, R., Klein, J.P., Villermaux, J., 1988. Crystallization and precipitation engineering—I. An efficient method for solving population balance in crystallization with agglomeration. *Chem. Eng. Sci.* 43, 59–67. doi:10.1016/0009-2509(88)87126-4
- McCoy, B.J., 2002. A population balance framework for nucleation, growth, and aggregation. *Chem. Eng. Sci., Population balance modelling of particulate systems* 57, 2279–2285. doi:10.1016/S0009-2509(02)00117-3
- Meier, G.H., 2014. Thermodynamics of surfaces and interfaces: concepts in inorganic materials. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom ; New York.
- Mersmann, A., 2001. Crystallization technology handbook. Marcel Dekker, New York.
- Mersmann, A., 1996. Supersaturation and nucleation. *Chem. Eng. Res. Des.* 74, 812–820.
- Mersmann, A., 1990. Calculation of interfacial tensions. *J. Cryst. Growth* 102, 841–847. doi:10.1016/0022-0248(90)90850-K
- Mersmann, A., Braun, B., Löffelmann, M., 2002. Prediction of crystallization coefficients of the population balance. *Chem. Eng. Sci., Particulate Processes* 57, 4267–4275. doi:10.1016/S0009-2509(02)00343-3
- Mersmann, A., Eble, A., Heyer, C., 2001a. Crystal growth, in: *Crystallization Technology Handbook*. pp. 1–100.

- Mersmann, A., Heyer, C., Eble, A., 2001b. Activated nucleation. *Cryst. Technol. Handb.* 45–76.
- Mesbah, A., Kramer, H.J.M., Huesman, A.E.M., Van den Hof, P.M.J., 2009. A control oriented study on the numerical solution of the population balance equation for crystallization processes. *Chem. Eng. Sci.* 64, 4262–4277. doi:10.1016/j.ces.2009.06.060
- Mitchell, N.A., Frawley, P.J., 2010. Nucleation kinetics of paracetamol–ethanol solutions from metastable zone widths. *J. Cryst. Growth* 312, 2740–2746. doi:10.1016/j.jcrysgro.2010.05.043
- Mitchell, N.A., Ó’Ciardhá, C.T., Frawley, P.J., 2011. Estimation of the growth kinetics for the cooling crystallisation of paracetamol and ethanol solutions. *J. Cryst. Growth* 328, 39–49. doi:10.1016/j.jcrysgro.2011.06.016
- Mougin, P., Wilkinson, D., Roberts, K.J., 2002. In Situ Measurement of Particle Size during the Crystallization of l-Glutamic Acid under Two Polymorphic Forms: Influence of Crystal Habit on Ultrasonic Attenuation Measurements. *Cryst. Growth Des.* 2, 227–234. doi:10.1021/cg0155752
- Mo, Y., Dang, L., Wei, H., 2011. Solubility of α -form and β -form of l-glutamic acid in different aqueous solvent mixtures. *Fluid Phase Equilibria* 300, 105–109. doi:10.1016/j.fluid.2010.10.020
- Mullin, J.W., 2001. *Crystallization*. Butterworth-Heinemann, Oxford; Boston.
- Myerson, A., 2002. *Handbook of Industrial Crystallization*. Butterworth-Heinemann.
- Myerson, A.S., 1999. *Molecular modeling applications in crystallization*. Cambridge UP, Cambridge.
- Nallet, V., Mangin, D., Klein, J.P., 1998. Model identification of batch precipitations: application to salicylic acid. *Comput. Chem. Eng.* 22, S649–S652.
- Nichols, G., Frampton, C.S., 1998. Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. *J. Pharm. Sci.* 87, 684–693.
- Nielsen, A.E., 1964. *Kinetics of precipitation*. Pergamon Press Oxford.
- Nielsen, A.E., Söhnel, O., 1971. Interfacial tensions electrolyte crystal-aqueous solution, from nucleation data. *J. Cryst. Growth* 11, 233–242. doi:10.1016/0022-0248(71)90090-X
- Ni, X., Liao, A., 2008. Effects of Cooling Rate and Solution Concentration on Solution Crystallization of L-Glutamic Acid in an Oscillatory Baffled Crystallizer. *Cryst. Growth Des.* 8, 2875–2881. doi:10.1021/cg7012039

- Nývlt, J., 1995. The Ostwald Rule of Stages. *Cryst. Res. Technol.* 30, 443–449. doi:10.1002/crat.2170300402
- Ochsenbein, D.R., Schorsch, S., Vetter, T., Mazzotti, M., Morari, M., 2014. Growth Rate Estimation of β L-Glutamic Acid from Online Measurements of Multidimensional Particle Size Distributions and Concentration. *Ind. Eng. Chem. Res.* 53, 9136–9148. doi:10.1021/ie4031852
- Ono, T., ter Horst, J.H., Jansens, P.J., 2004. Quantitative Measurement of the Polymorphic Transformation of L-Glutamic Acid Using In-Situ Raman Spectroscopy. *Cryst. Growth Des.* 4, 465–469. doi:10.1021/cg0342516
- Oss, C.J. van, 2006. *Interfacial Forces in Aqueous Media*, Second Edition. CRC Press.
- Ostwald, W.Z., 1897. Studies on formation and transformation of solid materials. *Z Phys Chem* 22, 289–330.
- Ozkan, G., Ortoleva, P., 2000. A mesoscopic model of nucleation and Ostwald ripening/stepping: Application to the silica polymorph system. *J. Chem. Phys.* 112, 10510–10525. doi:10.1063/1.481685
- Parsons, R., Robinson, K.M., Twomey, T.A., Leiserowitz, L., Roberts, K.J., Chernov, A.A., van der Eerden, J.P., Bennema, P., Frenken, J.W.M., Sherwood, J.N., Goldbeck-Wood, G., Shekunov, B.Y., Lal, M., Parker, S.C., Davey, R.J., Gao, F., Leusen, F., Mohammadi, M., Mehta, R.V., Alexander, J.I.D., Woensdregt, C.F., Rohl, A.L., Higgs, P.G., Ungar, G., Toda, A., Keller, A., Maginn, S.J., Hastie, G., 1993. General discussion. *Faraday Discuss.* 95, 145. doi:10.1039/fd9939500145
- Poornachary, S.K., Chow, P.S., Tan, R.B.H., 2008. Influence of Solution Speciation of Impurities on Polymorphic Nucleation in Glycine. *Cryst. Growth Des.* 8, 179–185. doi:10.1021/cg060570w
- Puel, F., 1994. Bilan de population pour deux tailles caractéristiques des particules : application à la cristallisation de l'hydroquinone.
- Puel, F., Févotte, G., Klein, J.P., 2003. Simulation and analysis of industrial crystallization processes through multidimensional population balance equations. Part 1: a resolution algorithm based on the method of classes. *Chem. Eng. Sci.* 58, 3715–3727. doi:10.1016/S0009-2509(03)00254-9
- Ramkrishna, D., 2000. *Population balances: theory and applications to particulate systems in engineering*. Academic Press, San Diego, CA.

- Rauls, M., Bartosch, K., Kind, M., Kuch, S., Lacmann, R., Mersmann, A., 2000. The influence of impurities on crystallization kinetics – a case study on ammonium sulfate. *J. Cryst. Growth* 213, 116–128. doi:10.1016/S0022-0248(00)00323-7
- Revalor, E., 2009. Nucléation en présence de champs externes : application aux principes actifs pharmaceutiques.
- Roelands, C.P.M., ter Horst, J.H., Kramer, H.J.M., Jansens, P.J., 2005. The unexpected formation of the stable beta phase of l-glutamic acid during pH-shift precipitation. *J. Cryst. Growth* 275, e1389–e1395. doi:10.1016/j.jcrysgro.2004.11.209
- Sato, K., 1993. Polymorphic transformations in crystal growth. *J. Phys. Appl. Phys.* 26, B77. doi:10.1088/0022-3727/26/8B/011
- Schöll, J., Bonalumi, D., Vicum, L., Mazzotti, M., Müller, M., 2006. In Situ Monitoring and Modeling of the Solvent-Mediated Polymorphic Transformation of L-Glutamic Acid. *Cryst. Growth Des.* 6, 881–891. doi:10.1021/cg0503402
- Schöll, J., Lindenberg, C., Vicum, L., Brozio, J., Mazzotti, M., 2007. Precipitation of α -glutamic acid: determination of growth kinetics. *Faraday Discuss.* 136, 247. doi:10.1039/b616285a
- Schöll, J., Vicum, L., Müller, M., Mazzotti, M., 2006. Precipitation of L-Glutamic Acid: Determination of Nucleation Kinetics. *Chem. Eng. Technol.* 29, 257–264. doi:10.1002/ceat.200500369
- Seyssiecq, I., Veessler, S., Mangin, D., Klein, J.P., Boistelle, R., 2000. Modelling gibbsite agglomeration in a constant supersaturation crystallizer. *Chem. Eng. Sci.* 55, 5565–5578. doi:10.1016/S0009-2509(00)00185-8
- Shahandeh, S., Nategh, S., 2007. A computational thermodynamics approach to the Gibbs–Thomson effect. *Mater. Sci. Eng. A* 443, 178–184. doi:10.1016/j.msea.2006.08.062
- Soga, K.G., Melrose, J.R., Ball, R.C., 1999. Metastable states and the kinetics of colloid phase separation. *J. Chem. Phys.* 110, 2280–2288. doi:10.1063/1.477881
- Söhnel, O., Mullin, J.W., 1978. A method for the determination of precipitation induction periods. *J. Cryst. Growth* 44, 377–382. doi:10.1016/0022-0248(78)90002-7
- Tahri, Y., Gagnière, E., Chabanon, E., Bounahmidi, T., Mangin, D., 2016. Investigation of the l-Glutamic acid polymorphism: Comparison between stirred and stagnant conditions. *J. Cryst. Growth* 435, 98–104. doi:10.1016/j.jcrysgro.2015.11.019
- Threlfall, T., 2003. Structural and Thermodynamic Explanations of Ostwald’s Rule. *Org. Process Res. Dev.* 7, 1017–1027. doi:10.1021/op030026l

- Tiwarly, A.K., 2001. Modification of Crystal Habit and Its Role in Dosage Form Performance. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27, 699–709. doi:10.1081/DDC-100107327
- Treivus, E.B., 2001. The precrystallization state of aqueous salt solutions. *Crystallogr. Rep.* 46, 1039–1045.
- Trifkovic, M., Rohani, S., Mirmehrabi, M., 2007. Polymorphic Generation through Solvent Selection: Ranitidine Hydrochloride. *Org. Process Res. Dev.* 11, 138–143. doi:10.1021/op060011y
- Trifkovic, M., Sheikhzadeh, M., Rohani, S., 2009. Determination of metastable zone width for combined anti-solvent/cooling crystallization. *J. Cryst. Growth* 311, 3640–3650. doi:10.1016/j.jcrysgro.2009.04.030
- Turnbull, D., Fisher, J.C., 1949. Rate of Nucleation in Condensed Systems. *J. Chem. Phys.* 17, 71–73. doi:10.1063/1.1747055
- van Oss, C.J., 2007. Development and applications of the interfacial tension between water and organic or biological surfaces. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 54, 2–9. doi:10.1016/j.colsurfb.2006.05.024
- Van Santen, R.A., 1984. The Ostwald step rule. *J. Phys. Chem.* 88, 5768–5769. doi:10.1021/j150668a002
- Veesler, S., Puel, F., Fevotte, G., 2005. Polymorphisme dans les procédés de cristallisation en solution. *STP Pharma Prat.*
- Veesler, S., Puel, F., Fevotte, G., 2003. Polymorphisme dans les procédés de cristallisation en solution. *STP PHARMA PRATIQUES* 13.
- Vekilov, P.G., 2004. Dense Liquid Precursor for the Nucleation of Ordered Solid Phases from Solution. *Cryst. Growth Des.* 4, 671–685. doi:10.1021/cg049977w
- Vetter, T., Iggländ, M., Ochsenbein, D.R., Hänseler, F.S., Mazzotti, M., 2013. Modeling Nucleation, Growth, and Ostwald Ripening in Crystallization Processes: A Comparison between Population Balance and Kinetic Rate Equation. *Cryst. Growth Des.* 13, 4890–4905. doi:10.1021/cg4010714
- Volmer, M., 1946. *Kinetik der Phasenbildung* T. Steinkopf, Dresden, 1939. 7 J. Frenkel. *Kinet. Theory Liq.*
- Weissbuch, I., Torbeev, V.Y., Leiserowitz, L., Lahav, M., 2005. Solvent Effect on Crystal Polymorphism: Why Addition of Methanol or Ethanol to Aqueous Solutions Induces the Precipitation of the Least Stable β Form of Glycine. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 3226–3229. doi:10.1002/anie.200500164

- Wolde, P.R. ten, Frenkel, D., 1997. Enhancement of Protein Crystal Nucleation by Critical Density Fluctuations. *Science* 277, 1975–1978. doi:10.1126/science.277.5334.1975
- Wu, W., Nancollas, G.H., 1999. Determination of interfacial tension from crystallization and dissolution data: a comparison with other methods. *Adv. Colloid Interface Sci.* 79, 229–279. doi:10.1016/S0001-8686(98)00072-4
- Young, T., 1805. An essay on the cohesion of fluids. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* 95, 65–87.
- Zeldovich, Y.B., 1943. On the theory of new phase formation: cavitation. *Acta Physicochim URSS* 18, 1–22.
- Zettlemoyer, A.C., 1969. *Nucleation*. Dekker New York.
- Ziabicki, A., Jarecki, L., 1984. Potential energy barriers in the kinetic theory of nucleation. *J. Chem. Phys.* 80, 5751–5753. doi:10.1063/1.446645

Notations

a_{B+S} : constante du modèle de croissance « Birth and Spread » ($m^{-1}.s^{-1}.K^{-1}$)
 a_{BCF} : constante du modèle de croissance « Dislocation vis » ($m^{-1}.s^{-1}.K^{-1}$)
 a_c : surface spécifique des cristaux ($m^2.m^{-3}$)
 A_i : fréquence d'attachement d'un monomère à partir d'un germe de taille i (s^{-1})
 A_s : surface du cristal (m^2)
 b_{B+S} : constante du modèle de croissance « Birth and Spread » (K)
 b_{BCF} : constante du modèle de croissance « Dislocation vis » (K)
 C^* : concentration d'équilibre ou solubilité ($mol.m^{-3}$)
 C_0 : concentration initiale en soluté ($mol.m^{-3}$ de solution)
 C_{∞}^* : saturation à l'équilibre pour les larges particules (solubilité) ($mol.m^{-3}$).
 c_{B+S} : constante du modèle de croissance « Birth and Spread » (K^2)
 c_{BCF} : constante du modèle de croissance « Dislocation vis » (K)
 C_{ch} : nombre de composants chimiques (-).
 C^{exp} : concentration expérimentale ($mol.m^{-3}$)
 C_L^* : solubilité dépendant de la taille caractéristique L ($mol.m^{-3}$),
 C^{mod} : concentration simulée ($mol.m^{-3}$)
 C_r^* : solubilité d'une petite particule de taille r ($mol.m^{-3}$).
 C_s : concentration en solide ($mol.m^{-3}$ de suspension)
 D_a : diamètre de l'agitateur (m)
 D_f : diffusivité du soluté ($m^2.s^{-1}$)
 D_i : fréquence de détachement d'un monomère à partir d'un germe de taille i (s^{-1})
 D_L : cinétique de dissolution des particules sous l'effet du mûrissement ($m.s^{-1}$)
 d_m : diamètre moléculaire (m)
 F_{ic}^0 : concentration à l'équilibre des nucléi (m^{-3}) ou (kg^{-1})
 f_{cor} : facteur géométrique correctif (-) e
 $F_{CR}(i)$: débit net de cristaux par unité de volume de suspension et de temps quittant la classe
 C_i suite au phénomène de croissance ($m^{-3}.s^{-1}$)
 F_h : énergie libre (J)
 F_i : concentration en germes de taille i (m^{-3}) ou (kg^{-1})
 F_i : densité en nombre des germes de taille i du polymorphe κ (m^{-3})
 F_i^0 : densité en nombre à l'équilibre d'un germe de taille i (kg^{-1})

F_{ic}^S : densité en nombre stationnaire des germes critique (kg^{-1})
 F_{ini} : distribution de taille des germes à $t=0$ (m^{-3})
 G_L : vitesse de croissance ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$),
 G_L : vitesse de croissance globale ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)
 i_c : nombre de molécules formant un germe critique (-)
 i_c : nombre de monomère formant un germe de taille critique, appelé taille critique par abus de langage(-)
 J_{att} : vitesse de nucléation secondaire par attrition ($\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$)
 J_i : cinétique de nucléation qui traduit le nombre de germes de taille i formés par unité de temps et de masse ($\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)
 J_s : cinétique de nucléation stationnaire ($\text{kg}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)
 J_{sec} : cinétique de nucléation secondaire ($\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$)
 J_{surf} : vitesse de nucléation secondaire surfacique ($\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$)
 k_1 : exposant dans la loi de nucléation secondaire (-)
 k_2 : exposant dans la loi de nucléation secondaire (-)
 K_{att} : Facteur d'attrition apparent ($\text{kg}\cdot\text{J}^{-1}\cdot\text{m}^{-3}$)
 k_B : constante de Boltzmann ($\text{J}\cdot\text{K}^{-1}$)
 k_c constante cinétique dans la loi de croissance (modèle du film) ($\text{mol}^{1-j}\cdot\text{m}^{3j-2}\cdot\text{s}^{-1}$)
 K_C : constante cinétique de croissance ($\text{m}^4\cdot\text{s}^{-1}\text{mol}^{-1}$)
 k_d : coefficient de transfert de matière ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)
 K_D : constante cinétique de dissolution ($\text{m}^4\cdot\text{s}^{-1}\text{mol}^{-1}$)
 k_N : paramètre de nucléation secondaire ($\text{m}^{3(k_1+k_2-1)}\cdot\text{mol}^{-k_1-k_2}\cdot\text{s}^{-1}$)
 L_c : taille caractéristique critique (m)
 M_n : masse molaire du solide ($\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$)
 N_1 : nombre initial de monomères en solution (kg^{-1}).
 N_a : nombre d'Avogadro (mol^{-1})
 $N_i(t)$: nombre de cristaux dans une classe C_i au temps t par unité de volume (m^{-3})
 n_j : quantité de matière du constituant j du système (mol)
 N_s : nombre de sites de nucléation à la surface du germe (-)
 N_T : nombre total de monomères dans la suspension (kg^{-1})
 p_c : paramètre dépendant de la forme, de la densité et de la masse molaire du cristal ($\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$)

Q_e : débit d'alimentation ($m^3.s^{-1}$)
 Q_s : débit de soutirage ($m^3.s^{-1}$)
 r_A : distribution des vitesses d'agglomération ($m^{-3}.m^{-1}.s^{-1}$)
 r_B : distribution des vitesses de brisure ($m^3.m^{-1}.s^{-1}$)
 $R_{N,i}$: nombre de germe par unité de volume de suspension et de temps apparaissant dans la classe C_i ($m^{-3}.s^{-1}$)
 S_e : entropie ($J.K^{-1}$)
 S_i : moyenne d'une classe de calcul (m)
 T_R : diamètre du cristalliseur (m)
 ν_c : viscosité cinématique de la solution ($m^2.s^{-1}$)
 V_L : volume de solution dans la cuve (m^3)
 ν_m : volume moléculaire i.e. volume d'une seule molécule du germe (m^3)
 V_s : volume du cristal (m^3)
 V_T : volume de suspension dans la cuve (m^3)
 W_i : travail nécessaire à la formation d'un germe de taille i (J)
 X_n : fraction molaire en solution (-)
 Y^{exp} : fraction massique expérimentale (-)
 Y^{mod} : fraction massique simulée (-)
 η_r : facteur d'efficacité d'intégration (-)
 σ_{ef} : énergie interfaciale effective ($J.m^{-2}$)
 σ_{gs} : énergie interfaciale germe-substrat ($J.m^{-2}$)
 σ_s : énergie interfaciale substrat-liquide ($J.m^{-2}$)
 Φ_d : densité de flux de matière par diffusion volumique ($mol.m^{-2}.s^{-1}$)
 Φ_{int} : densité de flux d'intégration ($mol.m^{-2}.s^{-1}$)
 φ_p : nombre de phases (-)
 ϕ_s : facteur de forme surfacique (-)
 ϕ_v : facteur de forme volumique (-)
 Ψ_e : densité en nombre des cristaux dans l'alimentation ($m^{-3}.m^{-1}$)
 Ψ_i : valeur moyenne de la fonction Ψ sur la classe C_i ($m^{-3}.m^{-1}$)
 ω_{ik} : fréquence de transformation d'un germe de taille i en un autre de taille k (s^{-1})

ΔC_i : largeur d'une classe de calcul (m)
 ΔC : sursaturation absolue (mol.m^{-3})
A : facteur pré-exponentiel dans la loi de cinétique de nucléation primaire ($\text{m}^{-3}.\text{s}^{-1}$)
B : facteur exponentiel dans la loi de cinétique de nucléation primaire (-)
C : concentration du soluté dans la solution sursaturée (mol.m^{-3})
C : concentration en soluté (mol.m^{-3} de solution)
E : barrière cinétique de nucléation (J)
e : facteur d'efficacité compris entre 0 et 1(-)
f : fugacité (-)
G : enthalpie libre (J).
h : constante de Planck (J.s)
H: enthalpie (J)
i: nombre de molécules formant le germe appelée aussi taille (-)
J: cinétique de nucléation primaire ($\text{m}^{-3}.\text{s}^{-1}$)
L: taille caractéristique du germe (m)
M: taille maximale que peut atteindre un cristal (-)
Nclas: nombre de classes granulométriques de mesure (-)
NPTS : nombre de points expérimentaux dans le suivi de concentration (-)
P : pression (Pa)
q : facteur permettant de prendre en compte l'augmentation de la barrière énergétique de nucléation lorsqu'un germe sous-critique acquiert un monomère
R : constante des gaz parfait ($\text{J}.\text{kg}^{-1}.\text{J}^{-1}$)
S : rapport de sursaturation (-)
Sh : nombre de Sherwood (-)
t : temps (s)
T : température absolue (K)
v : volume molaire du soluté ($\text{m}^3.\text{mol}^{-1}$)
z : facteur de Zeldovich (-)
 γ : facteur de forme surfacique (m^2)
 δ : distribution de Dirac.
 ΔG_c : enthalpie libre d'activation critique (J)

$\Delta\mu$: différence de potentiel chimique entre la solution sursaturée et la solution saturée (J)

ΔG : enthalpie libre de formation d'un germe (J)

$\delta W'$: travail réversible de création de surface (J)

ε : puissance dissipée par unité de masse de suspension (W.kg^{-1})

θ : angle de contact appelé aussi angle de mouillage (rad)

κ : indice avec $\kappa = \alpha$ pour le polymorphe α de l'acide L-Glutamique et $\kappa = \beta$ pour le polymorphe β de l'acide L-Glutamique (-)

ρ : masse volumique du solide (kg.m^{-3})

σ : énergie interfaciale germe-liquide (J.m^{-2})

ς : sursaturation relative ou degré de sursaturation (-)

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

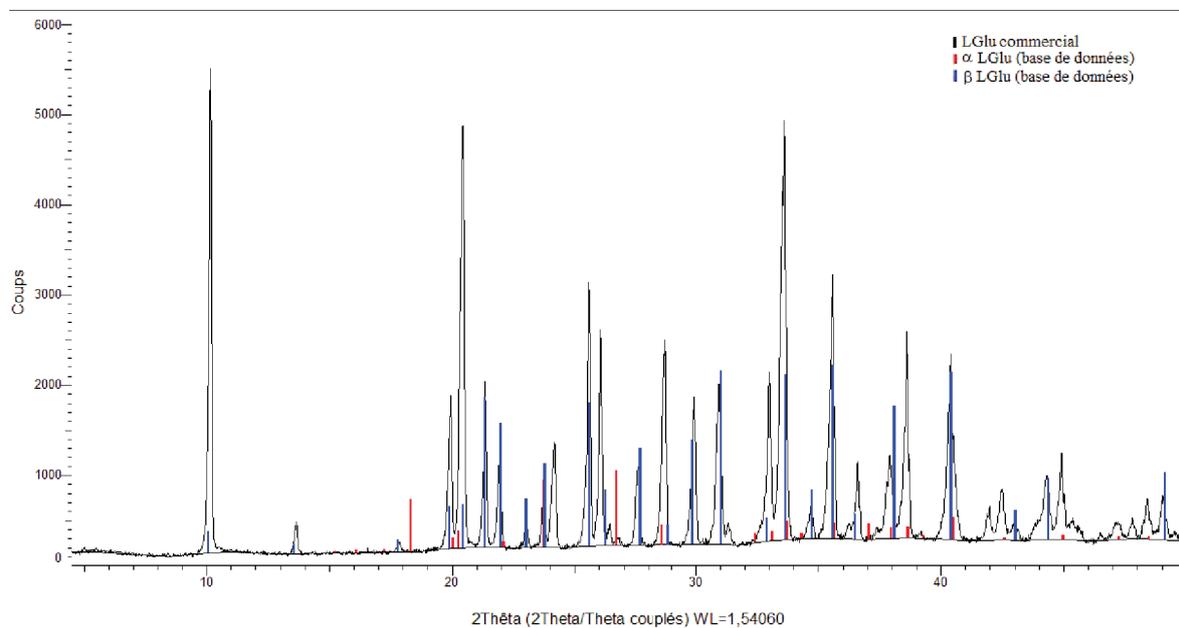
Φ : densité de flux réel ($\text{mol.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$)

Ψ : densité en nombre des cristaux dans le cristalliseur ($\text{m}^{-3}.\text{m}^{-1}$)

ANNEXES

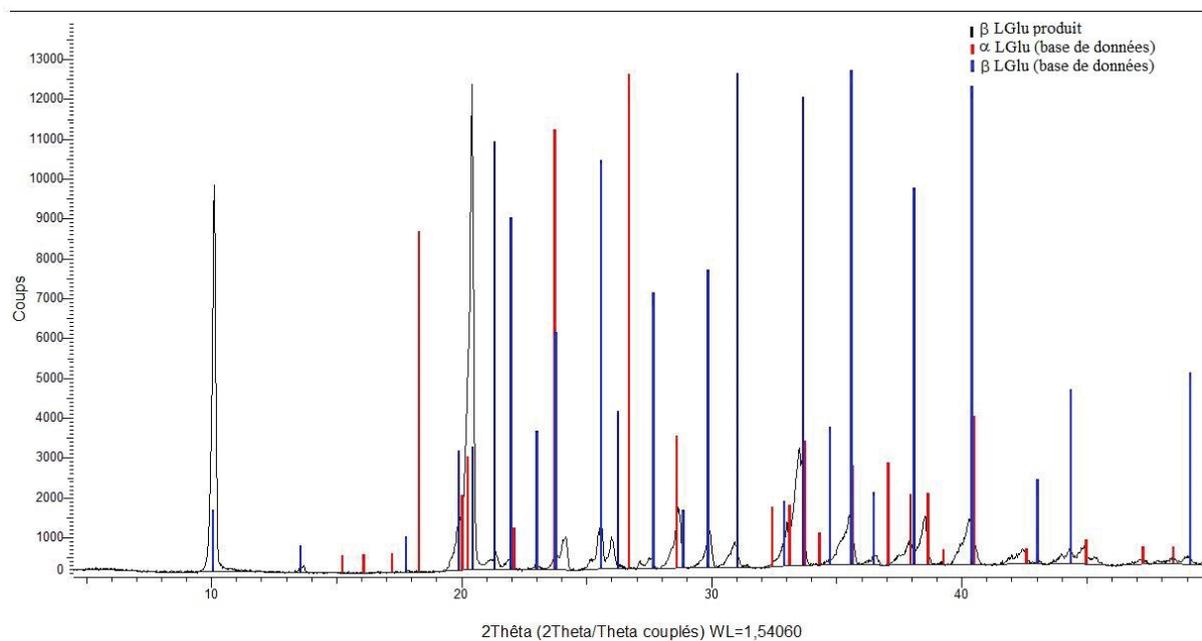
ANNEXE A :

Annexe A.1 : Diffractogramme DRX de l'acide L-Glutamique (LGlu) commercial en comparaison avec les diffractogramme de la base de données de α et de β

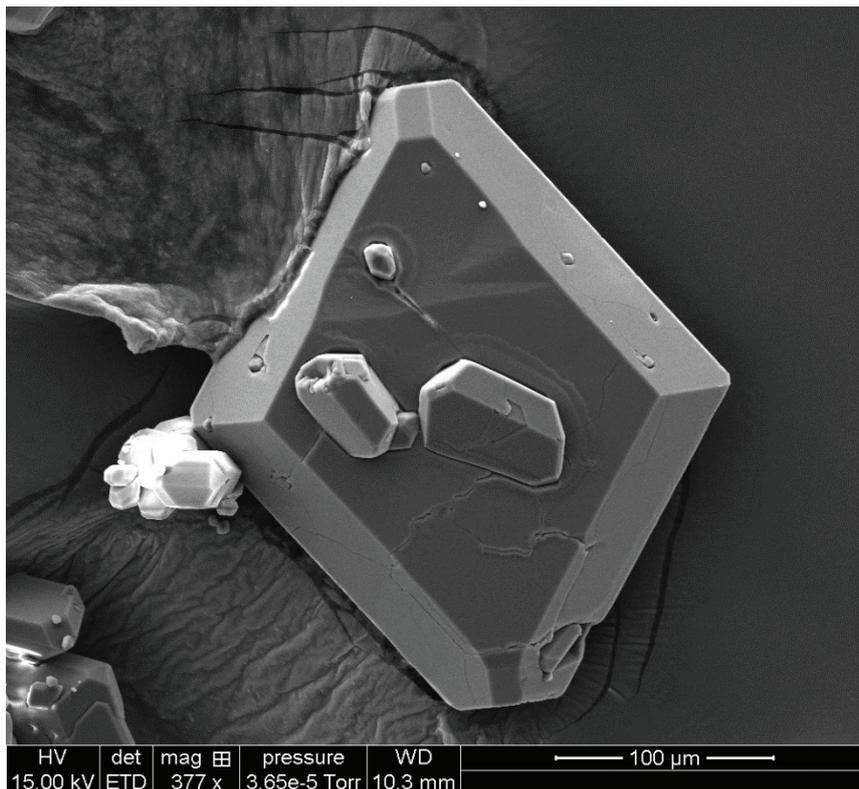
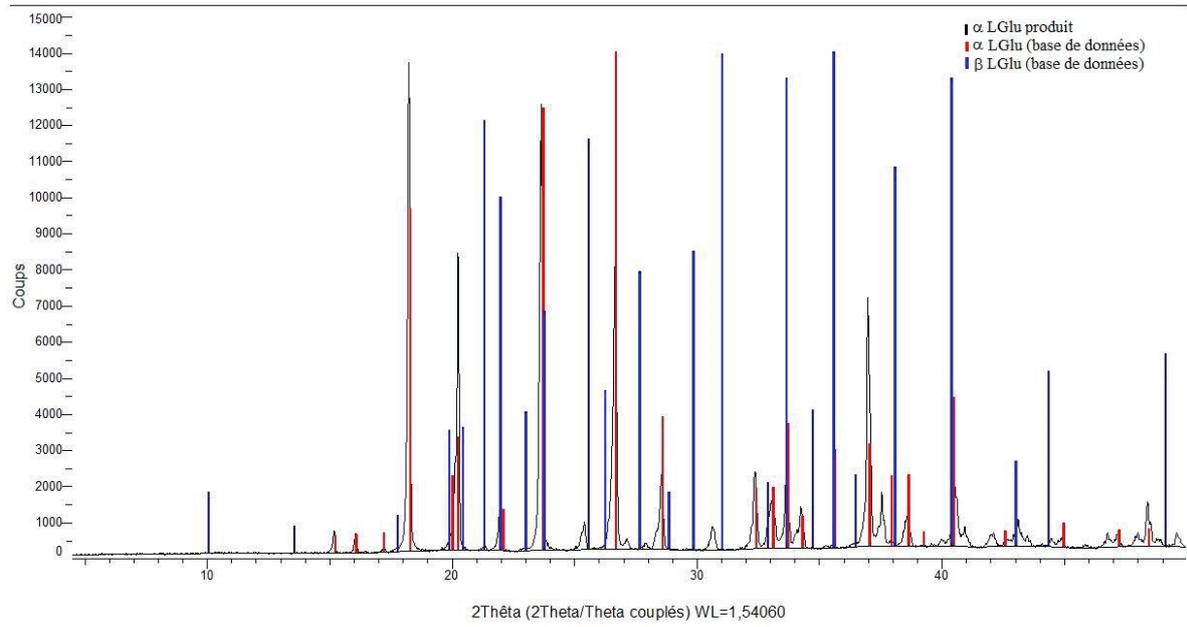


Annexe A.2 : Diffractogramme DRX et Images de la Microscopie Electronique à Balayage des polymorphes de l'acide L-Glutamique produits selon la procédure du paragraphe II.3.2 du chapitre 2

(a) la phase β



(b) la phase α



Annexe A.3 : Solubilité des formes α et β de l'acide L-Glutamique dans l'eau ultra-pure pour différentes températures.

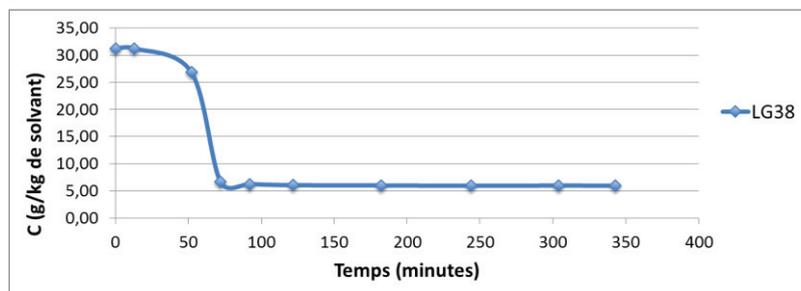
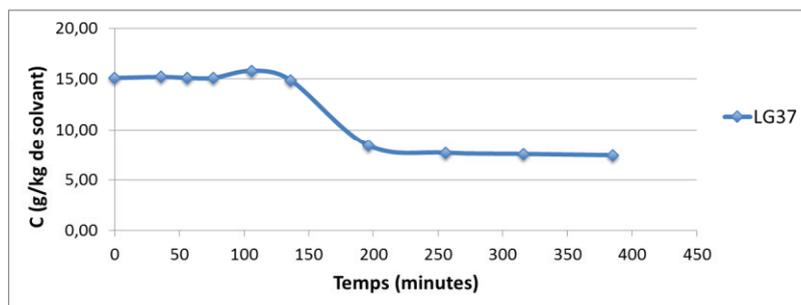
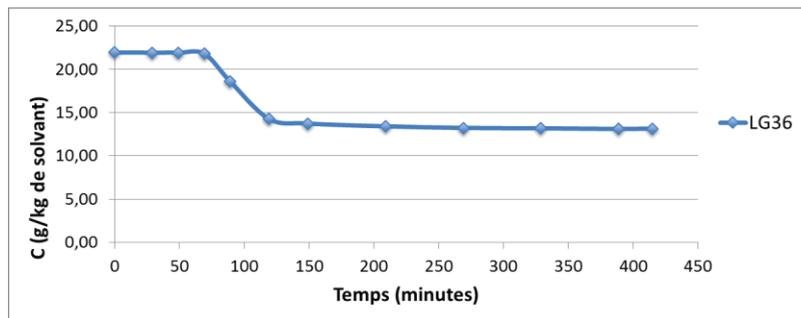
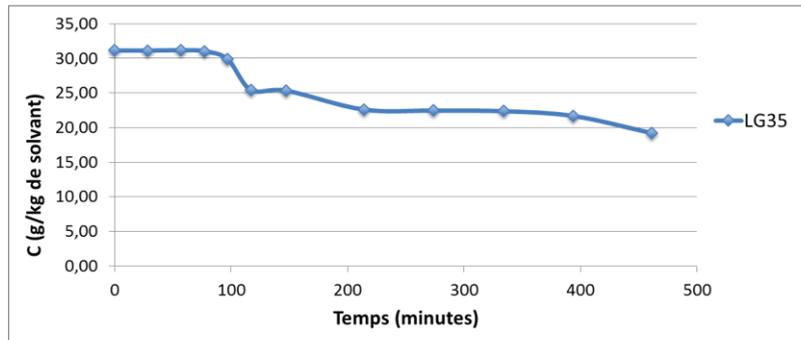
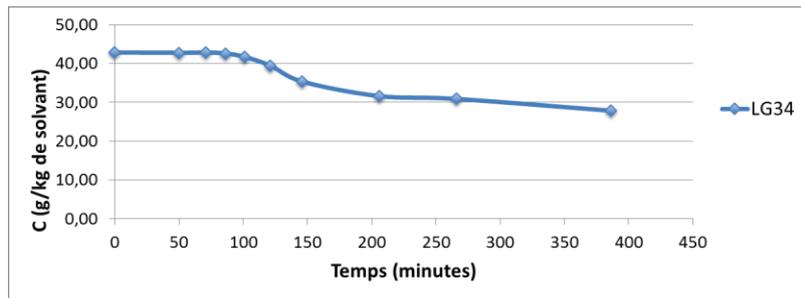
Températures (°C)	solubilité de la phase α (g/kg de solvant)
10,07	6,152
20,09	9,124
30,11	13,286
39,99	19,216
50,02	27,252
59,89	38,260
69,465	53,250

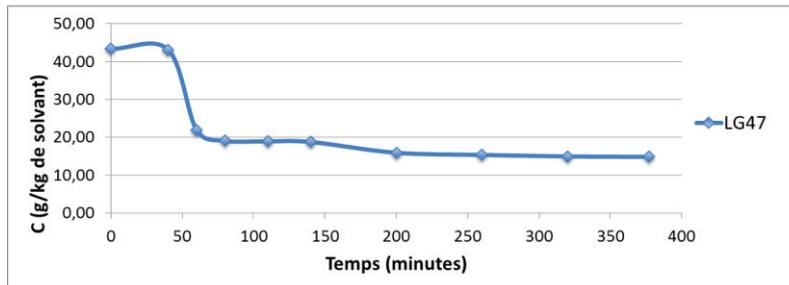
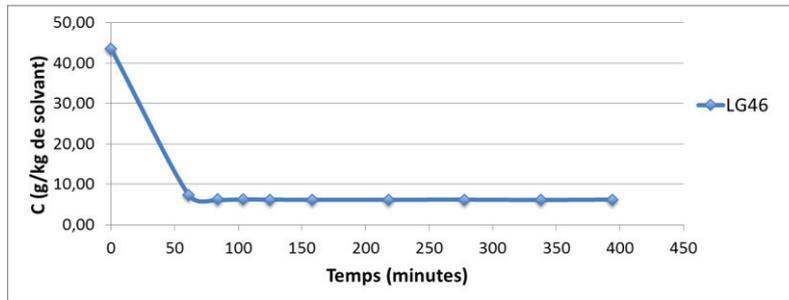
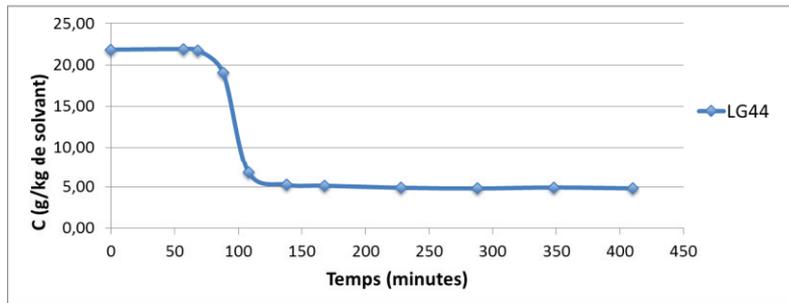
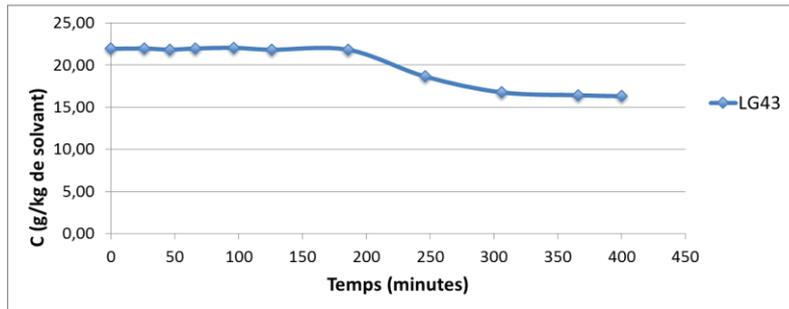
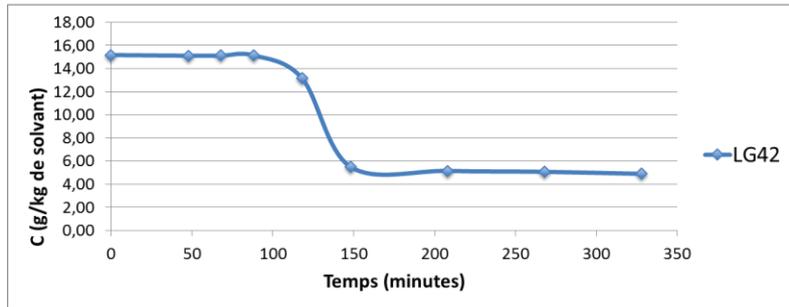
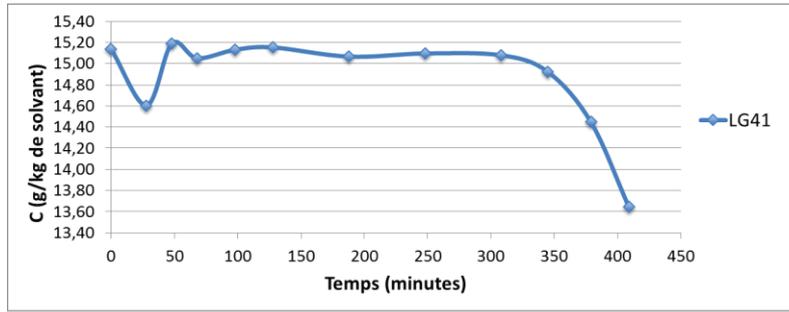
Températures (°C)	solubilité de la phase β (g/kg de solvant)
10,08	4,761
19,94	6,813
29,955	9,982
39,965	14,471
50,03	20,394
59,78	29,157
69,465	40,409

Annexe A.4 : Températures de nucléation des différentes expériences en cuve agitée

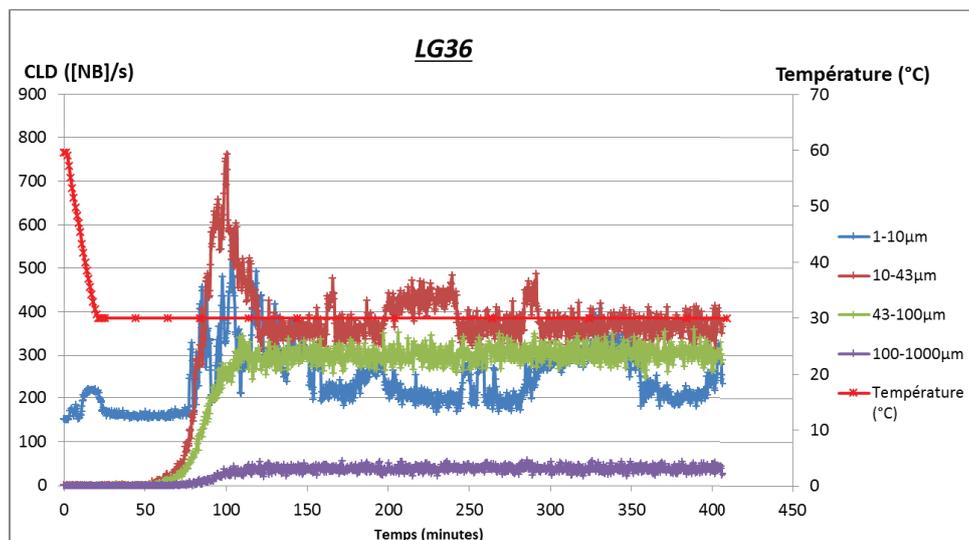
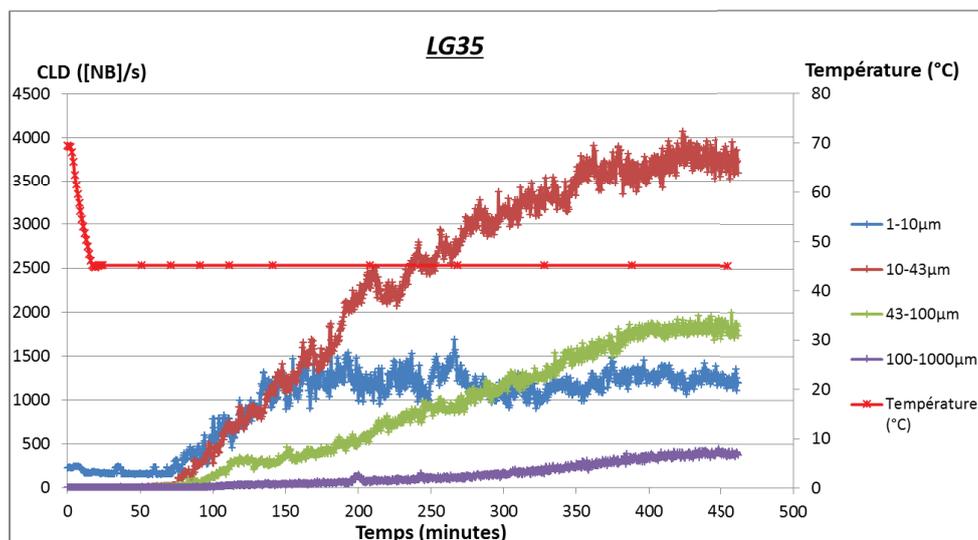
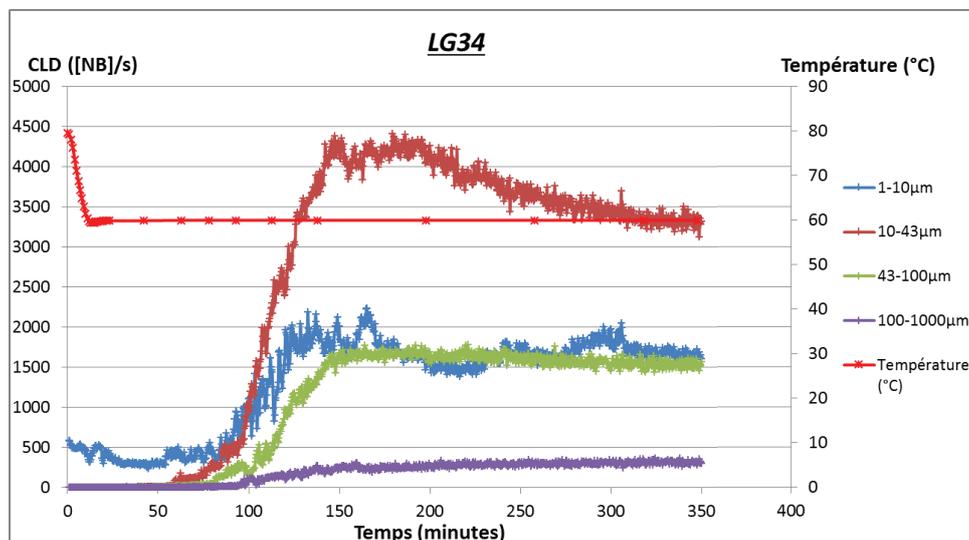
N° des essais	Température de nucléation (°C)
LG34	60
LG35	45
LG36	30
LG37	15
LG38	22
LG41	25
LG42	5
LG43	35
LG44	5
LG46	40
LG47	40

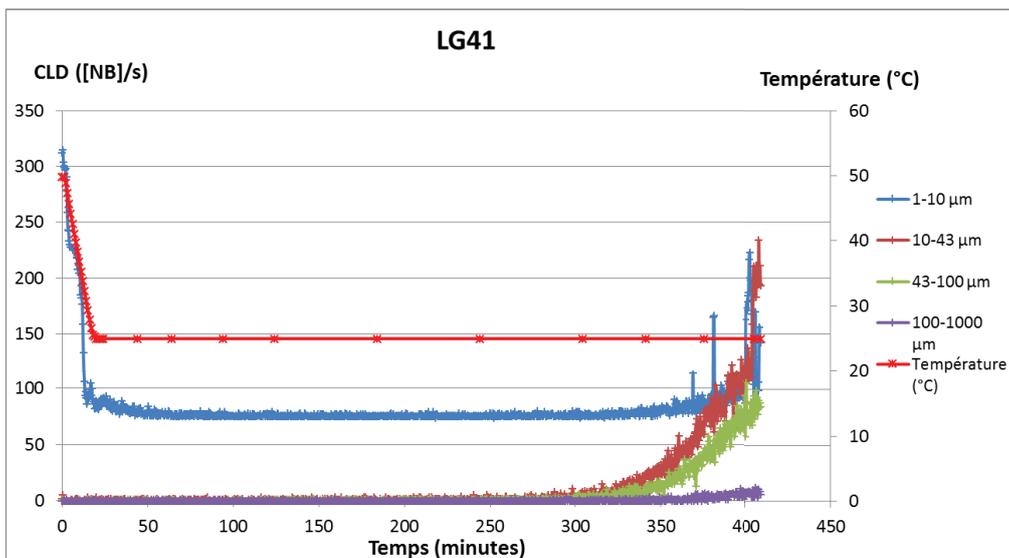
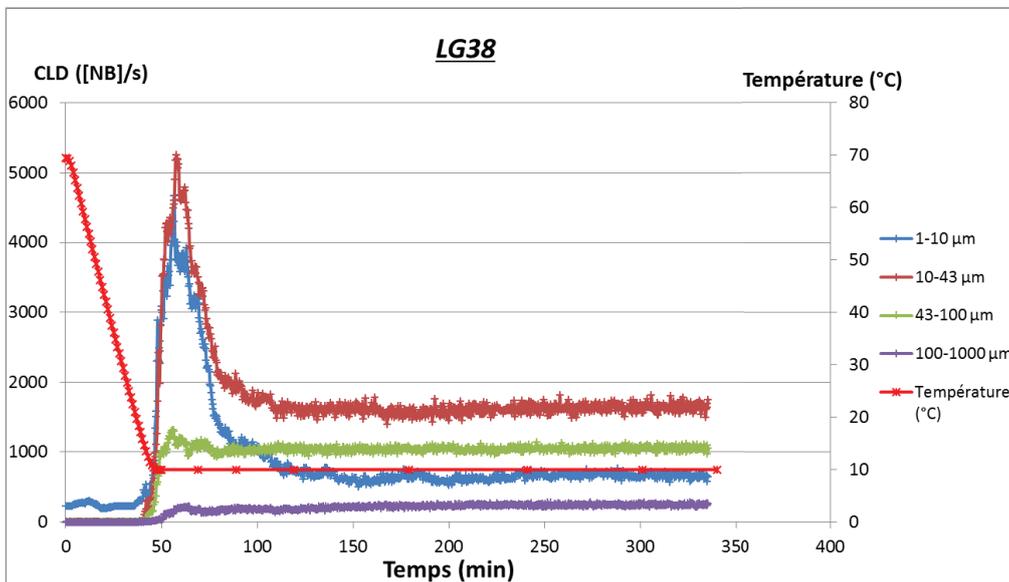
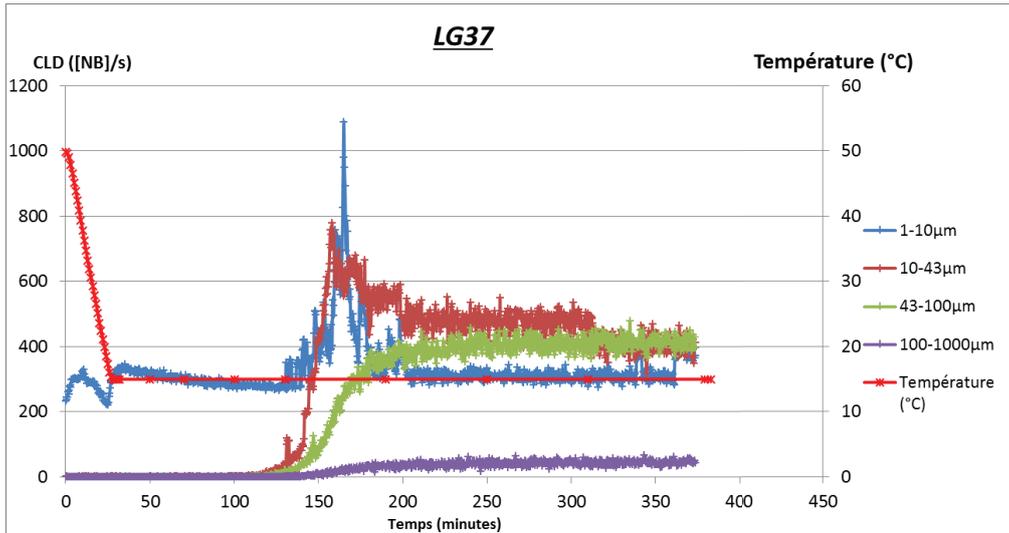
Annexe A.5 Suivis de concentration

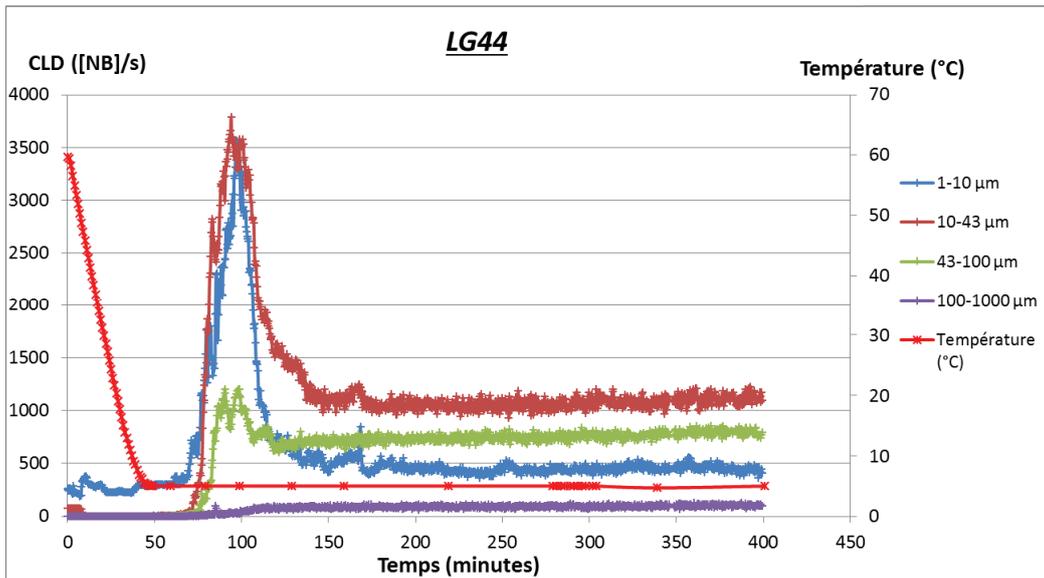
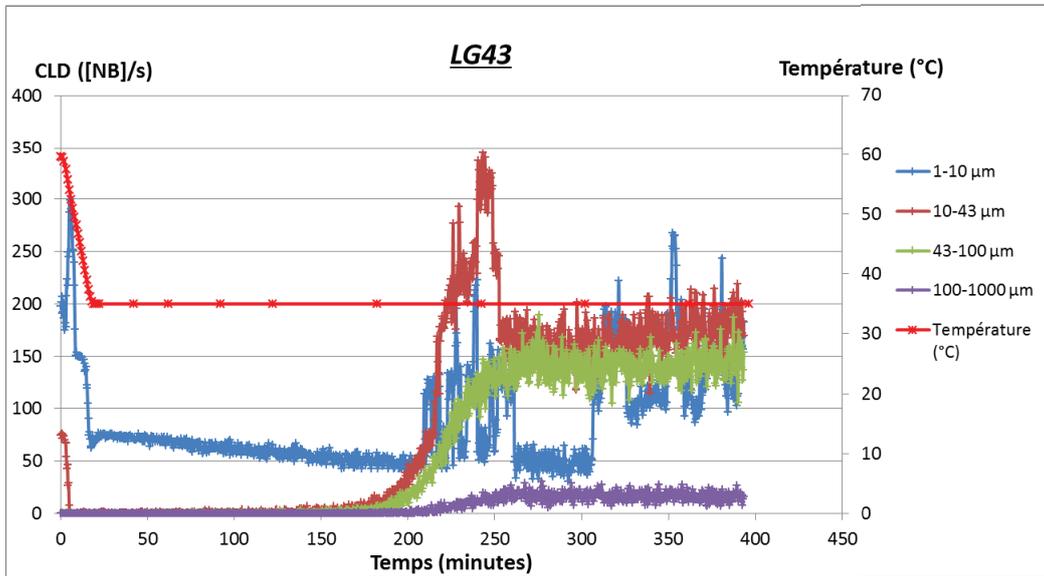
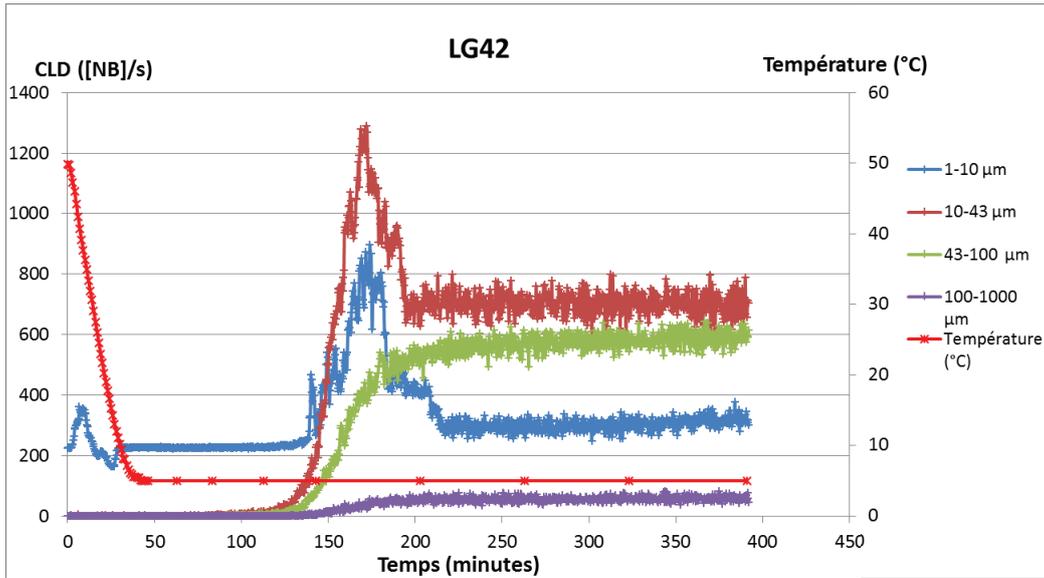


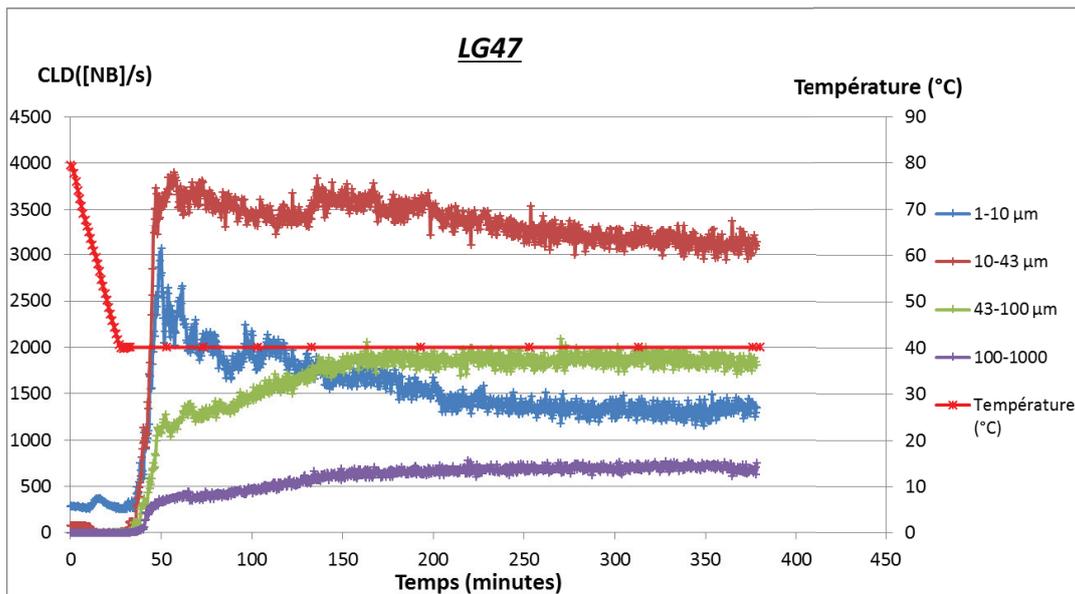
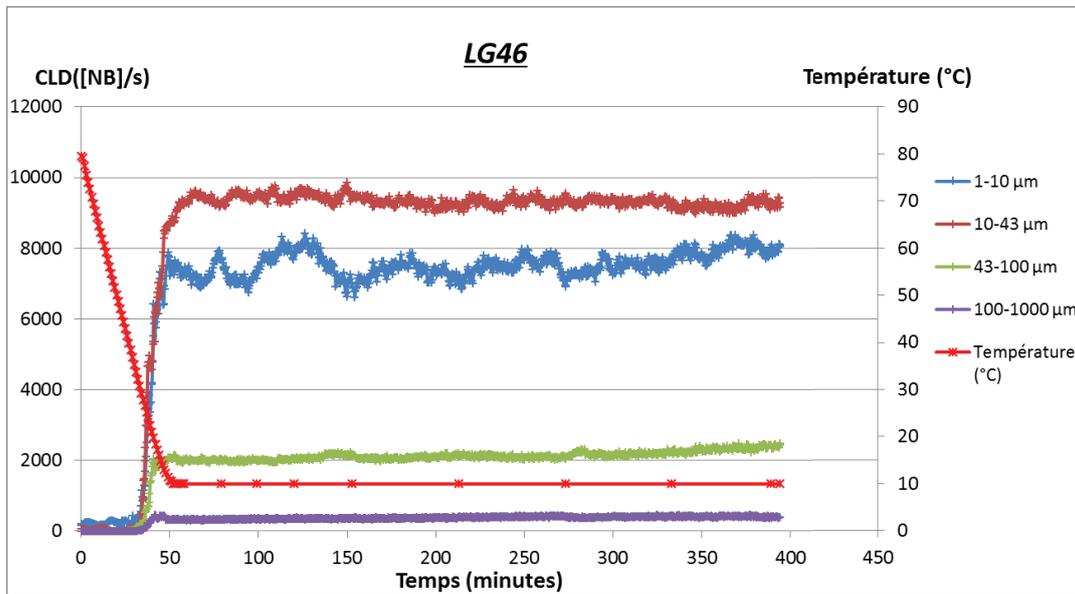


Annexe A.6 : Suivi de température et évolution du nombre de longueurs de corde (CLD) donné par la FBRM









Annexe A.7 : Images *in situ* des phases polymorphes

Figure A.7-1 : Images des cristaux pour l'expérience LG34 aux instants : (1) $t = 50$ min, (2) $t = 70$ min (3), $t = 80$ min, (4) $t = 110$ min, (5) $t = 130$ min, (6) $t = 345$ min.
 t_0 = Début du refroidissement

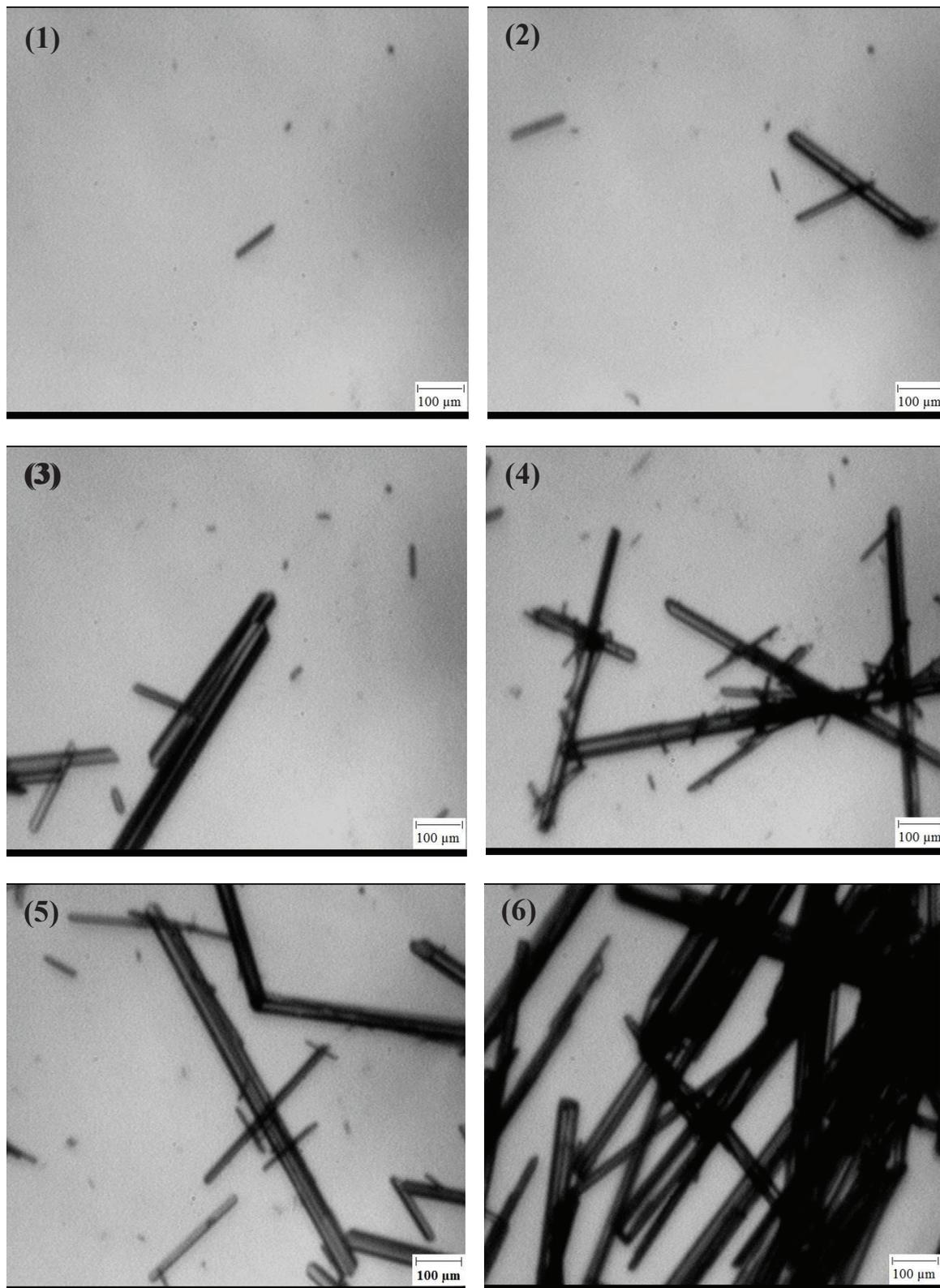


Figure A.7-2 : Images des cristaux pour l'expérience LG35 aux instants : (1) $t=60\text{min}$, (2) $t=75\text{min}$ (3), $t=110\text{min}$, (4) $t=140\text{min}$, (5) $t=325\text{min}$, (6) $t=455\text{min}$.
 t_0 = Début du refroidissement

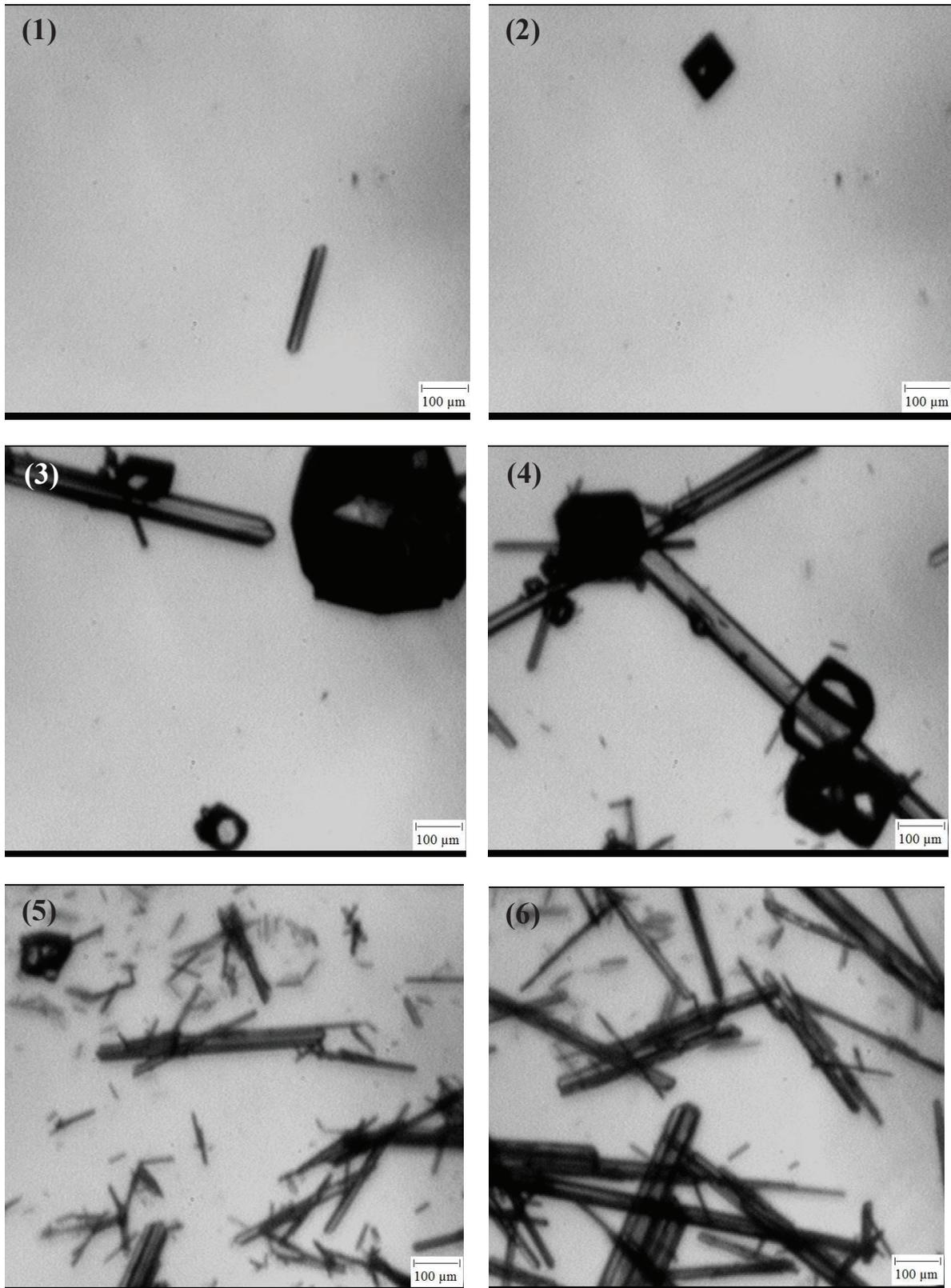


Figure A.7-3 : Images des cristaux pour l'expérience LG36 aux instants : (1) $t=65\text{min}$, (2) $t=85\text{min}$
(3), $t=145\text{min}$, (4) $t=200\text{min}$, (5) $t=265\text{ min}$, (6) $t=410\text{min}$.
 t_0 = Début du refroidissement

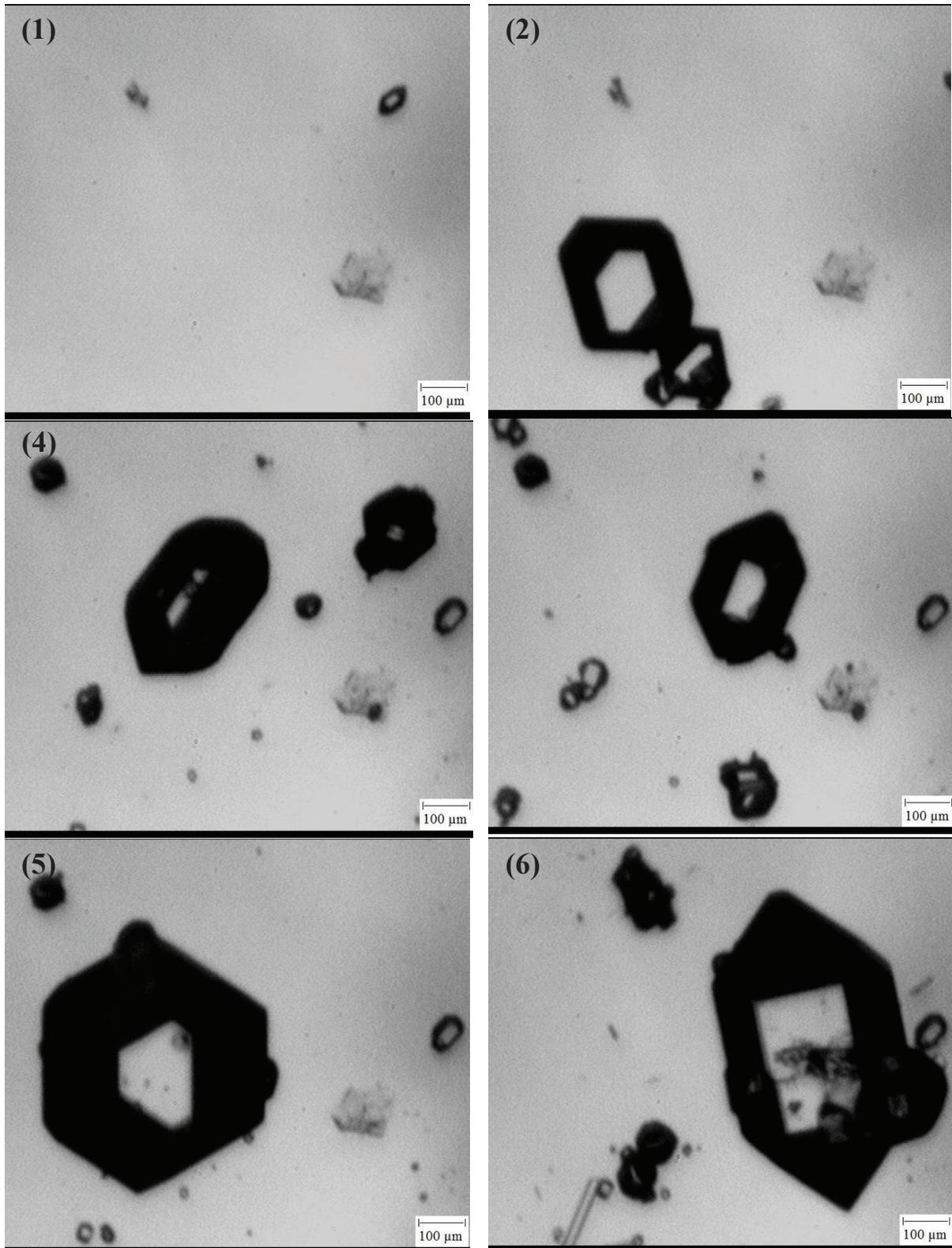


Figure A.7-4 : Images des cristaux pour l'expérience LG37 aux instants : (1) $t=110\text{min}$, (2) $t=130\text{min}$ (3), $t=190\text{min}$, (4) $t=250\text{min}$, (5) $t=310\text{min}$, (6) $t=370\text{min}$.
 t_0 = Début du refroidissement

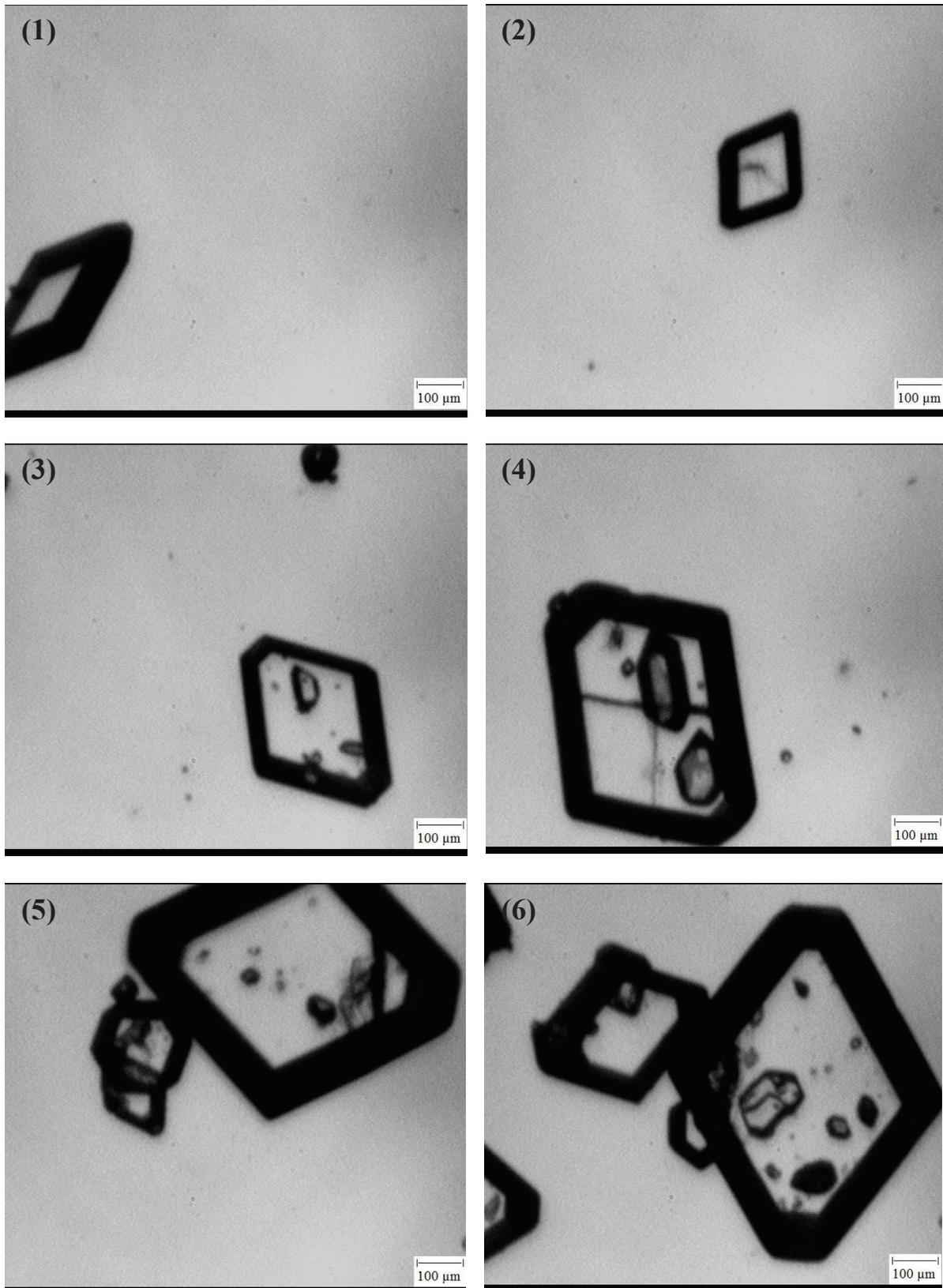


Figure A.7-5 : Images des cristaux pour l'expérience LG38 aux instants : (1) $t=30\text{min}$, (2) $t=50\text{min}$ (3), $t=55\text{min}$, (4) $t=70\text{min}$, (5) $t=120\text{min}$, (6) $t=300\text{min}$.
 t_0 = Début du refroidissement

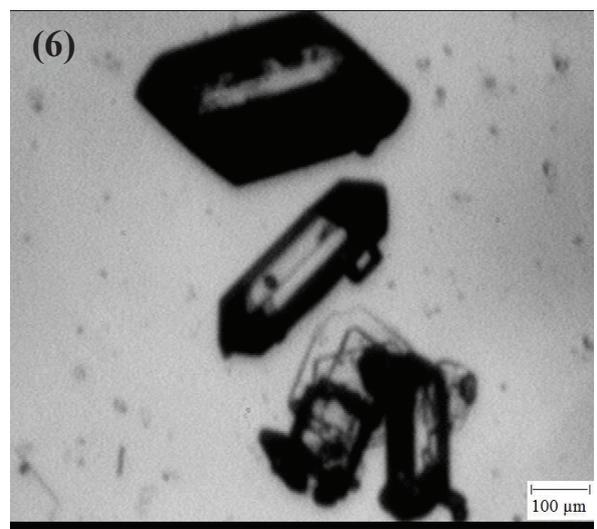
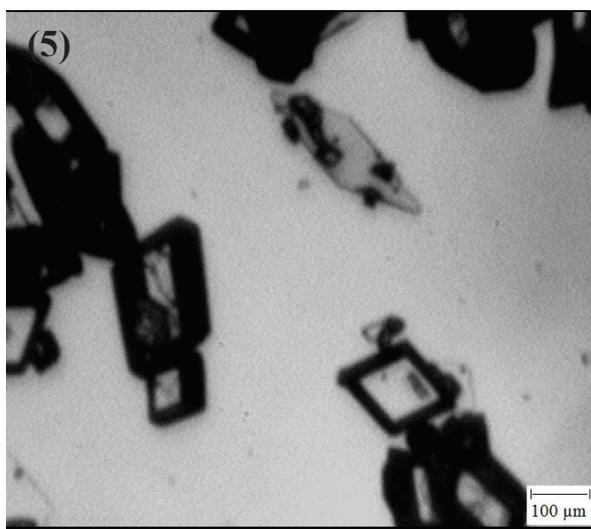
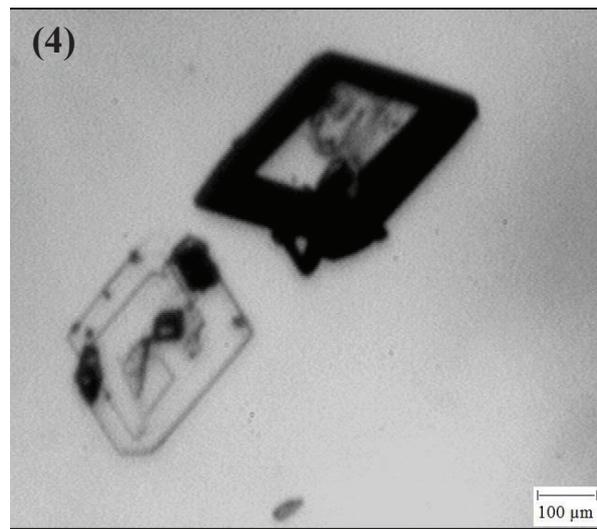
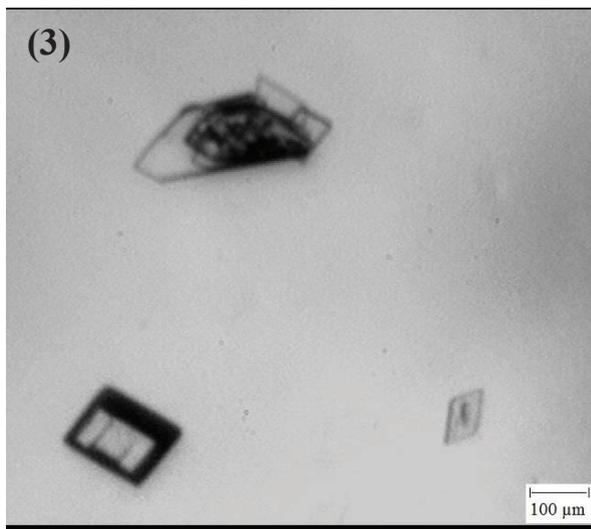
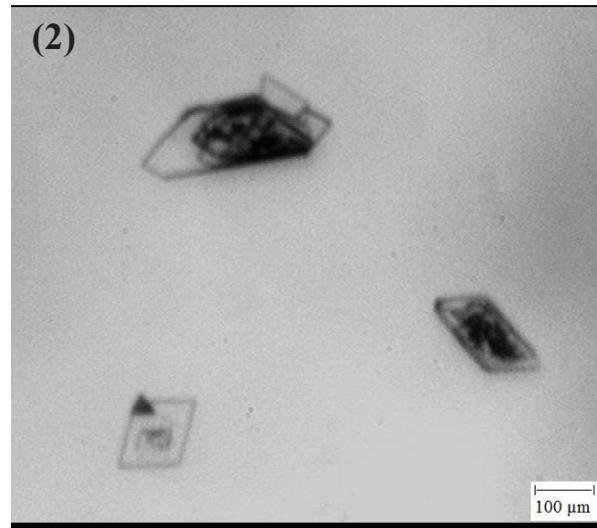
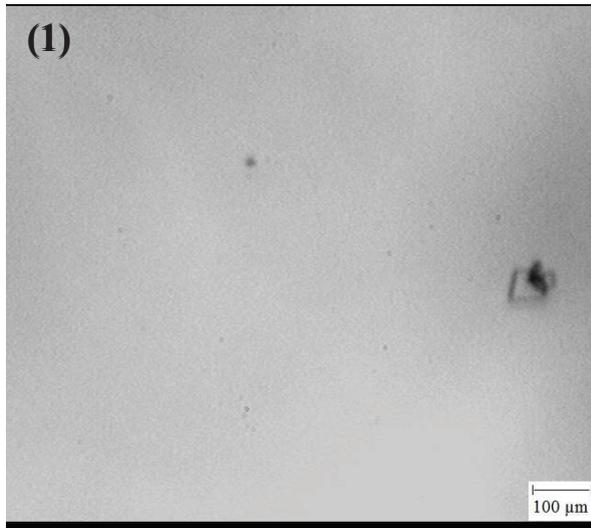


Figure A.7-6 : Images des cristaux pour l'expérience LG41 aux instants : (1) $t=265\text{min}$, (2) $t=340\text{min}$ (3), $t=345\text{min}$, (4) $t=390\text{min}$, (5) $t=400\text{min}$, (6) $t=405\text{min}$.
 t_0 = Début du refroidissement

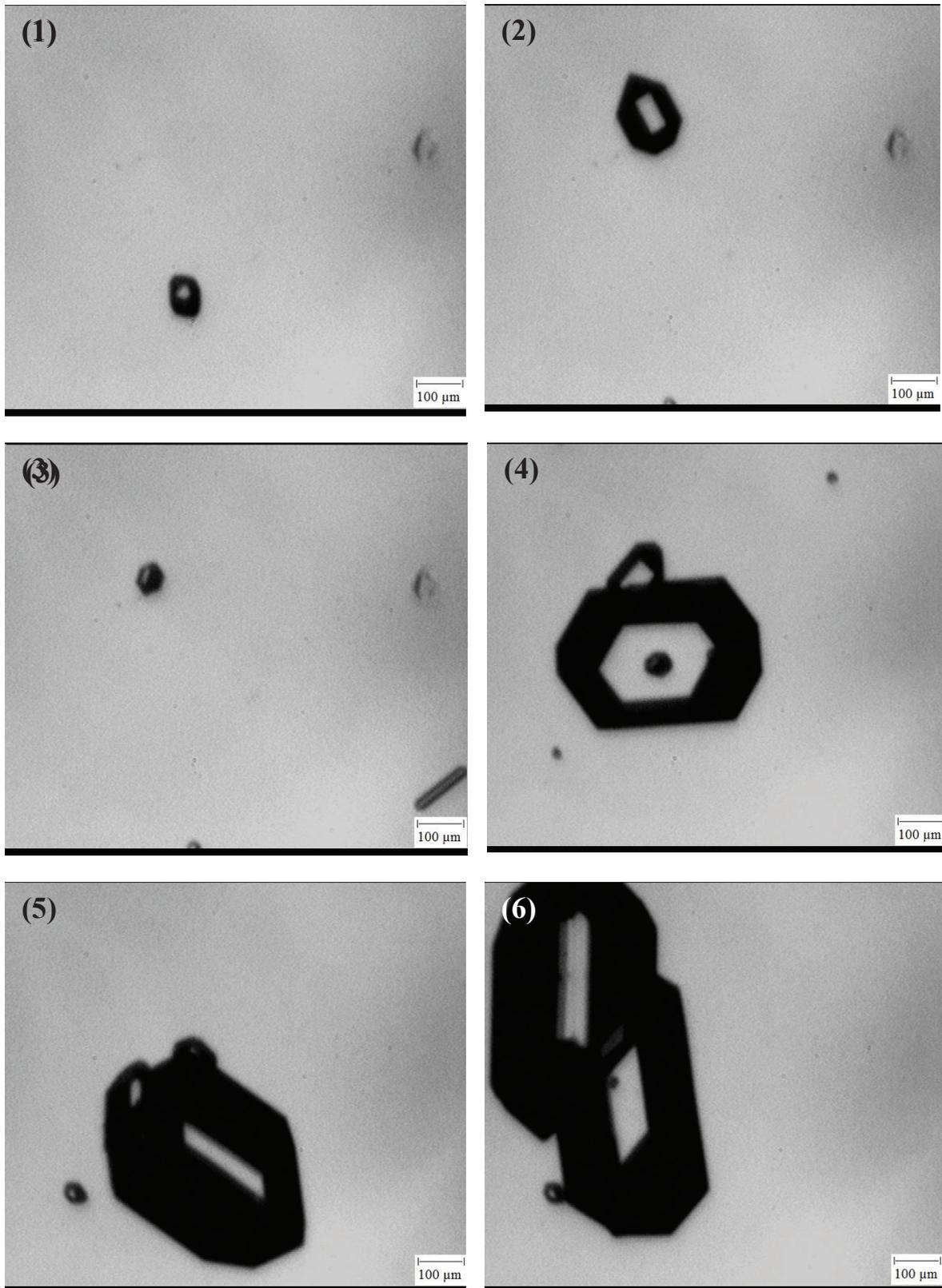


Figure A.7-7 : Images des cristaux pour l'expérience LG42 aux l'instant : (1) $t=105\text{min}$, (2) $t=130\text{min}$ (3), $t=145\text{min}$, (4) $t=150\text{min}$, (5) $t=320\text{min}$, (6) $t=380\text{min}$.
 t_0 = Début du refroidissement

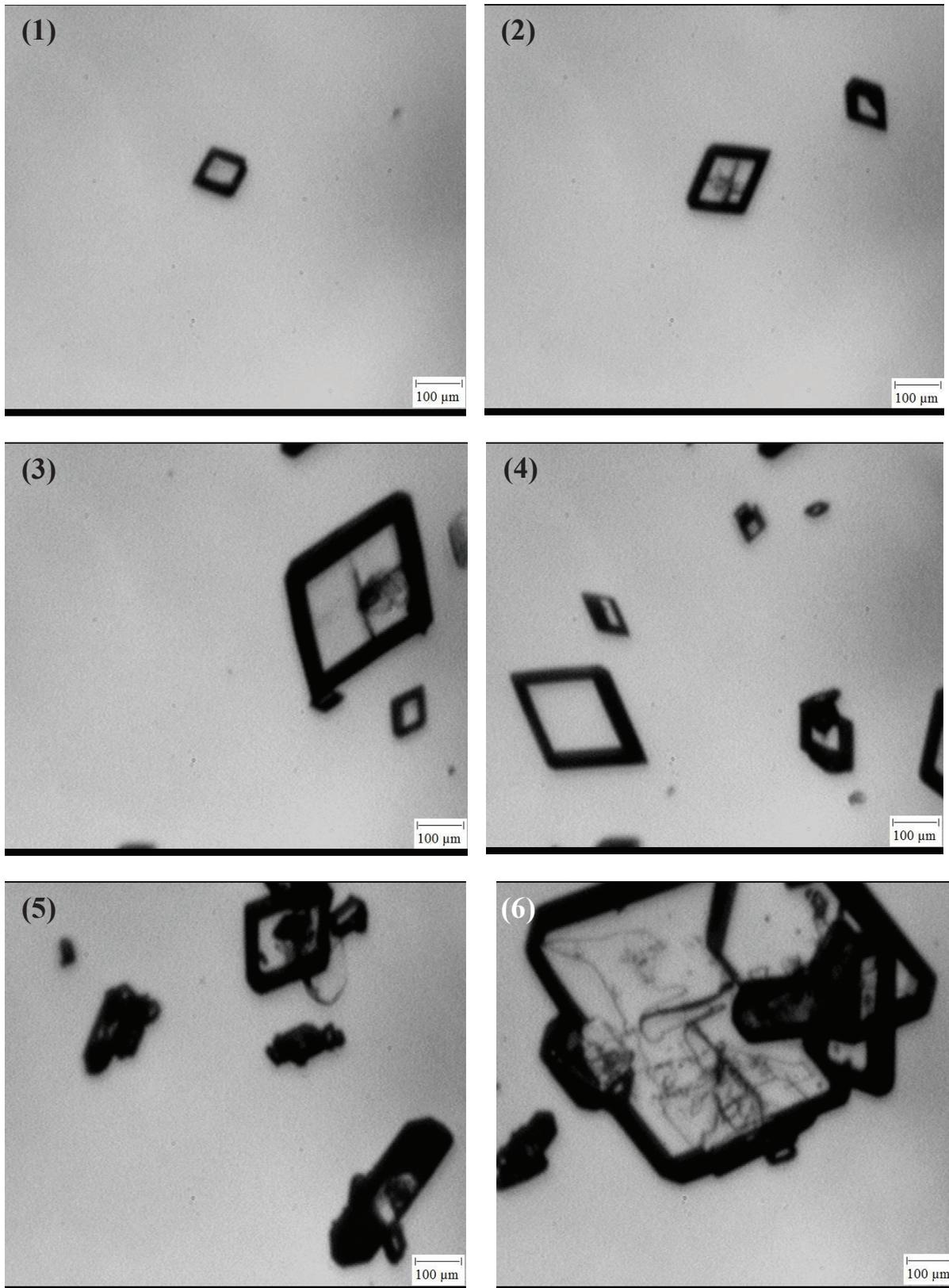


Figure A.7-8 : Images des cristaux pour l'expérience LG43 aux instants : (1) $t=135\text{min}$, (2) $t=180\text{min}$ (3), $t=225\text{min}$, (4) $t=300\text{min}$, (5) $t=360\text{min}$, (6) $t=390\text{min}$.
 t_0 = Début du refroidissement

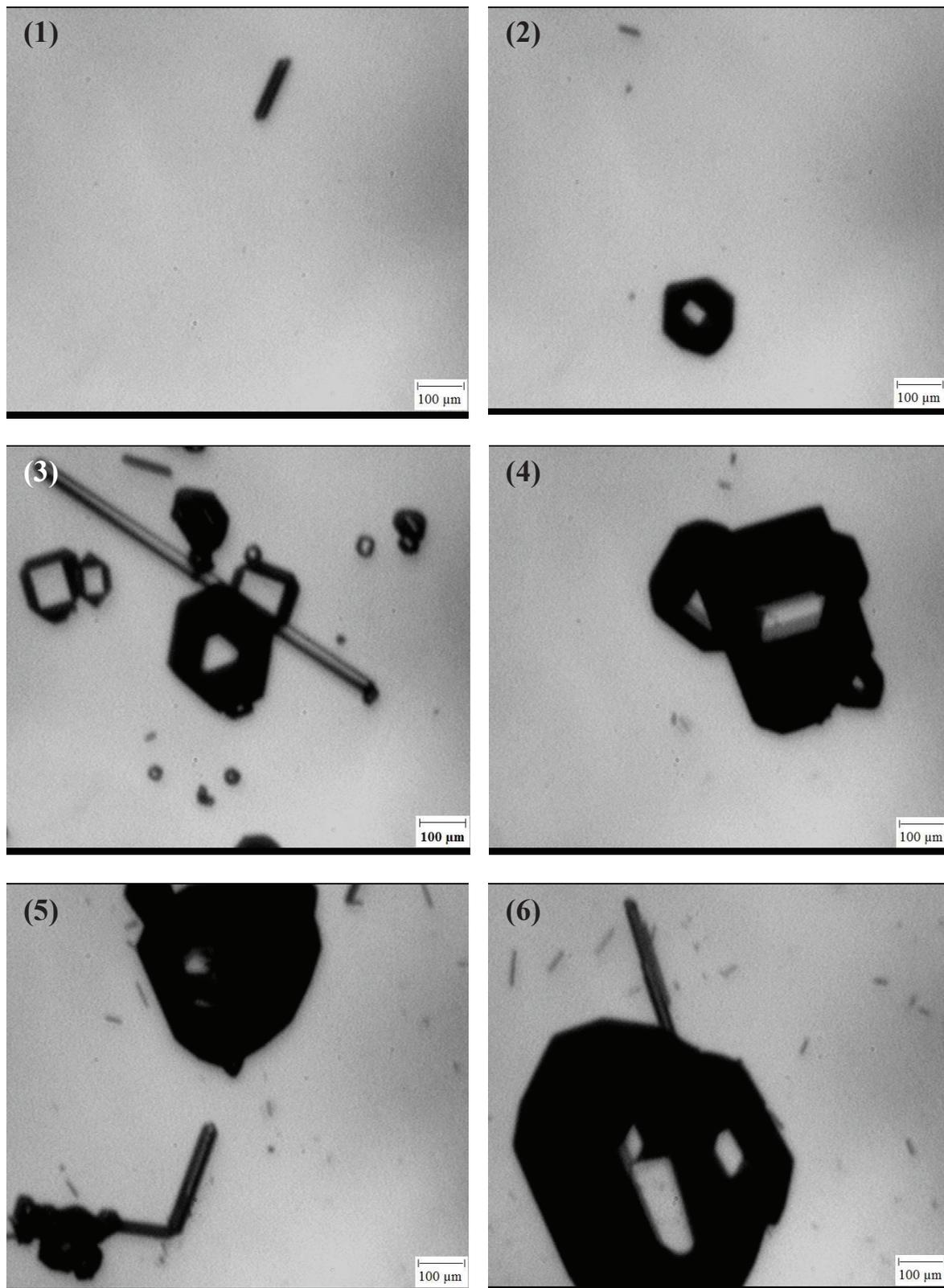


Figure A.7-9 : Images des cristaux pour l'expérience LG44 aux instants : (1) $t=75\text{min}$, (2) $t=130\text{min}$ (3), $t=160\text{min}$, (4) $t=280\text{min}$, (5) $t=340\text{min}$, (6) $t=400\text{min}$.
 t_0 = Début du refroidissement

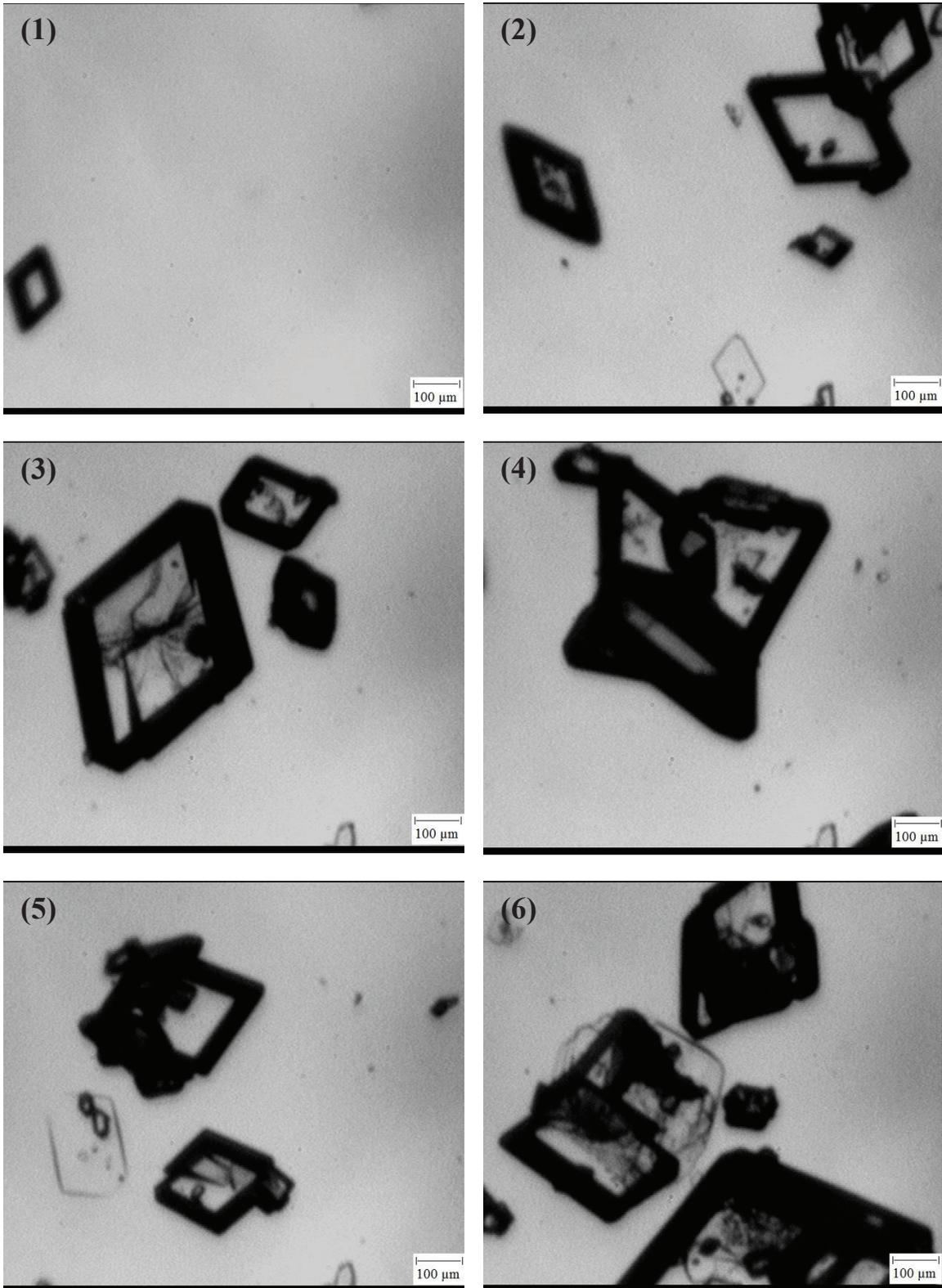


Figure A.7-10 : Images des cristaux pour l'expérience LG46 aux l'instant : (1) $t=30\text{min}$, (2) $t=40\text{min}$ (3), $t=45\text{min}$, (4) $t=70\text{min}$, (5) $t=100\text{min}$, (6) $t=390\text{min}$.
 t_0 = Début du refroidissement

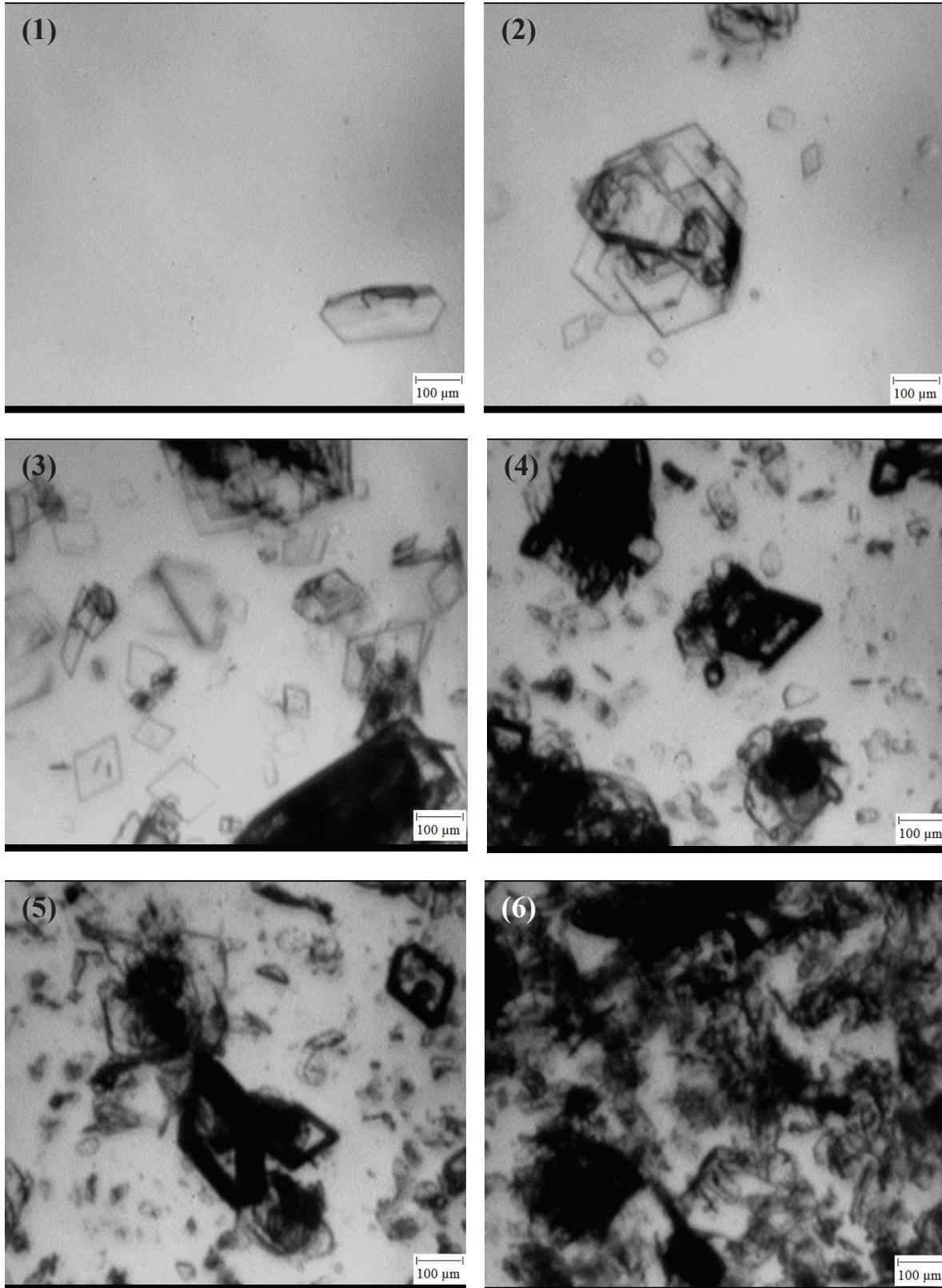
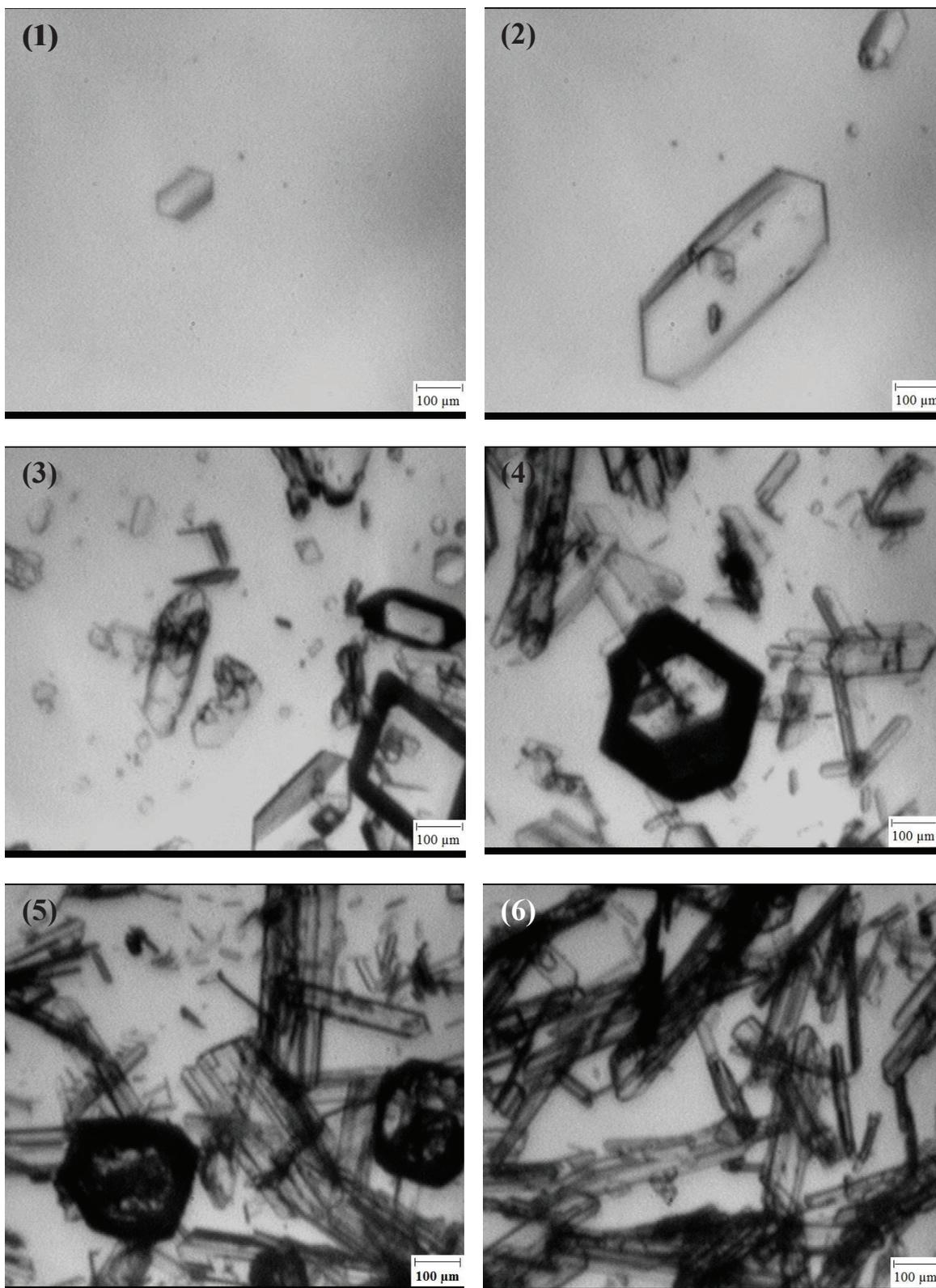


Figure A.7-11 : Images des cristaux pour l'expérience LG47 aux l'instant : (1) $t=30\text{min}$, (2) $t=40\text{min}$
(3), $t=50\text{min}$, (4) $t=75\text{min}$, (5) $t=105\text{min}$, (6) $t=370\text{min}$.
 t_0 = Début du refroidissement



ANNEXE B

Annexe B.1 : Classes granulométriques de mesure pour l'acide adipique

Numéro de la classe	Limite inférieure (µm)	Limite supérieure (µm)	Largeur de la classe (µm)	Moyenne (µm)
1	0	1	1	0,5
2	1	10	9	5,5
3	10	15,63	5,63	12,81
4	15,63	19,69	4,06	17,66
5	19,69	24,8	5,11	22,24
6	24,8	31,25	6,45	28,02
7	31,25	39,37	8,12	35,31
8	39,37	49,61	10,24	44,49
9	49,61	62,5	12,89	56,05
10	62,5	78,75	16,25	70,62
11	78,75	99,21	20,46	88,98
12	99,21	125	25,79	112,10
13	125	157,49	32,49	141,24
14	157,49	198,42	40,93	177,95
15	198,42	249,99	51,57	224,20
16	249,99	314,97	64,98	282,48
17	314,97	396,84	81,87	355,90
18	396,84	499,99	103,15	448,41
19	499,99	629,95	129,96	564,97

Annexe B.2 : Classes granulométriques de mesure MALVERN pour l'acide L-Glutamique

Numéro de la classe	Limite inférieure (µm)	Limite supérieure (µm)	Largeur de la classe (µm)	Moyenne (µm)
1	0,01	10	10	5,00
2	10	13,4	3,4	11,7
3	13,4	18	4,6	15,7
4	18	24,1	6,1	21,05
5	24,1	32,3	8,2	28,2
6	32,3	43,3	11	37,8
7	43,3	58	14,7	50,65
8	58	77,7	19,7	67,85
9	77,7	104	26,3	90,85
10	104	140	36	122
11	140	187	47	163,5
12	187	251	64	219
13	251	336	85	293,5
14	336	450	114	393
15	450	604	154	527
16	604	809	205	706,5

ANNEXE C

Annexe C.1: Démonstration de l'équation 4.34

L'équation 4.34 donne le nombre de sites de nucléation sur la surface d'un germe. Selon l'hypothèse de forme du chapitre 4 (cf. Figure 4.4), ce nombre peut être divisé en trois termes :

- (i) Nombre de monomères à l'intérieur des faces :

$$N_s^1 = 2 \left(\frac{a}{a_0} - 1 \right) \left(\frac{b}{b_0} - 1 \right) + 2 \left(\frac{b}{b_0} - 1 \right) \left(\frac{c}{c_0} - 1 \right) + 2 \left(\frac{a}{a_0} - 1 \right) \left(\frac{c}{c_0} - 1 \right)$$

On a $L=b$ selon l'équation 4.30, donc :

$$N_s^1 = 6 \left(\frac{L}{b_0} - 1 \right)^2$$

- (ii) Nombre de monomères sur les sommets :

$$N_s^2 = 8$$

- (iii) Nombre de monomères sur les arêtes sans tenir compte des sommets :

$$N_s^3 = 12 \left(\frac{r}{b_0} - 1 \right)$$

A partir de (i), (ii) et (iii), on déduit le nombre de sites de nucléation sur la surface du germe :

$$N_s = N_s^1 + N_s^2 + N_s^3 = 6 \left(\frac{r}{b_0} \right)^2 + 2$$

Annexe C.2 : Démonstration de l'équation 4.50

$$\vartheta^\kappa(i) = \frac{dL}{dt} = \frac{dL}{di} * \frac{di}{dt}$$

Or

$$\frac{di}{dt} = A_i^\kappa - D_{i+1}^\kappa = A_i^\kappa \left[1 - \frac{F_i^{\kappa,0}}{F_{i+1}^{\kappa,0}} \right]$$

Selon l'équation (4.17)

$$\frac{F_i^{\kappa,0}}{F_{i+1}^{\kappa,0}} = \exp\left(\frac{W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa}{k_B T}\right)$$

Ainsi

$$\frac{di}{dt} = A_i^\kappa \left[1 - \exp\left(\frac{W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa}{k_B T}\right) \right]$$

Et selon l'équation (4.31)

$$L^\kappa = \varphi^\kappa i^{1/3} \text{ avec } \varphi^\kappa = \left(\frac{m_1}{v_0^\kappa \rho^\kappa}\right)^{\frac{1}{3}} b_0^\kappa$$

Ainsi

$$\frac{dL}{di} = \frac{1}{3} \varphi^\kappa i^{-2/3}$$

Il est alors possible de déduire que

$$\vartheta^\kappa(i) = \left(\frac{1}{3} \varphi^\kappa i^{-2/3}\right) * A_i^\kappa \left[1 - \exp\left(\frac{W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa}{k_B T}\right) \right]$$

Or, selon l'équation (4.11)

$$A_i^\kappa = X_n^\kappa N_s^\kappa \left(\frac{k_B T}{h}\right) \exp\left(-\frac{E^\kappa}{k_B T}\right) \exp\left(-\frac{q^\kappa (W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa)}{k_B T}\right)$$

Et selon l'équation (4.34)

$$N_s^\kappa \approx 6 * \left(\frac{L^\kappa}{b_0^\kappa}\right)^2 = 6 * \left(\frac{\varphi^\kappa}{b_0^\kappa}\right)^2 i^{2/3}$$

D'où

$$\begin{aligned} \vartheta^\kappa(i) &= \left(\frac{1}{3} \varphi^\kappa i^{-2/3}\right) * \left(6 X_n^\kappa \left(\frac{\varphi^\kappa}{b_0^\kappa}\right)^2 i^{2/3} \left(\frac{k_B T}{h}\right) \exp\left(-\frac{E^\kappa}{k_B T}\right) \exp\left(-\frac{q^\kappa (W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa)}{k_B T}\right)\right) \\ &* \left[1 - \exp\left(\frac{W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa}{k_B T}\right) \right] \end{aligned}$$

⇔

$$\vartheta^\kappa(i) = 2 * \left(X_n^\kappa \frac{(\varphi^\kappa)^3}{(b_0^\kappa)^2} \left(\frac{k_B T}{h} \right) \exp\left(-\frac{E^\kappa}{k_B T}\right) \exp\left(-\frac{q^\kappa(W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa)}{k_B T}\right) \right) \\ * \left[1 - \exp\left(\frac{W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa}{k_B T}\right) \right]$$

⇔

$$\vartheta^\kappa(i) = 2 * \left(X_n^\kappa \left(\frac{m_1 b_0^\kappa}{v_0^\kappa * \rho^\kappa} \right) \left(\frac{k_B T}{h} \right) \exp\left(-\frac{E^\kappa}{k_B T}\right) \exp\left(-\frac{q^\kappa(W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa)}{k_B T}\right) \right) \\ * \left[1 - \exp\left(\frac{W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa}{k_B T}\right) \right]$$

Or, selon l'équation (4.13)

$$W_i^\kappa = -i * \Delta\mu^\kappa + \gamma^\kappa i^{\frac{2}{3}} \sigma^\kappa$$

Ainsi

$$W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa = -\Delta\mu^\kappa + \gamma^\kappa \sigma^\kappa ((i+1)^{2/3} - i^{2/3})$$

Vu que

$$\lim_{i \rightarrow \infty} [(i+1)^{2/3} - i^{2/3}] = 0$$

Alors

$$\lim_{i \rightarrow \infty} [W_{i+1}^\kappa - W_i^\kappa] = 0$$

Aussi selon l'équation (4.12)

$$\lim_{i \rightarrow \infty} q^\kappa = 0$$

Ainsi, on peut déduire que :

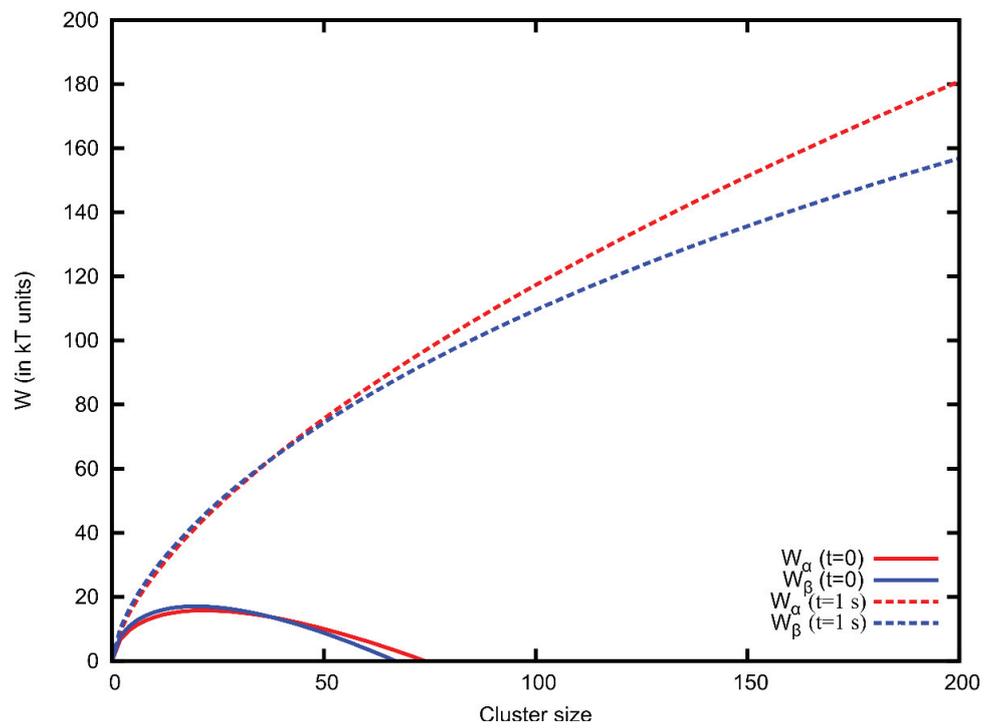
$$\lim_{i \rightarrow \infty} \vartheta^\kappa(i) = 2 * \left(X_n^\kappa \left(\frac{m_1 b_0^\kappa}{v_0^\kappa * \rho^\kappa} \right) \left(\frac{k_B T}{h} \right) \exp\left(-\frac{E^\kappa}{k_B T}\right) \right) * \left[1 - \exp\left(-\frac{\Delta\mu^\kappa}{k_B T}\right) \right]$$

⇔

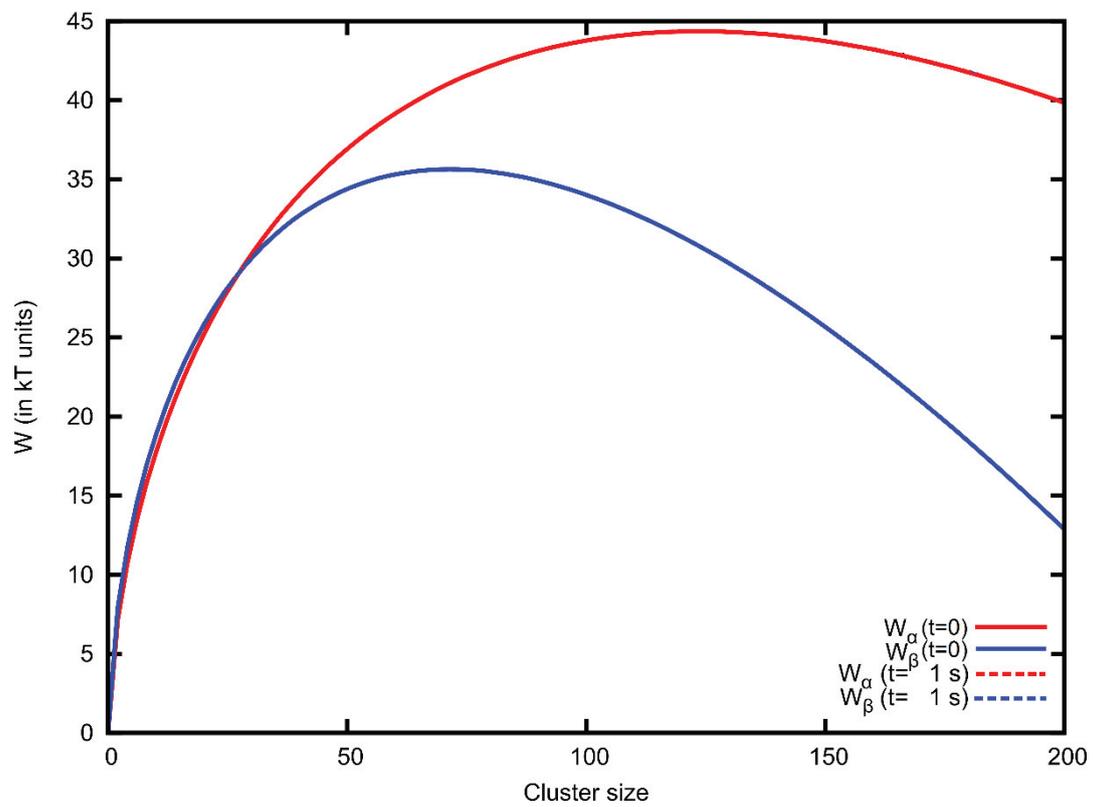
$$\vartheta^\kappa(i \rightarrow \infty) = G_c^\kappa = 2 * X_n^\kappa * \left(\frac{m_1 b_0^\kappa}{v_0^\kappa * \rho^\kappa} \right) * \left(\frac{k_B T}{h} \right) \exp\left(-\frac{E^\kappa}{k_B T}\right) * \left(\frac{S^\kappa - 1}{S^\kappa} \right)$$

Annexe C.3

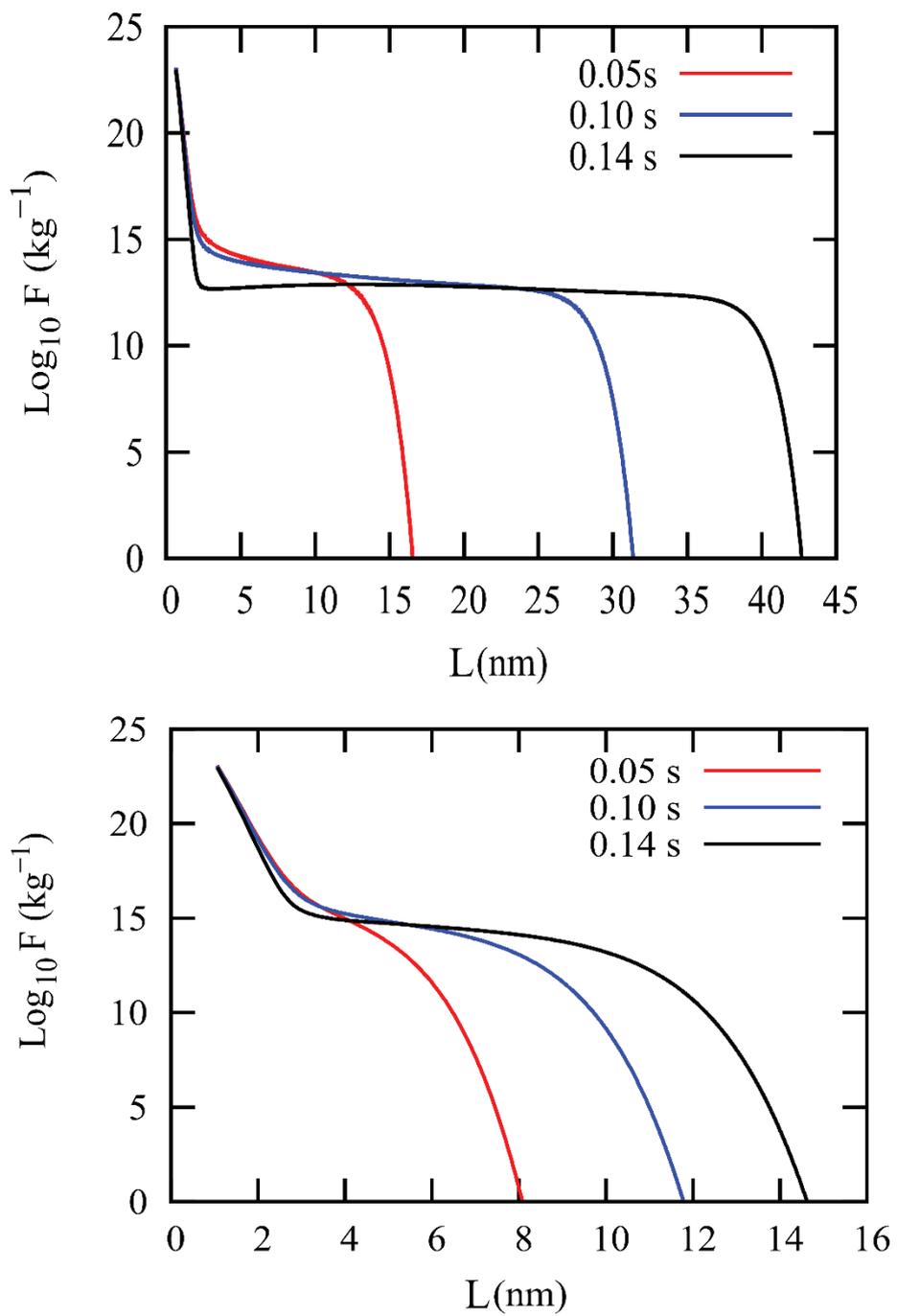
(a) Travail de formation à 5°C



(b) Travail de formation à 40°C



Annexe C.4: Évolution de la distribution de taille des germes à 20°C : (a) Phase α
(b) Phase β



Annexe C.5: Évolution de la distribution de taille des germes à 40°C : (a) Phase α

(b) Phase β

