



**HAL**  
open science

# Pervaporation membranaire pour la cristallisation : développement d'un procédé semi-continu en génie pharmaceutique

Maya Khellaf

► **To cite this version:**

Maya Khellaf. Pervaporation membranaire pour la cristallisation : développement d'un procédé semi-continu en génie pharmaceutique. Génie des procédés. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSE1288 . tel-03966875

**HAL Id: tel-03966875**

**<https://theses.hal.science/tel-03966875>**

Submitted on 1 Feb 2023

**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 : 2021LYSE1288

## **THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**

opérée au sein de

**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**Ecole Doctorale N° 206**

**(Ecole Doctorale de Chimie de Lyon)**

**Spécialité de doctorat : Génie des Procédés**

Soutenue publiquement le 10/12/2021, par :

**Maya Khellaf**

---

# **Pervaporation membranaire pour la cristallisation : développement d'un procédé semi-continu en génie pharmaceutique**

---

Devant le jury composé de :

MOULIN, Philippe  
MUHR, Hervé  
COGNE, Claudia  
LAFONT, Sylvaine  
TRUONG, Thien

PU/Aix-Marseille Université  
DR/CNRS/Université de Lorraine  
MCU/Université Lyon 1  
Responsable industriel/Sanofi Sisteron  
Ingénieur de recherche/Alsys Group

Rapporteur  
Rapporteur  
Examinatrice  
Examinatrice  
Examinateur

CHARCOSSET, Catherine  
CHABANON, Elodie  
MANGIN, Denis

DR/CNRS/Université Lyon 1  
MCU/Université Lyon 1  
PU/Université Lyon 1

Directrice de thèse  
Co-directrice de thèse  
Co-directeur de thèse



## **Université Claude Bernard – LYON 1**

Administrateur provisoire de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

### **COMPOSANTES SANTE**

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

### **COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE**

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI



## Remerciements

Tout d'abord, mes remerciements s'adressent à mes encadrants pour m'avoir permis de réaliser cette thèse. Élodie Chabanon, pour ta confiance sans faille, ta présence continue, ton soutien moral, ta patience et tes conseils avisés d'un point de vue scientifiques mais aussi personnels. Catherine Charcosset, pour toutes nos discussions scientifiques enrichissantes sur les procédés membranaires, votre présence notamment en fin de thèse pour l'interprétation des résultats et la rédaction ainsi que votre réactivité à toute épreuve. Denis Mangin, pour votre disponibilité et pour m'avoir apporté votre expertise dans le domaine de la cristallisation.

Je voudrais remercier Hervé Muhr et Philippe Moulin d'avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse, ainsi que Claudia Cogné, Sylvaine Lafont et Thien Truong d'avoir évalué mes travaux.

Je remercie également l'ensemble du personnel du LAGEPP, qui ont rendu ce travail agréable grâce à leur aide technique et leur sympathie. Un grand merci à Nadia Chapel pour ta gentillesse et pour m'avoir facilité toutes les démarches administratives, ainsi qu'à Olivier Garrigues pour la partie informatique. Mes remerciements s'adressent également aux autres membres de l'équipe permanente du labo à commencer par Jean-Pierre Valour pour m'avoir épaulé dans l'installation et la mise en route de mon pilote, pour toutes ces choses que tu as pu m'apprendre et tous les conseils que tu m'as donnés et pour ta sympathie. Maria José Pérez-Rodriguez, qui est arrivée au cours de ma deuxième année de thèse, et qui a été une bouffée d'air frais dans ce laboratoire. Merci pour ta présence à mes côtés chaque jour pour le lancement de mes manip, pour m'avoir poussé à recommencer quand ça ne fonctionnait pas, pour m'avoir remplacé les midis pour que je puisse aller déjeuner...Je suis contente d'avoir croisé ton chemin et d'avoir gagné une amie qui m'est très chère. Merci à Sébastien Urbaniak pour ton aide précieuse lors de ma première année de thèse ainsi qu'à Géraldine Agusti Moret pour ta disponibilité et les formations que tu as pu me donner. J'adresse ensuite mes remerciements à Noureddine, pour toutes les discussions culturelles et scientifiques très enrichissantes que l'on avait aux pauses midi, pour toutes les fois où tu es passé dans mon labo pour voir si j'allais bien, pour tes conseils très précieux qui m'ont permis de tenir le coup jusqu'au bout malgré toutes les difficultés rencontrées.

Je tiens également à remercier Xavier Cosson et Claudia Cogné de m'avoir permis d'encadrer des TP et TD à l'IUT et par la même occasion merci à Didier Ronze et Didier Colson, pour votre aide, vos conseils et votre bonne humeur.

Je remercie aussi ma stagiaire, Xiaoqian qui a participé à une bonne partie de mes travaux et qui m'a permis d'avancer de manière plus efficace de par sa motivation et son investissement. Sans oublier tous les doctorants et post-doctorants rencontrés au cours de ces trois années de thèse et sans lesquels l'ambiance au travail n'aurait pas été la même : Tian, Laura, Fabrice, Sabine, Maria Espina, Romain, Quentin, Steeven, Samuele, Mattia, Laura, Fadwa, Maïté et Aline.

Un grand merci à mes amies thésardes qui sont devenues au fil du temps ma seconde famille. Rita, merci pour ta gentillesse, ta spontanéité, ton humour, pour apporter de la joie dans le bureau surtout quand tu nous fais l'honneur de chanter pour nous (en duo avec Carla). Maroua, merci pour ta bonne humeur, tes encouragements et tous les souvenirs que l'on a pu se créer de ces soirées, restos, week-ends organisés, voyages et qui nous ont permis de couper avec la thèse. Noelle, par ton énergie positive, ta motivation et ta bonne humeur, tu as pu colorer certaines de mes journées grises. Je garderai toujours en mémoire les magnifiques balades au parc pendant les week-ends de confinement, les soirées pyjamas à passer plus de temps à chercher un bon film qu'à le regarder et les longues discussions toujours intéressantes sur des sujets plus importants. Greta, l'italiana del mio cuore, une des plus belles personnes que j'ai pu rencontrer au LAGEPP. Merci d'avoir toujours été là même à distance (quasi chaque semaine au téléphone), prête à m'aider et me remonter le moral lorsque j'étais au plus bas. Tous nos rires, nos larmes, nos folles aventures auront toujours une place spéciale dans mon cœur. Carla, my partner in crime, comme tu as pu le dire, merci d'avoir été la meilleure prof de libanais que j'ai pu avoir (même si tu m'as un peu forcé à l'apprendre et à le comprendre). Plus sérieusement, je ne te remercierai jamais assez d'avoir été là durant ces trois années, dans les bons moments comme dans les mauvais. Tu as été un soutien infaillible. Tu m'as vu passer des rires aux larmes, tu as été présente durant toutes ces longues soirées de manips, tu m'as encouragé dans les périodes les plus difficiles et tu as su me pousser pour arriver jusqu'au bout. Merci pour ton amitié pure et sincère.

Tout naturellement, mes remerciements vont à ma famille : à mes sœurs Neïla et Sofia pour avoir simplement été présentes quand il fallait, à ma sœur de cœur Ihcene pour ton soutien moral même à distance et ton amitié sans faille depuis toutes ces années. Enfin un énorme merci à ma maman, ma force, mon pilier. Merci pour ton amour inconditionnel, merci de m'avoir soutenu dans tous les choix que j'ai pu faire, de m'avoir poussé à me surpasser et réussir tout ce que j'entreprenais. Tu as toujours été présente à chaque épreuve, chaque péripétie et tu es la

seule qui trouvais les mots juste pour me réconforter et me donner toute la force et l'énergie de continuer.

Enfin je souhaite dédier tout ce travail de thèse à mon père qui, de là-haut je l'espère, est fier de moi. Cette accomplissement est pour toi.



## Résumé

La cristallisation fait partie des opérations unitaires les plus importantes en génie des procédés et est appliquée dans de nombreux secteurs tels que l'industrie chimique, pharmaceutique ou encore électronique. Cependant, malgré l'importance de l'opération de cristallisation, les procédés actuels présentent certaines limitations qui affectent à la fois la qualité du produit final, la répétabilité de la production ou encore la phase polymorphe formée. Les procédés membranaires ont récemment été proposés pour améliorer les performances des opérations de cristallisation et sont considérés comme des technologies prometteuses d'intensification des procédés. Parmi eux, la pervaporation a été choisie pour cette thèse comme procédé innovant pour la cristallisation. Le principe de la pervaporation repose sur l'utilisation d'une membrane sélective dense. Le mélange à séparer est placé en amont de la membrane, tandis que le côté perméat est mis sous vide permettant ainsi le transfert sélectif d'un composé par vaporisation. Appliquée à la cristallisation, la pervaporation permet d'éliminer le bon solvant d'une solution bon solvant/antisolvant et ainsi fournir la sursaturation nécessaire pour induire la cristallisation. Les objectifs de cette thèse sont de déterminer les paramètres expérimentaux permettant de bien contrôler les propriétés finales du produit à cristalliser, en termes de taille des cristaux et notamment de forme polymorphe. Il s'agira également d'identifier les paramètres limitant le procédé. Pour cela, un dispositif expérimental semi-continu a été mis au point. L'acide L-glutamique est choisi comme composé modèle car il cristallise sous deux polymorphes monotropes bien connus : le polymorphe stable  $\beta$  et le polymorphe métastable  $\alpha$ . Tout d'abord, une étude complète de la solubilité des deux polymorphes de l'acide L-glutamique est réalisée, par une méthode gravimétrique, dans différents mélanges eau/éthanol pour des températures comprises entre 283 et 343 K. Les résultats obtenus servent ensuite de référence pour l'étude de la cristallisation par le procédé de pervaporation pour chacun des mélanges eau/éthanol choisis. Dans un second temps, les performances des membranes commerciales de pervaporation sélectionnées pour leur séparation de mélanges eau/éthanol sont évaluées : une membrane organique (PDMS), de géométrie plane, et une membrane hybride (HybSi<sup>®</sup>), de géométrie tubulaire. Les résultats expérimentaux obtenus ont suggéré que les membranes HybSi<sup>®</sup> sont mieux adaptées à l'application visée car les facteurs de séparation sont favorables à l'élimination sélective de l'eau. Enfin, la dernière partie expérimentale concerne l'étude de l'influence de différents paramètres opératoires (pression du perméat, température de la solution, composition initiale eau/éthanol...) sur les performances du procédé de pervaporation appliqué à la cristallisation de l'acide L-glutamique. Les résultats obtenus ont permis de

démontrer la faisabilité du procédé de pervaporation appliqué à la cristallisation malgré la mise en place des phénomènes de polarisation de concentration et de colmatage qui limitent les performances du procédé. Toutefois, cette technologie permet la cristallisation préférentielle et reproductible d'une forme polymorphe grâce à un choix approprié des conditions opératoires.

**Mots-clés :** cristallisation, acide L-glutamique, polymorphisme, pervaporation, membranes denses et hybrides, procédé semi-continu, intensification de procédés.

## Abstract

Crystallization is one of the most important unit operations in process engineering and is applied in many fields such as chemical, pharmaceutical, and electronic industries. However, despite the importance of the crystallization operation, the currently-used techniques still suffer from certain limitations affecting the quality of the final product, the repeatability of the production, and the polymorphic phase formed. Membrane processes have been recently proposed as some of the most promising techniques for improving the performance of crystallization. Pervaporation, based on the use of a dense selective membrane, is one of the innovative membrane technologies of growing interest for application in crystallization processes. The mixture to be separated is upstream of the membrane, while the permeate side is put under vacuum, allowing for the selective transfer of species by vaporization. When employed in crystallization, the membrane allows, for example, the removal of the solvent from the solvent/antisolvent mixture and, thus, provides the supersaturation necessary to induce the crystallization. The objectives of this study are to determine the operating parameters controlling the final properties of the product to be crystallized (crystal size and polymorphic form) and to identify the limiting parameters of the process. To achieve the objectives of this study, a semi-continuous experimental set-up has been developed. L-glutamic acid is selected as the model compound as it crystallizes under two well-known monotropic polymorphs: the stable  $\beta$ -polymorph and the metastable  $\alpha$ -polymorph. Firstly, a comprehensive study of the solubility of  $\alpha$  and  $\beta$  forms of L-glutamic acid is performed by gravimetric method, in different water/ethanol mixtures and at temperatures ranging from 283 to 343 K. The solubility results yield the reference values for the study of the crystallization by the pervaporation process in each of the studied water/ethanol mixtures. Secondly, the performances of the selected commercial membranes for the separation of the water/ethanol mixtures are evaluated: an organic flat membrane (PDMS) and a hybrid tubular membrane (HybSi<sup>®</sup>). The experimental results obtained suggest that the HybSi<sup>®</sup> membranes are more suitable for the desired application because the separation factors are favorable to the selective removal of water. A final experimental study is achieved to examine the influence of different operating conditions (permeate pressure, solution temperature, and initial water/ethanol composition...) on the performance of the pervaporation process applied to the crystallization of L-glutamic acid. The results obtained demonstrated the feasibility of the pervaporation process applied to crystallization despite the occurrence of concentration polarization and fouling phenomena that limit the performance of the process. However, this technology allows the preferential and

reproducible crystallization of a polymorphic form thanks to an appropriate choice of operating conditions.

**Keywords:** crystallization, polymorphism, pervaporation, dense and hybrid membranes, semi-continuous process, process intensification.

# Table des matières

Remerciements .....	5
Résumé .....	9
Abstract .....	11
Liste des figures .....	18
Liste des tableaux .....	23
Nomenclature.....	27
Introduction générale.....	31
<b>I.1. Généralités sur la cristallisation .....</b>	<b>35</b>
<b>I.1.1. Force motrice de la cristallisation : la sursaturation .....</b>	<b>36</b>
<b>I.1.2. Courbe de solubilité et diagramme de métastabilité.....</b>	<b>38</b>
<b>I.1.3. Mécanismes de cristallisation.....</b>	<b>39</b>
<b>I.1.3.1. La nucléation .....</b>	<b>39</b>
<b>I.1.3.2. Croissance cristalline .....</b>	<b>46</b>
<b>I.1.3.3. Agglomération .....</b>	<b>47</b>
<b>I.1.3.4. Mécanismes de fin de cristallisation : brisure et mûrissement d’Ostwald.....</b>	<b>49</b>
<b>I.1.4. Polymorphisme.....</b>	<b>50</b>
<b>I.1.4.1. Définition.....</b>	<b>50</b>
<b>I.1.4.2. Aspect thermodynamique.....</b>	<b>51</b>
<b>I.1.4.3. Aspect cinétique.....</b>	<b>54</b>
<b>I.1.4.4. Stratégie de contrôle de la forme polymorphe souhaitée.....</b>	<b>55</b>
<b>I.1.5. Techniques de cristallisation .....</b>	<b>57</b>
<b>I.2. Les procédés membranaires : cas de la pervaporation .....</b>	<b>58</b>
<b>I.2.1. Généralités sur les procédés membranaires .....</b>	<b>58</b>
<b>I.2.1.1. La membrane et sa fonction .....</b>	<b>58</b>
<b>I.2.1.2. Procédés de séparation.....</b>	<b>59</b>
<b>I.2.2. Principe de la pervaporation.....</b>	<b>61</b>

I.2.2.1. Historique.....	61
I.2.2.2. Mécanismes de séparation .....	62
I.2.2.3. Applications traditionnelles de la pervaporation .....	65
I.2.3. Caractéristiques des membranes de pervaporation .....	67
I.2.3.1. Structure.....	67
I.2.3.2. Matériaux .....	69
I.2.3.3. Géométrie des modules membranaires .....	73
I.2.4. Grandeurs caractéristiques des membranes de pervaporation.....	76
I.3. Procédés membranaires pour la cristallisation .....	78
I.3.1. Choix des matériaux et structure des membranes.....	79
I.3.2. Cristallisation par procédés membranaires : les résultats obtenus.....	81
I.3.2.1. Exemples de couplage de quelques procédés membranaires avec la cristallisation .....	81
I.3.2.2. Limites des procédés membranaires : le colmatage et la polarisation de concentration et de température.....	89
I.4. Conclusion : objectifs de la thèse.....	93
Chapitre II : Etude de la solubilité de l'acide L-glutamique.....	95
II.1. Introduction .....	95
II.2. Acide L-glutamique.....	96
II.3. Montage et protocoles expérimentaux .....	98
II.3.1. Produits chimiques .....	98
II.3.2. Montages expérimentaux .....	98
II.3.2.1. Dispositif expérimental pour la production de la forme métastable $\alpha$ .....	98
II.3.2.2. Dispositif expérimental pour les mesures de solubilité.....	99
II.3.3. Protocoles expérimentaux.....	100
II.3.3.1. Conditions de formation de la forme métastable $\alpha$ .....	100
II.3.3.2. Protocole expérimental pour les mesures de solubilité.....	102
II.3.4. Méthodes d'analyses.....	104

<b>II.4. Résultats et discussion</b> .....	106
<b>II.4.1. Mesures de solubilité</b> .....	106
<b>II.4.2. Modèles thermodynamiques</b> .....	109
<b>II.4.2.1. Modèle empirique de Van't Hoff</b> .....	109
<b>II.4.2.2. Modèle thermodynamique de CNIBS/Redlich</b> .....	112
<b>II.5. Conclusion</b> .....	114
<b>Chapitre III : Caractérisation des membranes de pervaporation</b> .....	117
<b>III.1. Introduction</b> .....	117
<b>III.2. Membranes et modules membranaires</b> .....	117
<b>III.2.1. Membranes</b> .....	117
<b>III.2.1.1. Polydiméthylsiloxane (PDMS)</b> .....	117
<b>III.2.1.2. Membrane HybSi®</b> .....	119
<b>III.2.1.3. Résumé des caractéristiques des membranes</b> .....	120
<b>III.2.2. Les modules membranaires</b> .....	121
<b>III.2.2.1. Module plan</b> .....	121
<b>III.2.2.2. Module tubulaire</b> .....	123
<b>III.3. Pilote de pervaporation et protocoles opératoires</b> .....	123
<b>III.3.1. Produits chimiques</b> .....	123
<b>III.3.2. Montage expérimental</b> .....	124
<b>III.3.3. Protocole opératoire</b> .....	126
<b>III.3.3.1. Démarrage de l'installation</b> .....	126
<b>III.3.3.2. Déroulement de l'expérience</b> .....	127
<b>III.3.3.3. Arrêt de l'installation</b> .....	128
<b>III.4. Mesure de la fraction massique d'éthanol</b> .....	129
<b>III.4.1. Analyse par réfractométrie</b> .....	129
<b>III.4.1.1. Principe et méthodologie</b> .....	129
<b>III.4.1.2. Courbes d'étalonnage</b> .....	130

<b>III.4.2. Analyse par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)</b> .....	131
<b>III.5. Résultats et discussion</b> .....	133
<b>III.5.1. Résultats obtenus avec la membrane PDMS</b> .....	133
<b>III.5.2. Résultats obtenus avec la membrane HybSi®</b> .....	135
<b>III.6. Conclusion</b> .....	139
<b>Chapitre IV : Cristallisation par pervaporation membranaire</b> .....	141
<b>IV.1. Introduction</b> .....	141
<b>IV.2. Matériel et méthodes</b> .....	142
<b>IV.2.1. Produits chimiques et dispositif expérimental</b> .....	142
<b>IV.2.2. Protocole expérimental</b> .....	143
<b>IV.2.2.1. Préparation et démarrage de l'expérience</b> .....	143
<b>IV.2.2.2. Déroulement de l'expérience</b> .....	144
<b>IV.2.2.3. Arrêt de l'installation</b> .....	145
<b>IV.2.2.4. Lavage du module membranaire</b> .....	145
<b>IV.3. Méthodes de quantification</b> .....	145
<b>IV.3.1. Observation in situ par la sonde vidéo EZProbe®</b> .....	145
<b>IV.3.2. Observation par microscopie optique</b> .....	145
<b>IV.3.3. Diffraction Rayon X</b> .....	146
<b>IV.3.4. Mesure de la fraction massique d'éthanol dans le perméat et le rétentat</b> ....	146
<b>IV.3.5. Mesure de la masse de cristaux et détermination du rendement de cristallisation</b> .....	146
<b>IV.4. Résultats</b> .....	148
<b>IV.4.1. Bilans de matière</b> .....	148
<b>IV.4.2. Évolution des performances des membranes HybSi®</b> .....	151
<b>IV.4.3. Influence de la pression de vide (ou pression au perméat)</b> .....	156
<b>IV.4.4. Influence de la température de la solution</b> .....	160
<b>IV.4.5. Influence de la fraction massique en éthanol dans la solution</b> .....	163

<b>IV.4.5.1. Influence de la fraction massique en éthanol : expériences réalisées à 25°C</b> .....	163
<b>IV.4.5.2. Influence de la fraction massique en éthanol : expériences réalisées à 40°C</b> .....	166
<b>IV.4.6. Influence de l'ajout d'une semence de cristaux.....</b>	169
<b>IV.4.6.1. Influence de l'ajout d'une semence de cristaux : expériences réalisées à 25°C</b> .....	170
<b>IV.4.6.2. Influence de l'ajout d'une semence de cristaux : expériences réalisées à 40°C</b> .....	174
<b>IV.5. Discussion .....</b>	177
<b>IV.5.1. Variation du flux de perméat .....</b>	177
<b>IV.5.2 Adsorption de l'acide L-glutamique à la surface des membranes HybSi® .</b>	180
<b>IV.5.3. Influence des paramètres opératoires sur la phase polymorphe obtenue ...</b>	183
<b>IV.6. Conclusion .....</b>	186
<b>Conclusion générale et perspectives .....</b>	187
<b>Références bibliographiques .....</b>	193
<b>Annexe A .....</b>	212
<b>Annexe B .....</b>	213
<b>B1. Bilans de matières .....</b>	213
<b>B2. Diagrammes DRX .....</b>	225

# Liste des figures

## Chapitre I

<b>Figure I. 1.</b> Courbe de solubilité en fonction de la température et à pression constante.....	36
<b>Figure I. 2.</b> Évolution de la solubilité en fonction de la température et limite de métastabilité (d'après (Puel et al., 2005)).....	38
<b>Figure I. 3.</b> Les différents types de la nucléation .....	39
<b>Figure I. 4.</b> Enthalpie libre d'activation de nucléation homogène en fonction du rayon du germe (Puel et al., 2005) .....	41
<b>Figure I. 5.</b> Surfaces et énergies libres mises en jeu lors de la nucléation primaire hétérogène (Puel et al., 2005) .....	43
<b>Figure I. 6.</b> Différentes calottes sphériques en fonction de l'angle $\alpha$ et du support.....	44
<b>Figure I. 7.</b> Profil de concentration autour d'un cristal dans le modèle du film (Puel et al., 2005) .....	47
<b>Figure I. 8.</b> Mécanisme d'agglomération de deux particules (Puel et al., 2005).....	48
<b>Figure I. 9.</b> Schéma d'une forme polymorphe, amorphe et solvate (Hilfiker, 2006).....	51
<b>Figure I. 10.</b> Courbes de solubilité pour un système dimorphique (a) cas d'un système énantiotrope (b) cas d'un système monotrope .....	53
<b>Figure I. 11.</b> Courbes de solubilité de deux formes cristallines I et II d'un composé donné en fonction de la température (Bauer, 2004).....	54
<b>Figure I. 12.</b> Schéma des facteurs contrôlant la cristallisation des polymorphes .....	56
<b>Figure I. 13.</b> Transport à travers une membrane en fonction de la force motrice, de l'épaisseur et la perméabilité de la membrane.....	59
<b>Figure I. 14.</b> Schéma du principe de séparation par pervaporation.....	63
<b>Figure I. 15.</b> Étapes du transfert de matière dans une membrane dense de pervaporation .....	64
<b>Figure I. 16.</b> Quelques exemples de mélanges traités par pervaporation.....	67
<b>Figure I. 17.</b> Schéma représentant les différentes structures membranaires utilisées en pervaporation : (a) membranes symétriques dense ; (b) membranes asymétriques ; (c) membranes composites (d'après (Baker, 2004)).....	68
<b>Figure I. 18.</b> Schéma représentant la structure de membranes hybrides : (a) structure en « béton » ; (b) structure en « sandwich-like » (d'après (Cheng et al., 2017)).....	72
<b>Figure I. 19.</b> Schéma d'un module type filtre-pressé (Dicalite Europe nv <sup>®</sup> ).....	74
<b>Figure I. 20.</b> Module tubulaire pour membranes céramiques multicanaux.....	74

<b>Figure I. 21.</b> schéma d'un module type plan-spiralé (Remigy and Desclaux, 2007).....	75
<b>Figure I. 22.</b> Schéma de modules en fibre creuse (a) alimentation coté calendre (b) alimentation coté fibre (Remigy and Desclaux, 2007).....	76
<b>Figure I. 23.</b> Flux et séparation de deux composants A et B dans un procédé membranaire .	77
<b>Figure I. 24.</b> Représentation schématique du principe de la déshydratation (Lee et al., 1997) .....	82
<b>Figure I. 25.</b> Interface Liquide-Vapeur en distillation membranaire (d'après (Di Profio et al., 2009b)) .....	84
<b>Figure I. 26.</b> Représentation schématique du principe des contacteurs membranaires fibres creuses pour la cristallisation .....	86
<b>Figure I. 27.</b> Principe de la cristallisation par pervaporation (A) présence d'un solvant + soluté dissous (B) présence d'un mélange de solvant/antisolvant + soluté dissous .....	87
<b>Figure I. 28.</b> Schéma du procédé mis au point par Zhang et al. (Li et al., 2015; Zhang et al., 2014).....	89
<b>Figure I. 29.</b> Exemples de colmatage d'une membrane à fibre creuse (a) à la surface de la membrane et (b) dans les pores de la membrane (Chabanon et al., 2016).....	90
<b>Figure I. 30.</b> Polarisation de concentration, exemple d'une membrane dense.....	91

## Chapitre II

<b>Figure II. 1.</b> Structure moléculaire de l'acide L-glutamique (Long et al., 2011).....	97
<b>Figure II. 2.</b> Dispositif expérimental pour la fabrication de la forme métastable $\alpha$ .....	99
<b>Figure II. 3.</b> Dispositif expérimental pour les mesures de solubilité .....	100
<b>Figure II. 4.</b> Images d'observation par MO (en haut) et MEB (en bas) de la forme stable $\beta$ (a1, a2) et de la forme métastable $\alpha$ (b1, b2) de l'acide L-glutamique .....	101
<b>Figure II. 5.</b> Diagrammes DRX des polymorphes stable $\beta$ et métastable $\alpha$ de l'acide L-glutamique.....	102
<b>Figure II. 6.</b> Étude de l'équilibre thermodynamique à 358K pour les formes métastable $\alpha$ et stable $\beta$ dans ( $\blacktriangle$ ) l'eau pure et dans ( $\bullet$ ) $w_{EtOH}=0,441$ .....	103
<b>Figure II. 7.</b> Schéma du principe de fonctionnement de la sonde vidéo.....	106
<b>Figure II. 8.</b> Courbes de solubilité des formes $\alpha$ et $\beta$ dans ( $\blacklozenge$ ) l'eau pure; ( $\bullet$ ) $w_{EtOH} = 0,122$ ; ( $\ast$ ) $w_{EtOH} = 0,252$ ; ( $\blacktriangle$ ) $w_{EtOH} = 0,344$ ; ( $\blacksquare$ ) $w_{EtOH} = 0,441$ ; ( $\times$ ) $w_{EtOH} = 0,545$ ;.....	108

<b>Figure II. 9.</b> Représentation de Van't Hoff pour (A) forme $\alpha$ et (B) forme $\beta$ dans ( $\blacklozenge$ ) l'eau pure; ( $\bullet$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,122$ ; ( $\ast$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,252$ ; ( $\blacktriangle$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,344$ ; ( $\blacksquare$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,441$ ; ( $\times$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,545$ .....	112
<b>Figure II. 10.</b> Solubilités en fractions molaires de la forme métastable $\alpha$ et de la forme stable $\beta$ dans des mélanges binaires eau/éthanol à ( $\bullet$ ) $T = 323$ K; ( $\blacksquare$ ) $T = 313$ K; ( $\blacktriangle$ ) $T = 303$ K; ( $\times$ ) $T = 293$ K; ( $\blacklozenge$ ) $T = 283$ K; (—) calculées à partir de l'équation Eq. II.8 .....	114

### Chapitre III

<b>Figure III. 1.</b> Structure chimique du monomère du PDMS .....	118
<b>Figure III. 2.</b> Membrane plane PDMS .....	118
<b>Figure III. 3.</b> Image MEB d'une coupe transversale de la structure en couche de la membrane HybSi (van Veen et al., 2011) .....	119
<b>Figure III. 4.</b> Membrane monocanale HybSi <sup>®</sup> type Pervap Micro .....	120
<b>Figure III. 5.</b> Éléments de la cellule membranaire (A) .....	122
<b>Figure III. 6.</b> Module de pervaporation en inox pour la membrane HybSi <sup>®</sup> type Pervap Micro .....	123
<b>Figure III. 7.</b> Schéma du dispositif expérimental de pervaporation membranaire. ....	125
<b>Figure III. 8.</b> Photo du montage expérimental de pervaporation membranaire .....	126
<b>Figure III. 9.</b> Principe de la mesure par réfractométrie (Mettler Toledo, États-Unis) .....	130
<b>Figure III. 10.</b> Courbe d'étalonnage effectuée à 24,5°C par réfractométrie pour un mélange binaire eau/éthanol .....	131
<b>Figure III. 11.</b> Spectre RMN <sup>1</sup> H de l'éthanol.....	132
<b>Figure III. 12.</b> Courbe d'étalonnage réalisée par RMN pour un mélange binaire eau/éthanol .....	133
<b>Figure III. 13.</b> Évolution du flux total et des flux partiels d'eau et d'éthanol en fonction du temps pour une fraction massique d'éthanol initiale $w_{\text{EtOH}} = 0,122$ à $T = 25^\circ\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar.....	134
<b>Figure III. 14.</b> Évolution du flux total (A) et des flux partiels en eau (B) et éthanol (C) en fonction du temps pour différentes fractions massiques d'éthanol ( $\bullet$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,122$ ; .....	136
<b>Figure III. 15.</b> Comparaison des flux moyens total et partiels dans le perméat en fonction de la fraction massique initiale d'éthanol à $T = 25^\circ\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar.....	137
<b>Figure III. 16.</b> Facteur de séparation en fonction de la fraction massique initiale d'éthanol .....	138

## Chapitre IV

<b>Figure IV. 1.</b> Évolution du flux de perméat en fonction du temps pour $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ à $25^{\circ}\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar avec des membranes « neuves ».....	152
<b>Figure IV. 2.</b> Évolution du flux de perméat en fonction du temps pour $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ à $25^{\circ}\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar avec la membrane M1 après plusieurs utilisations.....	153
<b>Figure IV. 3.</b> Évolution des facteurs de séparation en fonction du temps pour $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ à $25^{\circ}\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar avec la membrane M1 après 7 utilisations .....	154
<b>Figure IV. 4.</b> Évolution des flux de perméat en fonction du temps pour $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar et $P_{\text{perméat}} = 8$ mbar, $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ et $T = 25^{\circ}\text{C}$ .....	156
<b>Figure IV. 5.</b> Évolution de la pression de perméat en fonction du temps pour des pressions de consigne $P_{\text{consigne}} = 3$ mbar et $P_{\text{consigne}} = 8$ mbar, $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ et $T = 25^{\circ}\text{C}$ .....	158
<b>Figure IV. 6.</b> Diagramme DRX pour (A) $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar et (B) $P_{\text{perméat}} = 8$ mbar, $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ et $T = 25^{\circ}\text{C}$ .....	160
<b>Figure IV. 7.</b> Comparaison du flux total dans le perméat en fonction de la température de la solution $T = 25^{\circ}\text{C}$ et $T = 40^{\circ}\text{C}$ ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ et $P_{\text{perméat}} = 8$ mbar).....	161
<b>Figure IV. 8.</b> Diagramme DRX pour (A) $T = 25^{\circ}\text{C}$ et (B) $T = 40^{\circ}\text{C}$ ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ et $P_{\text{perméat}} = 8$ mbar) .....	163
<b>Figure IV. 9.</b> Évolution du flux de perméat en fonction du temps pour les différentes fractions massiques d'éthanol à $T = 25^{\circ}\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar .....	164
<b>Figure IV. 10.</b> Diagramme DRX pour (A) $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ et (B) $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ à $T = 25^{\circ}\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar.....	166
<b>Figure IV. 11.</b> Évolution des flux de perméat en fonction du temps pour les différentes fractions massiques d'éthanol à $T = 40^{\circ}\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 8$ mbar .....	167
<b>Figure IV. 12.</b> Diagramme DRX pour (A) $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ et (B) $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ à $40^{\circ}\text{C}$ ..	169
<b>Figure IV. 13.</b> Évolution des flux de perméat sans et avec ensemencement $\alpha$ et $\beta$ pour $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ à $T = 25^{\circ}\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar.....	170
<b>Figure IV. 14.</b> Évolution des flux de perméat en fonction du temps ( $\blacktriangle$ ) avec ensemencement et ( $\bullet$ ) sans ensemencement à $25^{\circ}\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar pour les fractions massiques d'éthanol (A) $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ ; (B) $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ et (C) $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,344$ .....	172
<b>Figure IV. 15.</b> Évolution des flux de perméat en fonction du temps ( $\blacktriangle$ ) avec ensemencement et ( $\bullet$ ) sans ensemencement à $40^{\circ}\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 8$ mbar pour les fractions massiques d'éthanol (A) $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ et (B) $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ .....	175

<b>Figure IV. 16.</b> Illustration du processus de pervaporation couplé à la cristallisation avec polarisation de la concentration.....	180
<b>Figure IV. 17.</b> Structure chimique de l'eau, l'éthanol, l'acide L-glutamique et du BTESM (précurseur de la membrane HybSi®).....	180
<b>Figure IV. 18.</b> Structures chimiques des formes de l'acide L-glutamique obtenues pour différents pH.....	181
<b>Figure IV. 19.</b> Schéma des précurseurs organoalkoxysilanes de type pont et terminal et de leurs réseaux organosiliciés dérivés (Zhang et al., 2021) .....	182
<b>Figure IV. 20.</b> Illustration de la compétition entre les formes $\alpha$ et $\beta$ de l'acide L-glutamique (Tahri et al., 2019).....	185

## Annexe A

<b>Figure A. 1.</b> Courbe d'étalonnage de la pompe péristaltique .....	212
---	-----

## Annexe B

<b>Figure B2. 1.</b> Diagramme DRX pour (A) sansensemencement, (B) avec semence $\alpha$ et (C) avec semence $\beta$ ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ et $T = 25^\circ\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar).....	225
<b>Figure B2. 2.</b> Diagramme DRX pour (A) sansensemencement et (B) avec semence $\alpha$ et ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ et $T = 25^\circ\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 3$ mbar).....	226
<b>Figure B2. 3.</b> Diagramme DRX pour (A) sansensemencement et (B) avec semence $\alpha$ et ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ et $T = 40^\circ\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 8$ mbar).....	227
<b>Figure B2. 4.</b> Diagramme DRX pour (A) sansensemencement et (B) avec semence $\alpha$ et ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ et $T = 40^\circ\text{C}$ et $P_{\text{perméat}} = 8$ mbar).....	228

# Liste des tableaux

## Chapitre I

<b>Tableau I. 1.</b> Liste de quelques publications sur le procédé d'osmose inverse appliqué à la cristallisation .....	83
<b>Tableau I. 2.</b> Liste de quelques publications sur le procédé de distillation membranaire appliqué à la cristallisation.....	85
<b>Tableau I. 3.</b> Liste de quelques publications sur l'utilisation des contacteurs membranaires pour la cristallisation .....	86

## Chapitre II

<b>Tableau II. 1.</b> Solubilité (g/g de solution) de la forme $\alpha$ ( $S_\alpha$ ) et de la forme $\beta$ ( $S_\beta$ ) dans l'eau pure et les mélanges eau/éthanol avec différentes fractions massiques d'éthanol ( $w_{\text{EtOH}}$ ) en fonction de la température T .....	107
<b>Tableau II. 2.</b> Enthalpie et entropie de dissolution des formes métastable $\alpha$ et stable $\beta$ de l'acide L-glutamique dans différents mélanges eau/éthanol .....	111
<b>Tableau II. 3.</b> Paramètres d'ajustement de l'équation Eq. II.8 pour les formes $\alpha$ et $\beta$ dans différents mélanges eau/éthanol .....	113

## Chapitre III

<b>Tableau III. 1.</b> Caractéristiques des membranes de pervaporation testées .....	121
<b>Tableau III. 2.</b> Propriétés physico-chimiques de l'eau et de l'éthanol d'après le Handbook of chemistry (Haynes, 2014) et l'INRS (à 20 °C et 101 kPa) .....	124
<b>Tableau III. 3.</b> Récapitulatif des paramètres opératoires des deux modules membranaires. 129	

## Chapitre IV

<b>Tableau IV. 1.</b> Référence des membranes utilisées .....	142
<b>Tableau IV. 2.</b> Valeurs de solubilité de l'acide L-glutamique (L-glu) en fonction de la composition du mélange eau/éthanol à 25°C et à 40°C .....	143
<b>Tableau IV. 3.</b> Masse de cristaux d'acide L-glutamique (L-glu) dissous en fonction de la composition du mélange eau/éthanol à 25°C et à 40°C avec un taux de sursaturation de 1,4144	
<b>Tableau IV. 4.</b> Masse de semence de cristaux $\alpha$ ajoutée à 25°C et à 40°C.....	147
<b>Tableau IV. 5.</b> Bilan matière global.....	149

<b>Tableau IV. 6.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	149
<b>Tableau IV. 7.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	150
<b>Tableau IV. 8.</b> Bilan matière global.....	150
<b>Tableau IV. 9.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	150
<b>Tableau IV. 10.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	151
<b>Tableau IV. 11.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de la pression de perméat.....	159
<b>Tableau IV. 12.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de la température de la solution .....	162
<b>Tableau IV. 13.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-Glutamique par pervaporation en fonction de la composition du mélange initial à 25°C .....	165
<b>Tableau IV. 14.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de la composition du mélange initial à 40°C .....	168
<b>Tableau IV. 15.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation avec et sans ensemencement pour $w_{EtOH,ini} = 0,122$ à 25°C ...	171
<b>Tableau IV. 16.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation avec et sans ensemencement pour $w_{EtOH,ini} = 0,122$ à 25°C ...	173
<b>Tableau IV. 17.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation avec et sans ensemencement pour $w_{EtOH,ini} = 0,252$ à 25°C ...	173
<b>Tableau IV. 18.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation avec et sans ensemencement pour $w_{EtOH,ini} = 0,344$ à 25°C ...	174
<b>Tableau IV. 19.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de l'ajout d'une semence de $\alpha$ , $w_{EtOH,ini} = 0,122$ à 40°C.....	176
<b>Tableau IV. 20.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de l'ajout d'une semence de $\alpha$ pour $w_{EtOH,ini} = 0,252$ à 40°C.....	176
<b>Tableau IV. 21.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation pour les membranes M1, M2 et M3.....	155
<b>Tableau IV. 22.</b> Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation pour la membrane M1 à la première et après 7 utilisations ...	155
<b>Tableau IV. 23.</b> Récapitulatif des formes polymorphes obtenues pour $w_{EtOH,ini} = 0,122$ .....	183
<b>Tableau IV. 24.</b> Récapitulatif des formes polymorphes obtenues pour $w_{EtOH,ini} = 0,252$ .....	184

## Annexe B

<b>Tableau B1. 1.</b> Bilan matière global.....	213
<b>Tableau B1. 2.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	213
<b>Tableau B1. 3.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	214
<b>Tableau B1. 4.</b> Bilan matière global.....	214
<b>Tableau B1. 5.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	214
<b>Tableau B1. 6.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	215
<b>Tableau B1. 7.</b> Bilan matière global.....	215
<b>Tableau B1. 8.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	215
<b>Tableau B1. 9.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	216
<b>Tableau B1. 10.</b> Bilan matière global.....	216
<b>Tableau B1. 11.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	216
<b>Tableau B1. 12.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	217
<b>Tableau B1. 13.</b> Bilan matière global.....	217
<b>Tableau B1. 14.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	217
<b>Tableau B1. 15.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	218
<b>Tableau B1. 16.</b> Bilan matière global.....	218
<b>Tableau B1. 17.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	218
<b>Tableau B1. 18.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	219
<b>Tableau B1. 19.</b> Bilan matière global.....	219
<b>Tableau B1. 20.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	219
<b>Tableau B1. 21.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	220
<b>Tableau B1. 22.</b> Bilan matière global.....	220
<b>Tableau B1. 23.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	220
<b>Tableau B1. 24.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	221
<b>Tableau B1. 25.</b> Bilan matière global.....	221
<b>Tableau B1. 26.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	221
<b>Tableau B1. 27.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	222
<b>Tableau B1. 28.</b> Bilan matière global.....	222
<b>Tableau B1. 29.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	222
<b>Tableau B1. 30.</b> Rendement de cristallisation $\eta$ et rendement de synthèse $R_s$ .....	223
<b>Tableau B1. 31.</b> Bilan matière global.....	223
<b>Tableau B1. 32.</b> Bilan matière sur l'acide L-glutamique .....	223

**Tableau B1. 33.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ ..... 224

# Nomenclature

## Abréviations

CCD : Charge Coupled Device

CM : Contacteur membranaire

COV : Composés organiques volatils

DM : Distillation membranaire

DRX : Diffraction des rayons X

DTC : Distribution de Taille des Cristaux

GFT : Gesellschaft Für Trenntechnik

LAS : Leica Application Suite

MEB : Microscope électronique à balayage

MF : Microfiltration

MMM : Membranes à matrice mixte

MO : Microscopie optique

MOF : Metal organic framework

NF : Nanofiltration

OI : Osmose inverse

PA : Polyamide

PDMS : Polydiméthylsiloxane

PEBAX : Copolymères bloc éther-amide

PES : Polyethersulfone

PP : Polypropylène

PSU : Polysulfone

PTFE : Polytetrafluoroéthylène

PVA : Poly(alcool) vinylique

PVCC : Pervaporation couplée à la cristallisation

PVDF : Polyfluorure de vinylidène

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RSD : Ecart-type relatif (relative standard deviation)

TSP : 3-triméthylsilyl-3,3,2-tétradeuteriopropionat de sodium

UF : Ultrafiltration

## Lettres grecques

$\alpha$  : Polymorphe métastable de l'acide L-glutamique

$\alpha_{s,g}$  : Angle de contact entre le support et le germe (-)

$\beta$  : Polymorphe stable de l'acide L-glutamique

$\beta^*$  : Rapport de sursaturation (-)

$\beta_{A/B}$  : Facteur de séparation (-)

$\gamma_{g,l}$  : Énergie interfaciale entre le germe et le liquide ( $J.m^{-2}$ )

$\gamma_i$  : Coefficient d'activité dans la solution à l'équilibre (-)

$\delta$  : Épaisseur du film (m)

$\delta_a$  : Épaisseur de la couche d'adsorption (m)

$\Delta\mu$  : Différence de potentiel chimique ( $J.mol^{-1}$ )

$\varepsilon$  : Puissance dissipée par l'agitateur par unité de masse de suspension ( $W.kg^{-1}$ )

$\eta$  : Rendement de cristallisation (-)

$\mu(T, P)$  : Potentiel chimique du solide en solution ( $J.mol^{-1}$ )

$\mu^*(T, P)$  : Potentiel chimique du solide à l'équilibre ( $J.mol^{-1}$ )

$\sigma$  : Sursaturation relative (-)

$\sigma_i$  : Écart-type de la mesure de solubilité à la température T (g/g de solution)

$\rho$  : Masse volumique ( $kg.m^{-3}$ )

## Lettres latines

$A_{2,surf}$  : Coefficient cinétique ( $[nb].m^{-5}.s^{-1}$ )

$A_{1,hét}$  : Coefficient cinétique de nucléation hétérogène ( $[nb].m^{-3}.s^{-1}$ )

$A_{1, hom}$  : Coefficient cinétique de nucléation homogène ( $[nb].m^{-3}.s^{-1}$ )

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

$C^*$  : Concentration du soluté à l'équilibre ou solubilité ( $mol.m^{-3}$ )

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

$\Delta C_p$  : Différence entre la capacité thermique du soluté à l'état fondu et solide ( $J.K^{-1}.mol^{-1}$ )

$d_m$  : Diamètre moléculaire (m)

$F_k$  : Paramètre d'interactions soluté-solvant et solvant-solvant calculé en utilisant une analyse des moindres carrés pour chaque système de solvant binaire (-)

$\Delta G$  : Enthalpie libre de formation d'un germe de taille r ( $J.mol^{-1}$ )

$\Delta G_{surf}^{crit}$  : Enthalpie libre d'activation de la nucléation secondaire ( $J.mol^{-1}$ )

$\Delta H_d$  : Enthalpie de dissolution ( $J.mol^{-1}$ )

$\Delta H_f$  : Enthalpie de fusion ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$ )  
 $J_{1,\text{hom}}$  : Fréquence de nucléation homogène ( $[\text{nb}]\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ )  
 $J_{2,\text{att}}$  : Fréquence de nucléation secondaire ( $[\text{nb}]\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ )  
 $J_{2,\text{surf}}$  : Fréquence de nucléation secondaire de surface ( $[\text{nb}]\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ )  
 $J_i$  : Flux partiel du composé i correspondant au flux moyen entre deux temps de prélèvement ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ )  
 $J_{\text{tot}}$  : Flux total massique de perméat ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ )  
 $K_{\text{att}}$  : Constante de proportionnalité, dépendante de T (-)  
 $k_B$  : Constante de Boltzmann ( $1,381 \cdot 10^{-23} \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$ )  
 $K_{ij}$  : Noyau d'agglomération, constante cinétique d'agglomération ( $\text{nb}^{-1}\cdot\text{m}^3\cdot\text{s}^{-1}$ )  
 $M/\rho_c$  : Volume d'une mole de cristal (masse molaire/masse volumique) ou  $\text{mol}/\text{m}^3$   
 $M_c$  : Concentration massique des cristaux en suspension ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ )  
 $N$  : Nombre de composés présents dans le mélange de solvant (-)  
 $n$  : Nombre d'échantillons (-)  
 $P$  : Pression (Pa)  
 $P_i$  : Perméabilité de la membrane à l'espèce i ( $\text{mol}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{Pa}^{-1}$ )  
 $R$  : Constante molaire des gaz ( $8,314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ )  
 $r$  : Rayon du germe (m)  
 $r^{\text{crit}}$  : Rayon critique du germe  
 $Re$  : Nombre de Reynolds  
 $r_{ij}$  : Vitesse d'agglomération (nb de collision. $\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ )  
 $R_s$  : Rendement de synthèse  
 $S$  : Surface effective de la membrane ( $\text{m}^2$ )  
 $S_{A/B}$  : Sélectivité de la membrane vis-à-vis des composants A et B (-)  
 $S_c$  : Surface des cristaux ( $\text{m}^2$ )  
 $S_{g,l}$  : Surface entre le germe et le liquide ( $\text{m}^2$ )  
 $S_{g,s}$  : Surface de l'interface entre le germe et le substrat ( $\text{m}^2$ )  
 $S_i$  : Solubilité du composé i dans le mélange de solvant (g/kg de mélange de solution)  
 $\Delta S_d$  : Entropie de dissolution ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$ )  
 $\Delta S_f$  : Entropie de fusion ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$ )  
 $T$  : Température (K)  
 $T_f$  : Température de fusion du soluté (K)  
 $t$  : Temps (h)

$V_m$  : Volume d'une molécule dans le germe ( $m^3$ )

w : Fraction massique (-)

x : Fraction molaire (-)

$X_i$  : Force motrice (Pa)

$\Delta z$  : Epaisseur de la membrane (m)

### Liste des indices et exposants

A : Espèce chimique A considérée

ali : Alimentation

att : Attrition

B : Espèce chimique B considérée

c : Cristaux

d : Dissolution

E : Entrée

EtOH : Ethanol

f : Fusion

g : Germe

hét : Nucléation hétérogène

hom : Nucléation homogène

i : Espèce chimique i considérée

ini : Initial

j : Espèce chimique j considérée

l : Liquide

L-glu : Acide L-glutamique

per : Perméat

R : Rétentat

S : Sortie

Sol : Solution après filtration

Surf : Surfactive

théo : Théorique

tot : Total

v : Perméat vaporisée

## Introduction générale

La cristallisation est le principal procédé permettant de produire, purifier ou séparer des composés solides. La cristallisation en solution est le plus souvent appliquée, cette opération consiste à induire un changement d'état qui permet d'obtenir une phase solide cristallisée à partir d'une phase liquide. L'apparition de la phase solide se produit à sursaturation, c'est-à-dire lorsque la concentration du soluté à cristalliser est supérieure à sa solubilité. La sursaturation peut être obtenue de différentes manières : par refroidissement de la solution, par évaporation du solvant, par ajout d'un antisolvant (dans lequel le composé à cristalliser est beaucoup moins soluble), en modifiant le pH de la solution ou en ajoutant un réactif (il s'agit alors de précipitation).

L'industrie pharmaceutique est un domaine d'application majeur de la cristallisation puisque environ 90 % des produits pharmaceutiques contiennent des principes actifs sous forme cristalline (Lai et al., 2014). La structure ordonnée des cristaux facilite le rejet des impuretés du produit solide, rendant les étapes de purification efficaces d'un point de vue énergétique et rentabilité (Lai et al., 2014).

Toutefois, les composés à cristalliser peuvent adopter une conformation structurelle différente du réseau cristallin tout en étant identiques sur le plan moléculaire. Ce phénomène est connu sous le nom de polymorphisme. Deux formes polymorphes ont donc la même composition chimique mais présentent des propriétés physiques, mécaniques et thermiques différentes (point de fusion, densité, compressibilité, faciès, solubilité, vitesse de dissolution...). D'autres caractéristiques importantes en cristallisation telles que la distribution de taille des cristaux (DTC), la friabilité ou encore la pureté, ont des conséquences directes sur les propriétés d'usage du produit telles que la résistance mécanique et la facilité de manipulation. Ces différences de propriétés peuvent avoir une influence significative sur la stabilité et la biodisponibilité du principe actif, mais également sur la capacité de traitement du produit dans les processus aval, tels que la filtration, le séchage et la mise en forme.

En raison des objectifs thérapeutiques des produits fabriqués, la maîtrise du processus de cristallisation est cruciale dans l'industrie pharmaceutique en tant que procédé de séparation des produits intermédiaires et en tant qu'étape finale dans la fabrication des principes actifs. De ce fait, la bonne conduite d'une opération de cristallisation est fondamentale car elle conditionne fortement les propriétés finales du composé formé. Cependant, les mécanismes entrant en jeu dans le développement d'une forme cristalline sont relativement nombreux et complexes. De

plus, tous les paramètres influençant ces mécanismes rendent le contrôle du procédé difficile. C'est la sursaturation, force motrice de la cristallisation, qui contrôle le bon déroulement du processus. Néanmoins, une bonne maîtrise des conditions hydrodynamiques, de température, d'ensemencement... est nécessaire pour contrôler la sursaturation et le polymorphisme. En plus de la problématique liée à la qualité du produit final, la cristallisation fait donc face à des enjeux propres aux procédés.

La cristallisation en réacteur agité discontinue (batch) est l'approche la plus ancienne dans l'industrie et reste la méthode prédominante aujourd'hui (Orehek et al., 2021). Malgré la robustesse de cette opération unitaire, elle présente certains inconvénients, en particulier, des hétérogénéités à l'échelle du micro-mélange peuvent survenir, affectant la répétabilité de la production, l'homogénéité du produit final ou même la phase polymorphe formée.

Ainsi, les enjeux actuels sont de mettre au point des procédés plus performants, fonctionnant en continu ou semi-continu et facilement extrapolables, permettant de garantir une fabrication répondant aux contraintes liées à la qualité et aux propriétés finales du produit. Par ailleurs, les procédés membranaires sont considérés comme l'une des technologies les plus prometteuses pour répondre à ce type de défi. Ils sont souvent étudiés en tant qu'outils d'intensification de procédés conventionnels en raison de leur facilité d'extrapolation et de leur rapport surface/volume. Mais à ce jour aucune application industrielle de cristallisation utilisant un procédé membranaire n'est référencée à notre connaissance.

Parmi les procédés membranaires connaissant un intérêt croissant, la pervaporation a été choisie dans notre étude comme procédé innovant pour la cristallisation.

La pervaporation est une technique de séparation d'un mélange liquide mettant à profit un transfert sélectif à travers une membrane dense ou nanoporeuse, où les constituants vont perméer, autrement dit pénétrer dans la membrane, et subir un changement d'état en se vaporisant (Clément and Jonquères, 2001). Contrairement à une simple évaporation obtenue par distillation simple, la membrane agit comme un tiers corps non réactionnel qui modifie la composition de la phase vapeur (Néel, 1997). Ce changement de phase d'un mélange liquide à l'état vapeur constitue une particularité propre au procédé de pervaporation. Appliquée à la cristallisation, la pervaporation permettrait un meilleur contrôle du transfert de matière, par l'évaporation sélective du bon solvant fournissant ainsi la sursaturation nécessaire pour conduire la cristallisation (Drioli et al., 2012). Un contrôle fin du transfert de matière à travers la membrane améliorerait le contrôle de la sursaturation et donc le contrôle de la distribution de taille des cristaux (DTC) et du polymorphisme. De plus, les membranes offrent une plus grande

surface par unité de volume d'équipement que la surface d'évaporation libre présente dans un réacteur agité et peuvent donc réduire la consommation d'énergie et améliorer l'opérabilité et la contrôlabilité du procédé (Su and Ward, 2019).

Cependant, des limitations de performance relatives à l'utilisation des technologies membranaires pour la cristallisation ont été rapportées dans la littérature. Un des obstacles majeurs est le problème du colmatage des membranes. Il se traduit par une diminution de la perméabilité de la membrane (flux de perméat) due à un dépôt de substances en suspension ou dissoutes sur la surface de la membrane dans le cas des membranes denses et/ou dans ses pores dans le cas des membranes poreuses (Gryta, 2008). Un autre phénomène couramment rencontré dans les procédés membranaires est la polarisation de concentration, elle correspond à la formation d'une couche limite de molécules polaires à la surface de la membrane influençant directement le flux de perméat.

Par conséquent, les questions auxquelles cette thèse s'intéresse sont les suivantes :

- i. Est-il possible de coupler la pervaporation, utilisant des membranes commerciales, et la cristallisation pour produire du solide ?
- ii. Le procédé de cristallisation par pervaporation permet-il de contrôler finement la phase polymorphe produite ?
- iii. Quelle est l'influence des paramètres opératoires sur les performances du procédé ?

Pour répondre à ces objectifs, le travail est divisé en deux grandes sections : la bibliographie et les résultats expérimentaux.

La partie bibliographique (Chapitre I) fait état du contexte scientifique relatif à l'application des procédés membranaires à la cristallisation. Une description précise des procédés de cristallisation et de pervaporation est également présentée.

La partie expérimentale est divisée en 3 chapitres.

Une première partie expérimentale (Chapitre II) est consacrée à l'étude complète de la solubilité des deux formes polymorphes  $\alpha$  et  $\beta$  de l'acide L-glutamique dans différents mélanges eau/éthanol dans le but d'obtenir les données nécessaires au développement du procédé de cristallisation par pervaporation.

L'objectif de la seconde partie expérimentale (Chapitre III) est de déterminer les performances des membranes commerciales sélectionnées pour la séparation de mélanges eau/éthanol à différentes fractions massiques d'éthanol. Pour cela, un dispositif expérimental de pervaporation est mis au point. Les résultats obtenus sur ce pilote permettent d'acquérir une

meilleure connaissance et une meilleure maîtrise du procédé de pervaporation mais surtout une meilleure compréhension des effets des propriétés physiques des membranes sur le flux de perméat et leur sélectivité.

Enfin, dans la troisième et dernière partie expérimentale (Chapitre IV), l'évaluation des performances du procédé de pervaporation appliqué à la cristallisation est décrite. Pour cela, l'influence de plusieurs paramètres du procédé est étudiée : la fraction massique initiale du mélange eau/éthanol, la pression de vide appliquée, la température de la solution et l'ajout d'une semence de cristaux. Ce chapitre permet de mettre en évidence l'influence de ces paramètres sur le contrôle des propriétés finales du produit à cristalliser (taille des cristaux et forme polymorphe) et d'identifier les paramètres limitant du procédé.

# Chapitre I : Étude Bibliographique

## I.1. Généralités sur la cristallisation

La cristallisation fait partie des opérations unitaires les plus importantes en génie des procédés. Elle permet de produire, de purifier ou de séparer des composés solides. C'est une technologie clé dans de nombreux secteurs industriels tels que l'agroalimentaire, la chimie fine, la pharmacie ou la microélectronique.

Cette opération unitaire induit un changement d'état qui permet d'obtenir une phase solide cristallisée à partir d'une phase gazeuse ou liquide. La cristallisation se produit lorsque la solubilité (saturation) d'un des composants, ou solutés, dans la solution est dépassée, la solution est alors dite sursaturée.

La cristallisation à partir d'une solution est le plus souvent mise en place : un matériau, qui est un solide cristallin à une température d'intérêt, est dissout dans un solvant tandis que la cristallisation est induite en modifiant l'état du système de manière à réduire la solubilité du soluté. Il en résulte l'apparition d'un solide cristallin ou amorphe. Le processus de cristallisation se déroule en deux étapes. La nucléation est la première étape, elle correspond à la "naissance" des germes cristallins, également appelés nucléi, (une nouvelle phase solide) dans la solution sursaturée. Puis le cristal stable grandit en taille, passant du nucleus au solide en suspension, il s'agit de la deuxième étape, celle de la croissance cristalline.

Ce processus est principalement régi par les cinétiques de nucléation et de croissance cristalline, dépendantes de la force motrice qu'est la sursaturation (écart de la concentration du soluté par rapport à sa solubilité). Celle-ci peut être obtenue de différentes manières : par refroidissement de la solution, par évaporation du solvant, par ajout d'un antisolvant (un solvant dans lequel le composé à cristalliser est beaucoup moins soluble), en modifiant le pH de la solution ou en ajoutant un réactif (on parle alors de précipitation).

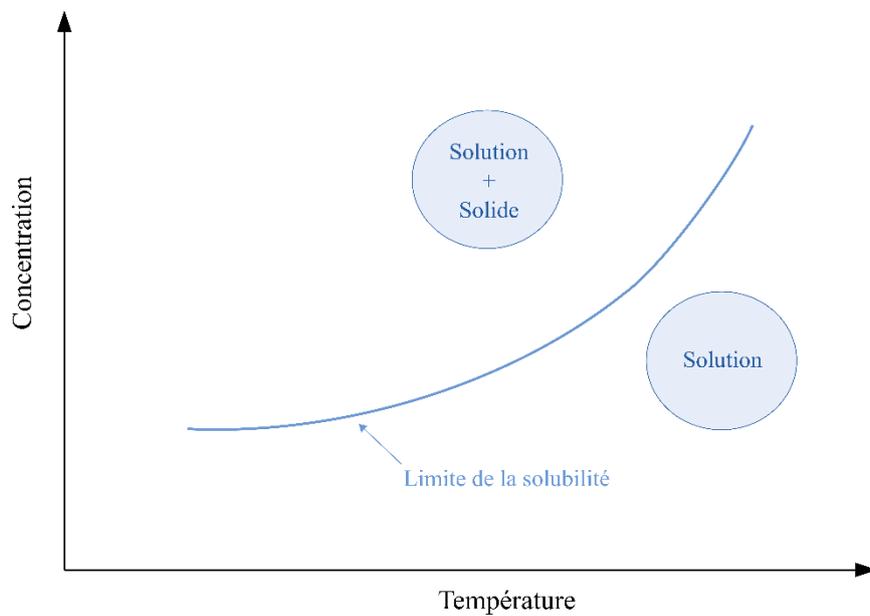
La cristallisation est cruciale dans l'industrie pharmaceutique en tant que procédé de séparation des produits intermédiaires et en tant qu'étape finale dans la fabrication des principes actifs pharmaceutiques.

Cette opération nécessite donc un contrôle particulièrement strict. En raison des objectifs thérapeutiques des produits fabriqués, les propriétés telles que la distribution de tailles des cristaux, le faciès, la pureté ainsi que la structure cristalline (polymorphes) doivent être parfaitement maîtrisés.

### I.1.1. Force motrice de la cristallisation : la sursaturation

À température et pression fixées, la solubilité se définit comme l'équilibre thermodynamique entre une phase liquide et le solide à dissoudre. Elle correspond donc à la concentration en soluté dissous dans une solution saturée. Elle constitue la capacité limite du solvant à dissoudre le soluté (cf. Figure I.1).

La solubilité dépend de la température, de la pression, du pH, de la présence ou non d'impuretés et de la nature du solvant (Tahri, 2016).



**Figure I. 1.** Courbe de solubilité en fonction de la température et à pression constante

Sous la courbe de solubilité (cf. Figure I.1.), la concentration en soluté est inférieure à la solubilité, la nucléation ne peut avoir lieu et les cristaux ajoutés sont dissous. La solution est alors dite sous-saturée. Sur la courbe de solubilité, la concentration en soluté est égale à la concentration maximale qu'il est possible de dissoudre dans le solvant, i.e. la solubilité, la solution est alors dite saturée. Aucun phénomène de nucléation n'a lieu mais les cristaux qui seraient ajoutés à la solution ne pourraient pas se dissoudre.

Pour amorcer la nucléation, il est nécessaire de dépasser l'état d'équilibre (limite de la solubilité) sous une action chimique ou physique. Cette action provoque un déséquilibre thermodynamique où la concentration en soluté est supérieure à la solubilité. La solution est alors dite sursaturée (Cubillas and Anderson, 2010). Le retour à l'équilibre requiert alors d'évacuer le surplus sous forme solide engendrant ainsi la formation d'une suspension. C'est la cristallisation.

La force motrice de la cristallisation, correspond à la différence de potentiel chimique entre la solution sursaturée et la solution saturée (à l'équilibre) (Boistelle and Astier, 1988; Mangin et al., 2009) :

$$\Delta\mu = \mu(T, P) - \mu^*(T, P) = k_B T \ln \frac{C}{C^*} \quad \text{Eq. I.1}$$

Avec :

$\mu(T, P)$  : potentiel chimique du solide en solution (J.mol<sup>-1</sup>)

$\mu^*(T, P)$  : potentiel chimique du solide à l'équilibre (J.mol<sup>-1</sup>)

$k_B$  : constante de Boltzmann (1,381 10<sup>-23</sup> J.K<sup>-1</sup>)

T : température (K)

C : concentration du soluté dans la solution sursaturée (mol.m<sup>-3</sup>)

C\* : concentration du soluté à l'équilibre ou solubilité (mol.m<sup>-3</sup>)

La cristallisation devient possible lorsque le potentiel chimique du soluté en solution est supérieur à celui du soluté en solution à l'équilibre ( $\Delta\mu > 0$ ), dans le cas contraire ( $\Delta\mu < 0$ ) la solution est dite sous-saturée et la dissolution aura lieu (Cubillas and Anderson, 2010; Mersmann, 2001).

Plusieurs expressions peuvent être utilisées pour définir la sursaturation (Boistelle and Astier, 1988) :

- Le rapport de sursaturation  $\beta^*$  qui apparait directement dans l'équation I.1 :

$$\beta^* = \frac{C}{C^*} \quad \text{Eq. I.2}$$

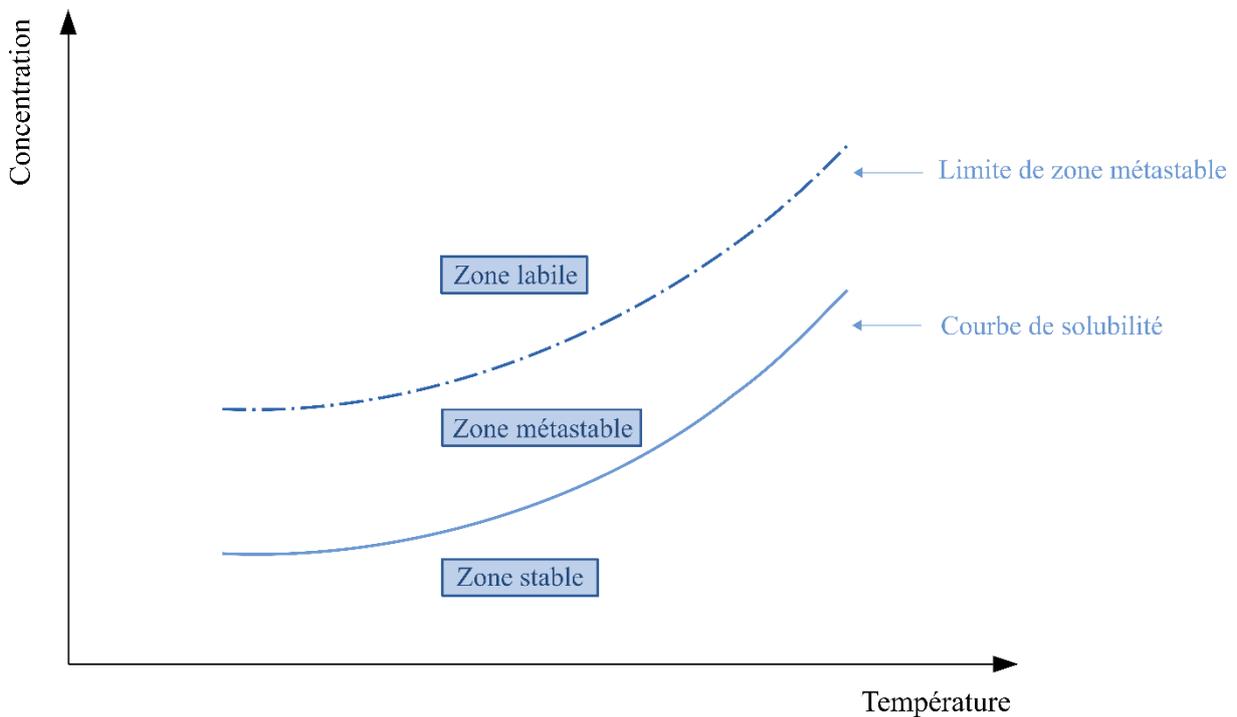
- La sursaturation relative  $\sigma$  :

$$\sigma = \frac{C - C^*}{C^*} \quad \text{Eq. I.3}$$

- La sursaturation absolue  $\Delta C$  :

$$\Delta C = C - C^* \quad \text{Eq. I.4}$$

### I.1.2. Courbe de solubilité et diagramme de métastabilité



**Figure I.2.** Évolution de la solubilité en fonction de la température et limite de métastabilité d'après (Puel et al., 2005)

La courbe de solubilité représente l'évolution de la concentration maximale en soluté (la solubilité) dissout dans un solvant à l'équilibre thermodynamique en fonction d'un paramètre donné (généralement la température), tous les autres paramètres restant constants (P, nature du solvant...). Cette courbe d'équilibre thermodynamique fait apparaître différentes zones (cf. Figure I.2) :

- Une zone stable où aucun cristal ne peut se former et où la dissolution du soluté est toujours possible.
- Une zone métastable où la formation spontanée des cristaux n'est pas possible mais où la solution est sursaturée. En effet, dans cette zone, le retour à l'équilibre est particulièrement lent et l'évacuation du soluté, qui est en excès, est faible. Cependant, il est possible d'introduire une semence de taille calibrée. Les cristaux vont ainsi induire la nucléation de nouveaux cristaux et grossir par croissance cristalline. Il sera alors possible de contrôler la taille finale des cristaux.
- Une zone labile où la nucléation a lieu spontanément, car la sursaturation dans cette zone est importante, et où la maîtrise de la cristallisation n'est pas possible.

La largeur de la zone métastable dépend de nombreux paramètres dont la température, la nature du solvant, la vitesse de refroidissement, la présence ou non d'impuretés et les effets mécaniques (vitesse d'agitation et type d'agitateur) (Kim and Mersmann, 2001).

### I.1.3. Mécanismes de cristallisation

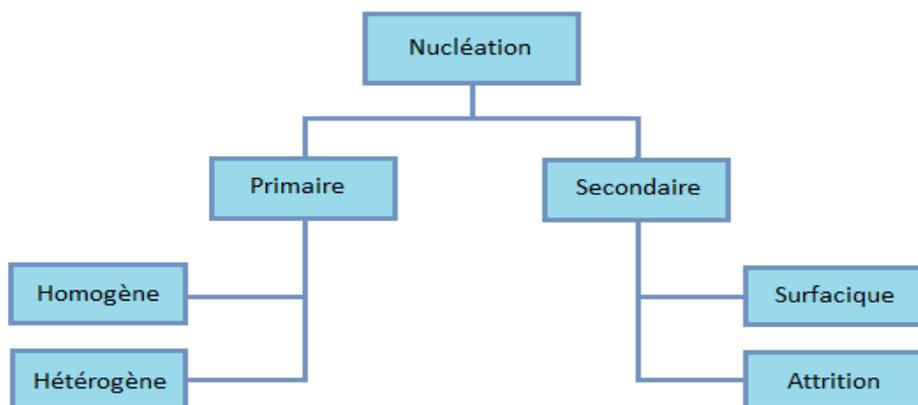
#### I.1.3.1. La nucléation

Dans une solution sursaturée, les molécules d'une espèce dissoute diffusent de façon aléatoire. Certaines molécules vont finir par se rencontrer et former des embryons de germes, ou nucléi, thermodynamiquement stables à partir d'une certaine taille, appelée taille critique. À partir de ces germes, un cristal est susceptible de se développer : c'est la nucléation.

Deux types de nucléation sont à distinguer (cf. Figure I.3) :

- La nucléation primaire, correspondant à l'apparition spontanée d'une phase cristalline dans un milieu dépourvu de cristaux.
- La nucléation secondaire, où les nouveaux germes proviennent de cristaux déjà présents dans la solution ou préalablement introduits (ensemencement).

La nucléation est une étape très importante pour déterminer le faciès et la distribution de la taille des cristaux, c'est pourquoi la compréhension des principes fondamentaux de ce mécanisme est essentielle pour un meilleur contrôle du processus de cristallisation.



**Figure I. 3.** Les différents types de la nucléation

### a) Nucléation primaire

Dans une solution qui ne présente pas de cristaux, les molécules de soluté diffusent au hasard et certaines finissent par se rencontrer. C'est à partir d'une certaine taille que ces agrégats vont former des germes cristallins. On distingue alors deux types de nucléation primaire (Puel et al., 2005) (Mangin et al., 2009) :

- Nucléation primaire homogène : les germes se forment dans le volume de la solution claire.
- Nucléation primaire hétérogène : les germes se forment, préférentiellement, sur un substrat tels que les parois du cristalliseur, l'agitateur ou des particules solides étrangères en suspension (impuretés).

#### i. Nucléation primaire homogène

La nucléation primaire est dite homogène si les germes cristallins sont créés en solution. La formation de tels germes est caractérisée par une certaine enthalpie libre,  $\Delta G$ , aussi appelée énergie libre de Gibbs. La formation d'un germe implique la création d'un volume et d'une surface, mettant en jeu deux énergies antagonistes, une énergie libre de formation du volume,  $\Delta G_V$ , et une énergie libre de formation de la surface,  $\Delta G_S$ . Par la sursaturation, la solution apporte l'énergie de volume mais, en même temps, le germe présente une certaine résistance qui tend à diminuer son énergie de surface (Boistelle and Astier, 1988; Puel et al., 2005). Pour simplifier, si le germe formé est considéré sphérique, de rayon  $r$ , l'enthalpie libre de formation est alors donnée par :

$$\Delta G = \Delta G_V + \Delta G_S = -\frac{4 \pi r^3}{3 V_m} k_B T \ln(\beta^*) + 4 \pi r^2 \gamma_{g,l} \quad \text{Eq. I.5}$$

Avec :

$\Delta G$  : enthalpie libre de formation d'un germe de taille  $r$  (J.mol<sup>-1</sup>)

$r$  : rayon du germe (m)

$V_m$  : volume d'une molécule dans le germe (m<sup>3</sup>)

$k_B$  : constante de Boltzmann (J.K<sup>-1</sup>)

$T$  : température (K)

$\beta^*$  : rapport de sursaturation (-)

$\gamma_{g,l}$  : énergie interfaciale entre le germe et le liquide (J.m<sup>-2</sup>)

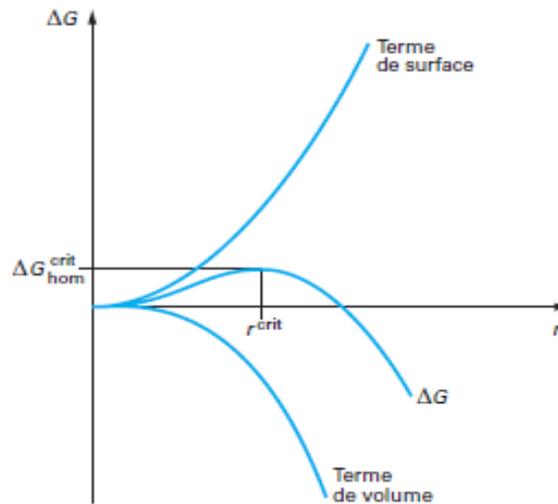
La figure 1.4, ci-dessous, montre la compétition entre les deux termes. La taille du germe critique est atteinte lorsque  $\Delta G$  est maximale et le rayon critique,  $r^{\text{crit}}$ , peut être déterminé (équation dite de Gibbs-Thomson-Freundlich) :

$$r^{\text{crit}} = \frac{2 V_m \gamma_{g,l}}{k_B T \ln \beta} \quad \text{Eq. I.6}$$

La barrière énergétique à franchir pour créer un germe ayant ce rayon critique peut être déduite :

$$\Delta G_{\text{hom}}^{\text{crit}} = \frac{16 \pi V_m^2 \gamma_{g,l}^3}{3 (k_B T \ln(\beta))^2} = \frac{1}{3} \left( 4 \pi r^{\text{crit} 2} \gamma_{g,l} \right) = \frac{1}{3} \Delta G_S \quad \text{Eq. I.7}$$

Cette barrière énergétique s'apparente à une énergie d'activation. On dit que la nucléation primaire homogène est une nucléation « activée ». Cette énergie d'activation ou enthalpie libre de formation d'un germe critique est égale au tiers de l'énergie à fournir pour créer la surface du germe. Ce germe critique est en équilibre instable. En effet, si une molécule est ajoutée, il va alors spontanément croître, mais si une molécule est retirée, il va spontanément se dissoudre, car dans les deux cas il y a diminution de l'enthalpie libre du système (Puel et al., 2005).



**Figure I. 4.** Enthalpie libre d'activation de nucléation homogène en fonction du rayon du germe (Puel et al., 2005)

La vitesse à laquelle apparaissent les germes cristallins, aussi appelée fréquence de nucléation et notée  $J_{1,\text{hom}}$  (cas de la nucléation primaire homogène), se définit comme le nombre de germes formés par unité de volume de solution et de temps (Lindenberg and Mazzotti, 2009) :

$$J_{1,\text{hom}} = A_{1,\text{hom}} \exp\left(-\frac{\Delta G_{\text{hom}}^{\text{crit}}}{k_B T}\right) = A_{1,\text{hom}} \exp\left(-\frac{16 \pi V_m^2 \gamma_{g,l}^3}{3 k_B^3 T^3 (\ln(\beta^*))^2}\right) \quad \text{Eq. I.8}$$

Avec :

$J_{1,\text{hom}}$  : fréquence de nucléation ([nb].m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup>)

$A_{1,\text{hom}}$  : coefficient cinétique ([nb].m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup>)

Il est nécessaire de bien comprendre les implications pratiques de ces équations pour la formation de germes dans des solutions sursaturées. Premièrement, la vitesse de nucléation augmente à mesure que le rapport de sursaturation ( $\beta^*$ ) dans le système augmente, puisque  $\beta^* > 1$ , et donc  $\Delta G_{\text{hom}}^{\text{crit}}$  diminue à mesure que  $\beta^*$  augmente. Deuxièmement, la vitesse de nucléation dépend fortement de la tension interfaciale, puisque  $\Delta G_{\text{hom}}^{\text{crit}}$  est proportionnel à  $\gamma_{\text{g,l}}^3$ . Enfin, la tension interfaciale, quant à elle, dépend de la nature du solvant dans lequel les molécules de soluté sont dispersées : lorsque  $\gamma_{\text{g,l}}$  augmente, la barrière énergétique pour la formation des germes augmente diminuant de fait la vitesse de nucléation (McClements, 2012). Il est intéressant de remarquer que  $\gamma_{\text{g,l}}$  est liée à la solubilité (Mersmann, 2001). Ainsi,  $\gamma_{\text{g,l}}$  augmente lorsque la solubilité diminue. La nucléation devient donc plus difficile dans un mauvais solvant. L'effet est, de plus, amplifié par la variation du facteur pré-exponentiel  $A_{1,\text{hom}}$ , qui diminue lorsque la solubilité diminue.

## ii. Nucléation primaire hétérogène

La nucléation primaire hétérogène implique la présence d'un substrat pour générer un nouveau germe. Ce substrat peut être une paroi du cristalliseur, l'agitateur, une poussière, ou même un cristal (d'une autre phase).

La présence de ces substances étrangères réduit l'énergie requise pour enclencher la nucléation primaire homogène. De ce fait, la nucléation primaire hétérogène se produit à une sursaturation plus faible que la nucléation primaire homogène. La nucléation primaire est donc généralement de type hétérogène dans les réacteurs industriels.

Trois types d'énergie mises en jeu lors de la nucléation primaire hétérogène sont à distinguer :

- L'énergie libre de surface entre le germe et le liquide,  $\gamma_{\text{g,l}}$ .
- L'énergie libre de surface entre le germe et le substrat,  $\gamma_{\text{g,s}}$ .
- L'énergie libre de surface entre le substrat et le liquide,  $\gamma_{\text{s,l}}$ .

L'enthalpie libre de formation d'un germe par nucléation primaire hétérogène peut alors être déduite par :

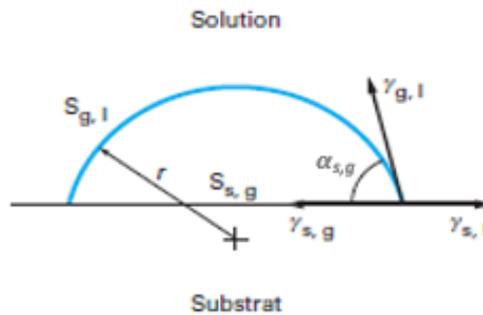
$$\Delta G_{\text{hét}} = -n k_B T \ln \beta^* + S_{g,l} \gamma_{g,l} + S_{g,s} (\gamma_{g,s} - \gamma_{s,l}) \quad \text{Eq. I.9}$$

Avec :

$S_{g,l}$  : surface entre le germe et le liquide (m<sup>2</sup>)

$S_{g,s}$  : surface de l'interface entre le germe et le substrat (m<sup>2</sup>)

Le schéma ci-dessous (cf. Figure I.5) représente les surfaces et les énergies mises en jeu lors de la nucléation hétérogène d'un germe à la surface d'un substrat quelconque.



**Figure I. 5.** Surfaces et énergies libres mises en jeu lors de la nucléation primaire hétérogène (Puel et al., 2005)

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

$$\gamma_{s,l} = \gamma_{g,s} + \gamma_{g,l} \cos \alpha_{s,g} \quad \text{Eq. I.10}$$

Avec :

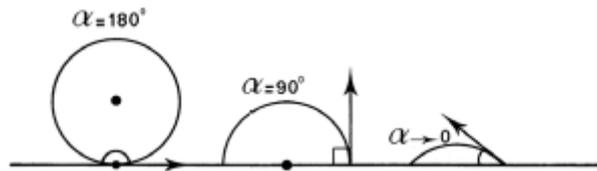
$\alpha_{s,g}$  : angle de contact entre le support et le germe (-)

Si le germe considéré possède une géométrie sphérique, la résolution des équations montre que le rayon critique  $r^{\text{crit}}$  pour la nucléation hétérogène est le même que celui décrit pour la nucléation homogène (cf. Eq. I.6). La barrière énergétique critique à franchir correspond à l'enthalpie libre d'activation critique de nucléation hétérogène, notée  $\Delta G_{\text{hét}}^{\text{crit}}$  (Puel et al., 2005). Sa définition, pour  $r^{\text{crit}}$ , est :

$$\Delta G_{\text{hét}}^{\text{crit}} = f \Delta G_{\text{hom}}^{\text{crit}} \quad \text{Eq. I.11}$$

Avec (cf. Figure I.6) :  $f = \frac{1}{2} - \frac{3}{4} \cos \alpha_{s,g} + \frac{1}{4} \cos^3 \alpha_{s,g}$

- Si  $\alpha_{s,g} = 180^\circ$        $\Delta G_{\text{hét}}^{\text{crit}} = \Delta G_{\text{hom}}^{\text{crit}}$
- Si  $\alpha_{s,g} = 90^\circ$        $\Delta G_{\text{hét}}^{\text{crit}} = \frac{1}{2} \Delta G_{\text{hom}}^{\text{crit}}$
- Si  $\alpha_{s,g} = 0$        $\Delta G_{\text{hét}}^{\text{crit}} = 0$



**Figure I. 6.** Différentes calottes sphériques en fonction de l'angle  $\alpha$  et du support

Comme le facteur  $f$  ne peut être supérieur à 1, l'énergie libre de nucléation hétérogène est toujours inférieure à celle de la nucléation homogène  $\Delta G_{\text{hét}}^{\text{crit}} \leq \Delta G_{\text{hom}}^{\text{crit}}$ .

Ainsi, le mécanisme de nucléation hétérogène est plus favorable et se fera plus facilement que le mécanisme de la nucléation homogène.

Enfin, la fréquence de nucléation primaire hétérogène  $J_{1,\text{hét}}$  ( $\text{nb.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$ ) est définie par :

$$J_{1,\text{het}} = A_{1,\text{hét}} \exp\left(-\frac{\Delta G_{\text{hét}}^{\text{crit}}}{k_B T}\right) = A_{1,\text{hét}} \exp\left(-f \frac{16 \pi V_m^2 \gamma_g^3}{3 k_B^3 T^3 (\ln \beta^*)^2}\right) \quad \text{Eq. I.12}$$

Où les mêmes influences des paramètres opératoires que pour la nucléation homogène apparaissent (Puel et al., 2005).

## b) Nucléation secondaire

La nucléation secondaire est un mécanisme qui n'a lieu qu'en présence préalable de cristaux du soluté à cristalliser (Garside, 1985). Elle peut se produire de deux manières différentes : nucléation surfacique et nucléation par attrition.

### i. Nucléation secondaire surfacique

La nucléation secondaire dite de surface se traduit par l'arrachement d'agrégats moléculaires à la surface des cristaux en croissance sous l'effet soit de forces de cisaillement du liquide soit de chocs (entre les cristaux eux-mêmes, avec les parois du cristalliseur ou avec l'agitateur).

La formation de ces agrégats ou excroissances à la surface des cristaux nécessite le franchissement d'une barrière énergétique. La nucléation secondaire de surface est donc encore

une nucléation « activée ». L'énergie d'activation de cette nucléation secondaire surfacique pour les cristaux moléculaires est donnée par l'équation suivante (Mersmann, 2001) :

$$\Delta G_{\text{surf}}^{\text{crit}} = \frac{\pi d_m^3 \gamma_{g,l}^2}{k_B T \ln(\beta)} \quad \text{Eq. I.13}$$

Avec :

$\Delta G_{\text{surf}}^{\text{crit}}$  : enthalpie libre d'activation de la nucléation secondaire (J)

$d_m$  : diamètre moléculaire (m)

$\gamma_{g,l}$  : énergie interfaciale germe – liquide (J.m<sup>-2</sup>)

Comme pour la nucléation primaire, la germination par nucléation secondaire surfacique est favorisée par une augmentation de la sursaturation, de la température ou par l'utilisation d'un solvant ayant une bonne affinité pour le cristal. La barrière énergétique de la nucléation surfacique,  $\Delta G_{\text{surf}}^{\text{crit}}$ , est plus faible que celle de la nucléation primaire hétérogène,  $\Delta G_{\text{het}}^{\text{crit}}$  (Puel et al., 2005).

Une équation cinétique empirique décrivant les effets des paramètres clés sur un large domaine de conditions expérimentales est souvent utilisée (Puel et al., 2005):

$$J_{2,\text{surf}} = A_{2,\text{surf}} S_c \exp\left(-\frac{\Delta G_{\text{surf}}^{\text{crit}}}{k_B T}\right) \quad \text{Eq. I.14}$$

Avec :

$J_{2,\text{surf}}$  : fréquence de nucléation secondaire de surface ([nb].m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup>)

$A_{2,\text{surf}}$  : coefficient cinétique ([nb].m<sup>-5</sup>.s<sup>-1</sup>)

$S_c$  : surface des cristaux (m<sup>2</sup>)

## ii. Nucléation secondaire par attrition

La nucléation secondaire par attrition résulte des chocs subits par les cristaux en suspension. C'est un processus mécanique qui ne nécessite, dans un premier temps, aucune sursaturation. C'est donc un processus non activé (El Bazi, 2011; Puel et al., 2005). Par la suite, les fragments, résultant de ces collisions et ayant une taille supérieure à la taille critique ( $r > r^{\text{crit}}$ ), vont former la base de nouveaux germes. La sursaturation a donc une influence sur cette nucléation secondaire par attrition, en agissant sur la « survie » des fragments formés. Les chocs à l'origine de ce phénomène d'attrition sont essentiellement issus de la collision des cristaux avec le mobile d'agitation. Les chocs entre cristaux ou avec les parois du cristalliseur, ralentis par le film

liquide qui doit être expulsé, sont en effet a priori d'intensité trop faible pour endommager les cristaux.

La fréquence de nucléation secondaire d'attrition peut être exprimée par une équation cinétique empirique décrivant les effets des paramètres clés sur un large domaine de conditions expérimentales (Puel et al., 2005):

$$J_{2,att} = K_{att} (\Delta C)^a (M_c)^b \varepsilon^c \quad \text{Eq. I.15}$$

Avec :

$J_{2,att}$ :	fréquence de nucléation secondaire	$([nb].m^{-3}.s^{-1})$
$\Delta C$ :	sursaturation absolue	$(kg.m^{-3})$
$M_c$ :	concentration massique des cristaux en suspension	$(kg.m^{-3})$
$\varepsilon$ :	puissance dissipée par l'agitateur par unité de masse de suspension	$(W.kg^{-1})$
$K_{att}$ :	constante de proportionnalité, dépendante de T	(-)

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

Contrairement à la nucléation primaire qui ne se produit qu'au niveau de la limite de la zone métastable, la nucléation secondaire peut se produire durant toute la cristallisation (faible sursaturation). La maîtrise de ce phénomène reste difficile à l'échelle industrielle. Différentes méthodes sont employées pour le minimiser. L'ajustement des conditions d'agitation ou des conditions hydrodynamiques est le moyen le plus efficace.

### **I.1.3.2. Croissance cristalline**

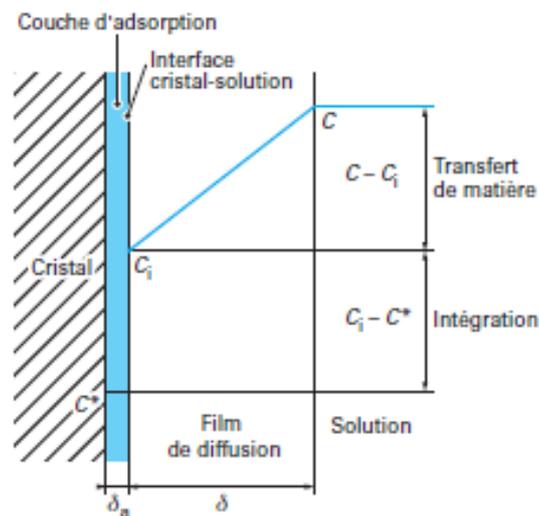
Une fois que les germes stables sont formés, ils grossissent pour devenir des cristaux en incorporant des molécules solubles supplémentaires à l'interface solide-liquide, c'est l'étape de croissance cristalline. Ce processus se poursuit jusqu'à épuisement de la sursaturation et le retour du système à l'état d'équilibre (McClements, 2012).

Les cristaux formés présentent alors différents faciès, et chaque face croît à une vitesse différente, en fonction du milieu de cristallisation, de la nature des interactions mais aussi des défauts apparaissant à la surface. Tous ces éléments expliquent en partie la diversité des faciès cristallins existants (McClements, 2012).

La croissance des cristaux se fait par le transport de molécules de soluté jusqu'à la surface des cristaux et par leur intégration dans la structure cristalline. Ce processus se déroule en deux grandes étapes :

1. L'étape de transfert : diffusion du soluté depuis la solution jusqu'à la surface du cristal.
2. L'étape d'intégration : le soluté est intégré au réseau cristallin sous forme d'unité de croissance.

Pour décrire les différents mécanismes ayant lieu lors de l'étape de croissance, le modèle du film est utilisé. Ce dernier repose sur l'existence d'un film de solution et d'une couche d'adsorption qui entoure le cristal.



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

**Figure I. 7.** Profil de concentration autour d'un cristal dans le modèle du film (Puel et al., 2005)

Comme la figure I.7 le montre, le soluté traverse le film d'épaisseur  $\delta$  par diffusion volumique, puis arrive, dans la couche d'adsorption d'épaisseur  $\delta_a$  afin de trouver un site d'intégration par diffusion surfacique. Dans le film de diffusion volumique, il y a une variation de la concentration  $C$  jusqu'à la concentration  $C_i$  dans la couche d'adsorption. La concentration à la surface du solide est, quant à elle, supposée égale à la concentration à l'équilibre  $C^*$  (Puel et al., 2005).

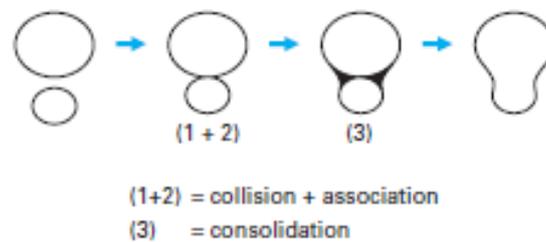
### I.1.3.3. Agglomération

L'agglomération correspond à l'unification de deux ou plusieurs cristaux en une seule entité plus grosse. Deux types de mécanismes d'agglomération, classiquement désignés par primaire

et secondaire, sont à distinguer. Dans le processus d'agglomération primaire, les microcristaux vont s'accoler en rapprochant leur couche de diffusion entre eux ou avec des cristaux en cours de croissance par des forces d'interaction ou d'attraction. Dans le processus d'agglomération secondaire, les agglomérats se forment à partir de particules isolées déjà formées qui se rencontrent, puis se soudent.

Le processus d'agglomération (cf. Figure I.8) peut être présenté par la succession des trois étapes suivantes (Puel et al., 2005) :

- La collision entre les particules
- L'association
- La consolidation de la liaison



**Figure I. 8.** Mécanisme d'agglomération de deux particules (Puel et al., 2005)

La cinétique d'agglomération est définie par :

$$r_{ij} = K_{ij} N_i N_j \quad \text{Eq. I.16}$$

Avec :

$r_{ij}$  : vitesse d'agglomération (nb de collision.m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup>)

$K_{ij}$  : noyau d'agglomération, constante cinétique d'agglomération (nb<sup>-1</sup>.m<sup>3</sup>.s<sup>-1</sup>)

$N_i$  et  $N_j$  : concentration des particules de taille  $i$  et  $j$  (nb de particules.m<sup>-3</sup>)

En cristallisation, l'agglomération constitue un phénomène très important, notamment dans les réactions de précipitation. En effet, ce mécanisme peut affecter de manière significative la distribution de taille des particules. L'agglomération peut être voulue dans le but d'améliorer la qualité physique des particules formées, notamment en terme de filtrabilité. En revanche, le processus d'agglomération sera un processus subit qu'il conviendra de minimiser lorsque des particules nanométriques ou micrométriques sont souhaitées.

Différents paramètres peuvent influencer le processus d'agglomération : les conditions hydrodynamiques (turbulence locale, mélange...), la nature du solvant (viscosité), la taille et le nombre de cristaux, le rapport de sursaturation et la vitesse de croissance mais également les forces de cohésion entre le solvant, les impuretés et les cristaux (Resende de Azevedo, 2015).

#### **I.1.3.4. Mécanismes de fin de cristallisation : brisure et mûrissement d'Ostwald**

##### **a) Brisure et attrition**

La brisure est un processus mécanique qui entraîne la fragmentation d'une particule en cristaux plus petits. La brisure se différencie de l'attrition par la taille des fragments produits. Ce mécanisme, indépendant de la sursaturation, s'applique plus particulièrement aux agglomérats. La brisure des particules est principalement induite par les chocs (particules-parois, particules agitateur, et éventuellement entre particules elles-mêmes) et/ou par le cisaillement (pouvant rompre les liaisons fragiles ou potentiellement provoquer une érosion des particules primaires de la surface des agglomérats). L'hydrodynamique joue donc un rôle important, et le choix du type d'agitateur peut être crucial (Puel et al., 2005).

##### **b) Mûrissement d'Ostwald**

Lorsque la croissance est terminée, ou du moins en apparence, la concentration en soluté dans la solution revient à la valeur de la solubilité ( $C^*$ ). Cependant, la suspension contient de très nombreux cristaux, formés à des moments différents et donc de tailles très différentes. Or, la solubilité  $C^*$  représente la concentration de la solution en équilibre avec les cristaux de taille « infinie ». L'équation de Gibbs-Thomson-Freundlich (cf. équation I.6) indique que les petits cristaux, de taille  $r^{crit}$  sont en équilibre dans une solution de concentration  $C_{crit}^*$  supérieure à  $C^*$  :

$$\ln \frac{C_{crit}^*}{C^*} = \frac{2 M \gamma_{g,l}}{\rho_c R T} \frac{1}{r^{crit}} \quad \text{Eq. I.17}$$

Avec :

$R$  : constante des gaz parfaits (8,314 J.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>)

$M/\rho_c$  : volume d'une mole de cristal (masse molaire/masse volumique) ou mol/m<sup>3</sup>

L'équation de Gibbs-Thomson-Freundlich montre en fait que la solubilité  $C_{crit}^*$  dépend de la taille des cristaux  $r^{crit}$ . Elle est d'autant plus grande que les cristaux sont plus petits.

Pour une particule de rayon  $r^{\text{crit}}$ , il y aura donc une concentration  $C_{\text{crit}}^* > C^*$  pour laquelle cette particule est stable. À cette concentration, une particule, ayant un rayon  $r > r^{\text{crit}}$ , va grossir car, pour elle, la solution est sursaturée. Au contraire, si  $r < r^{\text{crit}}$ , la particule va tendre à se dissoudre car la concentration de la solution est inférieure à la solubilité de cette particule de taille  $r$ . Il y a donc une sur-solubilité des petits cristaux dans une solution qui est, de manière globale, à l'équilibre (Boistelle and Astier, 1988).

Ainsi, dans une même solution, les plus petits cristaux sont condamnés à se dissoudre. Le soluté, ainsi libéré, est absorbé par les plus gros cristaux qui, quant à eux, vont croître. En théorie, ce processus ne s'arrête que si tous les cristaux ont approximativement la même taille ou convergent vers un unique cristal de grande taille : c'est le mûrissement d'Ostwald (Puel et al., 2005). En pratique, la solubilité ne varie généralement plus de manière significative, entre les cristaux de taille supérieure à  $1 \mu\text{m}$ . Le mûrissement affecte donc les suspensions contenant des cristaux très fins et devient très lent lorsque les cristaux dépassent le micromètre.

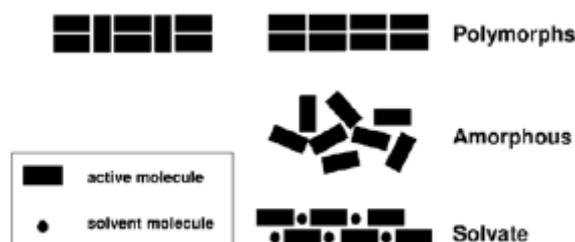
De même que pour la nucléation et la croissance, le mûrissement d'Ostwald dépend de différents paramètres tels que la présence d'impuretés dans le milieu, l'agitation, la température... (Puel et al., 2005).

#### **I.1.4. Polymorphisme**

##### **I.1.4.1. Définition**

La cristallisation d'une même espèce (même molécule) peut mener à la formation de différents cristaux en fonction de la nature de la cristallisation (à l'état fondu ou en solution) et des conditions opératoires (pression, température, nature du solvant...). Ces cristaux, que l'on appelle polymorphes, ont la même composition chimique mais présentent des propriétés physico-chimiques différentes comme, par exemple, la température et l'enthalpie de fusion, la densité, la compressibilité, la dureté et le faciès, mais aussi la solubilité et par conséquent la vitesse de dissolution (Mangin et al., 2008).

À noter également que les phases cristallines d'une même espèce chimique peuvent incorporer des molécules de solvants (solvates) ou d'eau (hydrate), à l'intérieur du réseau. Ces phases cristallines formées à partir de la même molécule, mais plus ou moins solvatées (y compris la phase anhydre), sont dénommées « pseudo-polymorphes ». Les pseudo-polymorphes présenteront souvent des structures cristallines différentes, (cf. Figure I.9) (Bauer, 2004; Hilfiker, 2006).



**Figure I. 9.** Schéma d'une forme polymorphe, amorphe et solvate (Hilfiker, 2006)

Dans l'industrie pharmaceutique, l'un des aspects les plus importants de la mise au point d'un médicament concerne l'état physique des molécules d'intérêt pharmaceutique. En effet, il a été démontré, à de nombreuses reprises, que plusieurs substances médicamenteuses et composés organiques connexes peuvent être obtenus sous plus d'une forme cristalline (Bernstein, 2002; Brittain et al., 2009). Les différences de propriétés physico-chimiques peuvent avoir alors une influence très importante sur la stabilité, la biodisponibilité (activité/toxicité), ainsi que sur la mise en forme du principe actif (galénique). Un exemple révélateur de la non-maîtrise du polymorphisme est celui du laboratoire Abbott et la production du médicament Norvir® dont le principe actif est le Ritonavir. La production industrielle de ce produit avait dû être arrêtée, peu de temps après sa mise sur le marché, suite à l'apparition inattendue d'une forme plus stable, rendant alors difficile, par effet de contamination, la cristallisation de la forme métastable obtenue jusqu'alors et pour laquelle un brevet avait été déposé (Bauer et al., 2001).

Bien heureusement, les cas où les polymorphes, d'une même entité chimique, présentent différentes biodisponibilités ne sont pas majoritaires. C'est surtout en terme de stabilité que les conséquences les plus fréquentes sont rencontrées.

Afin d'appréhender les problèmes dus au polymorphisme, il est nécessaire de mieux comprendre les aspects thermodynamique et cinétique du phénomène.

#### **I.1.4.2. Aspect thermodynamique**

D'un point de vue thermodynamique, les différents polymorphes, qui existent pour 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 (Mangin et al., 2009).

Cette énergie libre de Gibbs est liée à l'enthalpie H et l'entropie S de la phase par :

$$G(T) = H(T) - T S(T) \tag{Eq.I.18}$$

Avec :

G : enthalpie libre (J)

H : enthalpie de la phase (J)

S : entropie de la phase (J/K)

T : température considérée (K)

Pour un composé qui cristallise sous deux formes polymorphes I et II (système dimorphique) à T et P données, les relations suivantes sont établies :

$$G_I(T) = H_I(T) - T S_I(T) \quad \text{Eq. I.19}$$

$$G_{II}(T) = H_{II}(T) - T S_{II}(T) \quad \text{Eq. I.20}$$

Ainsi :

- Si  $G_I < G_{II}$ , la forme I est la plus stable thermodynamiquement ;
- Si  $G_I > G_{II}$ , la forme II est la plus stable thermodynamiquement ;
- Si  $G_I = G_{II}$ , les formes I et II sont à l'équilibre thermodynamique ;

Ceci implique que si, par exemple, le polymorphe II est considéré plus stable que le polymorphe I, alors son potentiel chimique  $\mu_{II}$  est plus faible :

$$G_{II} < G_I \quad \rightarrow \quad \mu_{II,\text{solide}} < \mu_{I,\text{solide}} \quad \text{Eq. I.21}$$

À l'équilibre, c'est-à-dire si la phase solide est en contact avec la solution saturée, les potentiels chimiques sont identiques pour les deux espèces en phase solide et liquide :

$$\left. \begin{aligned} \mu_{I,\text{solide}} = \mu_{I,\text{solution}} = \mu^0 + RT \ln a_{I,\text{solution}} \\ \mu_{II,\text{solide}} = \mu_{II,\text{solution}} = \mu^0 + RT \ln a_{II,\text{solution}} \end{aligned} \right\} \quad \text{Eq. I.22}$$

Où  $a_i$  est l'activité de l'espèce i en solution (-).

Ainsi, l'équation I.21 devient :

$$\mu^0 + RT \ln a_{II,\text{solution}} < \mu^0 + RT \ln a_{I,\text{solution}} \quad \rightarrow \quad a_{II} < a_I \quad \text{Eq. I.23}$$

$$\text{Où } a_i = \gamma_i \frac{C_i}{C^0}$$

Avec :

$\gamma_i$  : coefficient d'activité (-)

$C_i^*$  : concentration molaire de i en solution à l'équilibre avec la phase solide I (mol.L<sup>-1</sup>)

$C^0$  : concentration de référence (1 mol.L<sup>-1</sup>)

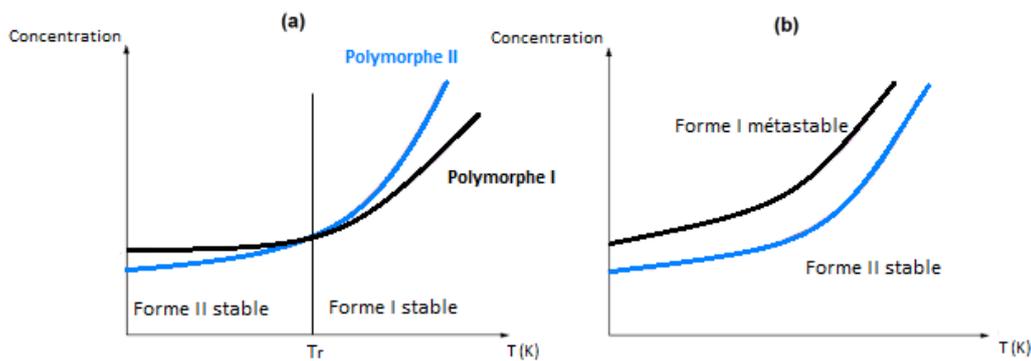
En raison de la proportionnalité entre activité et concentration pour les solutions diluées, l'équation I.23 peut être réécrite :

$$C_{II}^* < C_I^* \quad \text{Eq.I.24}$$

Ce résultat important montre que le polymorphe le plus stable a toujours la solubilité la plus faible et inversement, quel que soit le solvant en contact avec le solide (Mangin et al., 2009).

Pour étudier la stabilité des polymorphes, le moyen le plus simple est donc la détermination de leur solubilité.

Sur la figure I.10 ci-dessous sont représentées deux situations possibles dans le cas d'un système dimorphique :



**Figure I. 10.** Courbes de solubilité pour un système dimorphique (a) cas d'un système énantiotrope (b) cas d'un système monotrope

- Le système est considéré comme énantiotrope si les courbes de solubilité se croisent à une température de transition (notée  $T_r$ ) inférieure aux points de fusion des formes I et II. Comme le montre la figure I.10 (a), le polymorphe II est moins soluble en dessous de la température de transition et donc stable dans cette plage de température. Inversement, au-dessus de la température de transition, le polymorphe I est la forme stable.
- Le système est considéré comme monotrope si les courbes de solubilité ne se croisent pas. Dans la figure I.10 (b), c'est le polymorphe II qui est le plus stable.

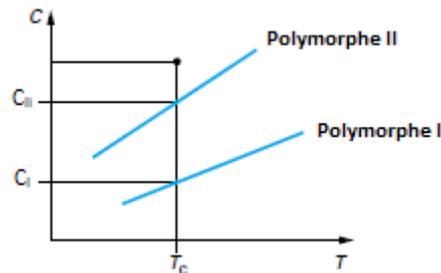
### I.1.4.3. Aspect cinétique

Comme on a pu le constater précédemment, d'un point de vue thermodynamique, les différentes formes polymorphes issues d'un même composé n'ont pas la même énergie libre de Gibbs ; le polymorphe présentant l'énergie la plus faible est donc le polymorphe le plus stable. Cependant, la phase qui est produite n'est pas nécessairement la phase la plus stable, au regard des facteurs cinétiques, retardant alors l'établissement de l'équilibre thermodynamique. Ceci a été formulé par la règle des phases d'Ostwald qui stipule qu'un système chimique ne tend pas directement vers l'état le plus stable, mais plutôt vers l'état métastable qui lui est le plus proche.

Pour mettre en évidence la cristallisation de phases instables, le cas d'un composé cristallisant sous les deux formes polymorphiques I et II comme représenté sur la figure I.11 (Bauer, 2004) est considéré.

Avant que la cristallisation ne commence, la concentration de la solution correspond à  $C_i$ .

Si le rapport de sursaturation  $\beta^*$  est la seule force motrice de la cristallisation, seule la forme I doit cristalliser puisque  $\beta^*_I = C_i/C_I$ ,  $\beta^*_{II} = C_i/C_{II}$  et que  $\beta^*_I > \beta^*_{II}$ , cela conformément à la loi thermodynamique stipulant que tout système évolue nécessairement vers son état d'énergie libre minimale. Or la phase métastable II cristallise souvent en premier.



**Figure I. 11.** Courbes de solubilité de deux formes cristallines I et II d'un composé donné en fonction de la température (Bauer, 2004)

Soient  $J_I$  et  $J_{II}$ , les vitesses de nucléation respectivement des polymorphes I et II (cf. Eq I.8), dans le cas de la formation de la phase métastable alors  $J_{II} > J_I$ . Ceci s'explique de deux manières :

- La phase II a une énergie interfaciale  $\gamma_{II}$  inférieure à celle de la phase I,  $\gamma_I$ .
- Le facteur cinétique  $A_{II}$  est supérieur à  $A_I$ .

Dans les deux cas, l'apparition du polymorphe II métastable est facilitée au détriment de celle polymorphe I.

Pour illustrer cela, Bauer (2004) a calculé les fréquences de nucléation des deux phases solides pour des valeurs habituelles des paramètres de l'équation Eq.I.8 (Bauer, 2004). Il montre qu'avec des valeurs de sursaturation légèrement différentes  $\beta^*_I = 1,78$  et  $\beta^*_{II} = 1,60$  (soit 10% de différence), des tensions interfaciales de  $\gamma_I = 0,010 \text{ J. m}^{-2}$  et  $\gamma_{II} = 0,008 \text{ J. m}^{-2}$  (soit 20% de différence) et les autres paramètres étant identiques, alors le rapport des vitesses de nucléation est de :  $\frac{J_{II}}{J_I} = 6. 10^6$ .

La vitesse de nucléation de la forme II est plus rapide et ce en raison d'une faible différence entre les énergies interfaciales. Ceci explique bien comment la phase métastable cristallise avant la phase stable malgré le fait qu'elle croît à plus faible sursaturation que cette dernière. Le polymorphe II métastable se forme donc pour des raisons cinétiques. Les facteurs cinétiques qui imposent la nucléation l'emportent sur les facteurs thermodynamiques qui imposent l'équilibre final.

La forme métastable II reste présente tant qu'aucun germe du polymorphe I stable n'apparaît en solution. En effet, lorsque le polymorphe II croît, la concentration du soluté, notée C, diminue jusqu'à atteindre  $C_{II}$ , la solution est alors à l'équilibre avec la phase II mais reste sursaturée par rapport à la phase I (cf. Figure I.11). Mais, dès qu'un germe du polymorphe I se forme, la concentration de soluté C devient inférieure à  $C_{II}$ , et le polymorphe II est donc condamné à se dissoudre. Le soluté ainsi libéré sert alors à la croissance des cristaux de la phase stable I.

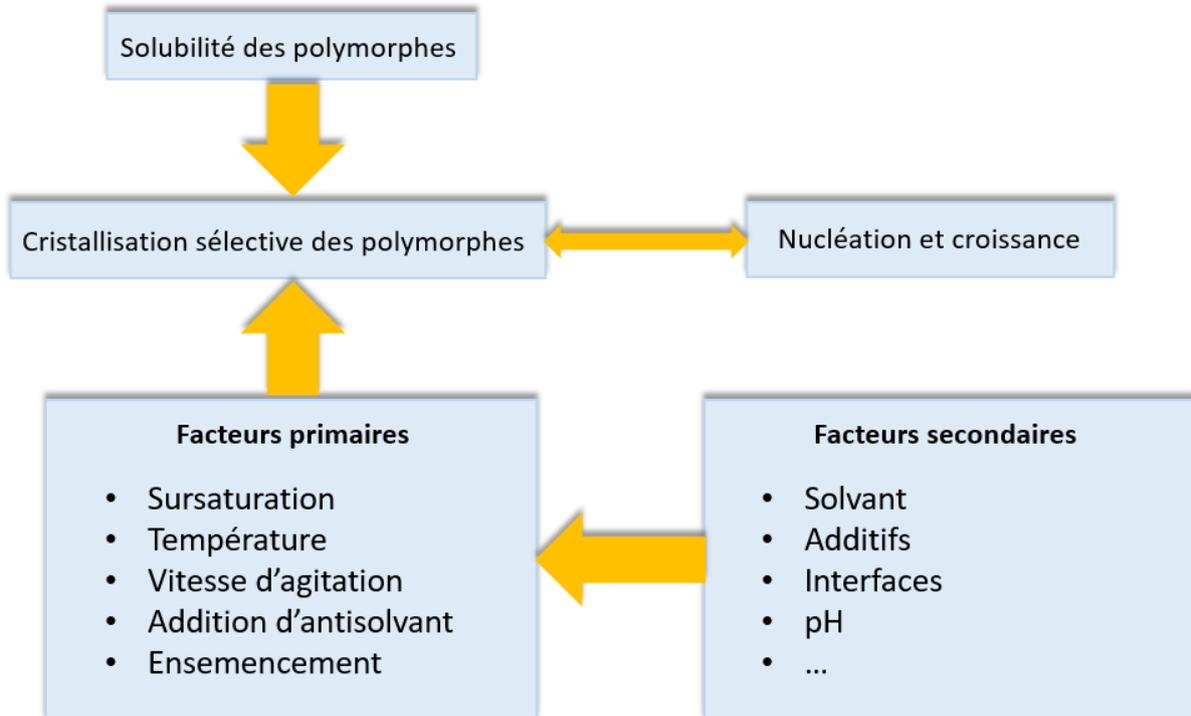
#### **I.1.4.4. Stratégie de contrôle de la forme polymorphe souhaitée**

Lorsqu'un système présente plusieurs phases polymorphes, il existe deux possibilités selon que le polymorphe souhaité soit le plus stable thermodynamiquement ou le métastable.

Pour contrôler le polymorphe qui émergera dans la cristallisation des produits pharmaceutiques, il faut choisir entre des voies de cristallisation concurrentes régies par la thermodynamique, la nucléation des cristaux et la cinétique de croissance (Rodríguez-Spong, 2004). La figure I.12 propose une représentation schématique des facteurs contrôlant la cristallisation des polymorphes. Les facteurs fondamentalement influents sont désignés comme facteurs primaires, tandis que les additifs, les solvants et les interfaces sont inclus dans les facteurs secondaires. La température et la sursaturation sont considérées comme des facteurs de contrôle fondamentalement importants.

Typiquement, les techniques utilisées pour contrôler la croissance du polymorphe souhaité sont basées sur les conditions de pression, l'ajout d'impuretés, la modification de la viscosité de la

solution, l'utilisation des champs électriques/magnétiques....(Drioli et al., 2015). Cependant, les mécanismes gouvernant ces effets sont peu connus et la relation quantitative entre les facteurs opérationnels et les caractéristiques de cristallisation des polymorphes n'est pas clairement comprise et, dans de nombreux cas, elle dépend du système étudié.



**Figure I. 12.** Schéma des facteurs contrôlant la cristallisation des polymorphes

Une manière simple d'obtenir le polymorphe souhaité serait d'éviter la nucléation primaire hétérogène, qui est un mécanisme parfois instable pouvant produire une phase solide différente de la phase souhaitée. En général, l'inoculation est utilisée pour garantir la formation du polymorphe souhaité dans la suspension le plus rapidement possible.

- Si le polymorphe stable est celui désiré, la situation peut être contrôlée au moyen de l'inoculation par le polymorphe stable. Il y a, cependant quelques précautions à prendre concernant la préparation de la semence. En effet, il est nécessaire de s'assurer que le bon polymorphe est inoculé, que la surface de la semence soit activée pour que celle-ci soit efficace et enfin que la semence soit ajoutée dans un milieu sursaturé avant que la nucléation primaire n'est lieu (Beckmann, 2000). C'est ce dernier point qu'il faut privilégier le plus possible. Au contact de la semence de la phase polymorphe stable, il est possible de former une autre phase polymorphe métastable, mais celle-ci se dissoudra au profit de la phase solide stable (règle des phases d'Ostwald) (Mangin et al., 2008).

- Si le polymorphe métastable est celui désiré, la situation n'est pas favorable et le risque de transition vers une phase cristalline plus stable ne peut être complètement écarté. Un ensemencement de la phase métastable doit être effectué avec de plus grandes précautions. En effet, le système utilisé pour réaliser les opérations de cristallisation doit être très minutieusement nettoyé entre chaque opération avec du solvant pour s'assurer qu'il n'y ait pas de germe stable présent dans le milieu. Les règles d'ensemencement citées dans le point ci-dessus doivent être également suivies.

D'autres méthodes peuvent être mises en œuvre pour éviter l'ensemencement. Parmi celle-ci, l'ajout d'additifs peut favoriser l'apparition d'une forme polymorphe métastable. Quelques exemples appliquant cette méthode sont déjà répertoriés dans la littérature (Agarwal and Berglund, 2003; Gu et al., 2002). À savoir que cette méthode est peu utilisée dans l'industrie pharmaceutique, car l'addition d'espèces chimiques qui restent solubles dans le procédé ne satisfait pas forcément les contraintes réglementaires.

### **I.1.5. Techniques de cristallisation**

Pour atteindre un état de sursaturation et donc initier une cristallisation, plusieurs techniques sont possibles :

- **Cristallisation par refroidissement.** La solubilité varie en fonction de la température, le refroidissement ou le chauffage de la solution induit la sursaturation.
- **Cristallisation par évaporation.** La solubilité est indépendante de la température, la cristallisation se fait par évaporation d'une partie du solvant jusqu'à ce que la concentration de matière dissoute dans la solution résiduelle dépasse la sursaturation.
- **Cristallisation sous vide.** La mise sous vide va permettre à la fois de refroidir et d'évaporer une partie de la solution. Grâce à cette technique, une importante quantité de cristaux peut être obtenue à partir de solutions moyennement concentrées.
- **Cristallisation par ajout d'antisolvant.** L'ajout d'un antisolvant permet de réduire la solubilité du soluté et ainsi de générer une sursaturation élevée. Les antisolvants sont généralement choisis car ils sont miscibles avec le solvant. Le soluté est, quant à lui, insoluble ou beaucoup moins soluble dans l'antisolvant. Dans ce cas précis l'antisolvant est coulé dans la solution contenant le soluté. Une autre méthode qui consiste à couler la solution saturée dans l'antisolvant afin de générer la sursaturation peut être employée, il s'agit de l'antisolvant inverse.

- **Cristallisation par précipitation.** Le mode opératoire le plus courant dans cette technique est la précipitation semi-batch simple jet où la solution de réactif B est coulée dans une cuve agitée contenant initialement un pied de solution de réactif A. La cristallisation résulte du mélange de deux flux, le flux alimenté et le flux circulé par l'agitateur.

## **I.2. Les procédés membranaires : cas de la pervaporation**

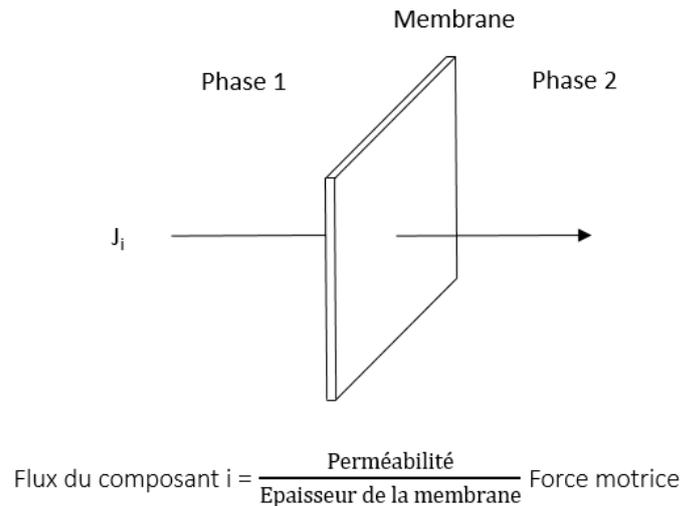
### **I.2.1. Généralités sur les procédés membranaires**

Les procédés membranaires connaissent, depuis de nombreuses années, un intérêt croissant pour le traitement des eaux usées et des eaux potables mais également dans les industries agroalimentaires, pharmaceutiques et biotechnologiques. Les procédés membranaires sont utilisés pour des opérations de séparation, clarification, purification et concentration destinées à la production de molécules, de particules et d'émulsions (Pabby et al., 2009) (Charcosset, 2009; Drioli, 1987; Li et al., 2004; Madaeni, 1999; Matsuura, 2001; Matsuura and Sourirajan, 1972). Les procédés membranaires offrent de nombreux avantages parmi lesquels leur sélectivité, une surface par unité de volume importante, mais aussi la possibilité de contrôler le contact et/ou le mélange entre deux phases.

#### **I.2.1.1. La membrane et sa fonction**

Une membrane est une barrière physique qui sépare deux phases et contrôle le transport des différents solutés, d'une phase à l'autre jusqu'à l'atteinte de l'équilibre thermodynamique. Elle peut être poreuse ou dense, symétrique ou asymétrique. Elle peut également être solide ou liquide et peut être constituée d'un matériau organique, inorganique ou métallique.

La séparation d'un mélange dans un procédé membranaire résulte du transport des différents composants à travers la membrane. Le transfert de matière d'un composant est déterminé par la ou les forces agissant sur le composant en question et la perméabilité de la matrice membranaire. La figure I.13 montre le flux  $J$  d'un composant  $i$  de la phase 1 qui passe à travers une membrane en fonction de la force motrice, la perméabilité de la membrane et l'épaisseur de membrane.



**Figure I. 13.** Transport à travers une membrane en fonction de la force motrice, de l'épaisseur et la perméabilité de la membrane

Le flux d'un composant à travers une membrane est le résultat soit d'un flux de matière convectif à travers une matrice membranaire poreuse, soit de la diffusion des composants individuels à travers un matériau dense.

Ainsi, les membranes utilisées dans les nombreux domaines d'applications diffèrent par leur structure, leur fonction et la manière dont elles sont utilisées.

#### **I.2.1.2. Procédés de séparation**

Dans cette partie, une description succincte des procédés classiques de séparation/filtration membranaire est donnée.

**L'osmose inverse (OI) :** l'OI est une technique séparative qui consiste à extraire l'eau d'une solution, en général salée, circulant en amont d'une membrane adéquate sous une pression suffisante pour inverser le flux osmotique. Le transport sélectif du solvant dépend essentiellement de la nature et de la structure de la membrane mais aussi de la différence de pression transmembranaire (Brun, 1989). Les pressions appliquées en OI sont, le plus souvent, comprises entre 20 et 80 bars. Les principales applications industrielles sont la production d'eau potable à partir d'eau de mer ou de gisement d'eau saumâtre, l'amélioration de la qualité de l'eau à usage industriel, notamment dans l'industrie des composants électroniques et pharmaceutiques ; mais aussi la déshydratation partielle des jus dans l'industrie alimentaire et le traitement d'effluents.

**L'ultrafiltration (UF) :** ce procédé utilise de fines membranes poreuses pour retenir des macromolécules et colloïdes en solution pour des opérations de concentration et/ou de purification. Le diamètre moyen des pores de la membrane est de l'ordre de 1 à 100 nm (Baker, 2004). La pression appliquée en amont de la membrane se situe entre 1 et 10 bars. Les principales applications de l'UF concernent : la concentration de solutions macromoléculaires (protéines, enzymes, différents polymères...), la clarification/désinfection des eaux potables, la rétention de macro-solutés plus ou moins nocifs notamment ceux présents dans les effluents industriels, le fractionnement par élimination des petits solutés comme la récupération des protéines de lactosérum et de lait, la séparation d'émulsions eau-huile, le traitement de pigments présents dans les bains d'électrophorèse (industries textiles)... (Baker, 2004; Charcosset, 2006).

**La nanofiltration (NF) :** c'est un procédé très similaire à l'UF et à l'OI. Pour ces trois procédés, une pression hydrostatique est appliquée de part et d'autre de la membrane pour obtenir un flux transmembranaire. La principale différence entre la NF et l'UF est la taille des pores de la membrane qui ont, ici, un diamètre compris entre 1 et 10 nm. Les pressions appliquées sont comprises entre 10 et 40 bars. Les principales applications de la NF concernent le traitement de l'eau et des eaux usées, l'industrie pharmaceutique et biotechnologique ainsi que l'industrie agroalimentaire où cette technique apparaît comme une alternative importante aux méthodes conventionnelles de transformation des aliments, y compris la transformation des huiles végétales, ainsi que dans l'industrie laitière et l'industrie sucrière (Mohammad et al., 2015).

**La microfiltration (MF) :** ce procédé utilise des membranes poreuses pour séparer les particules en suspension dont le diamètre est compris entre 0,1 et 10  $\mu\text{m}$  : émulsions, cellules, bactéries, particules colloïdales...(Baker, 2004). Elle se distingue donc de l'UF par la nature des espèces à retenir mais aussi par la pression utilisée qui est plus faible, entre 0,1 et 1 bar, et un flux transmembranaire plus important. Les principales applications concernent la clarification des eaux, la séparation d'hématies dans le domaine biomédical, la récupération et la concentration d'ion métalliques lourds sous forme de précipités colloïdaux...

**La dialyse :** c'est un procédé par lequel des solutés neutres ou ioniques peuvent être transportés selon leur gradient de concentration, par diffusion à travers une membrane dont le rôle est d'empêcher le transport convectif du solvant. La forme la plus simple de ce type de procédé est la dialyse de composants neutres dans une membrane neutre, c'est-à-dire que ni les composants de la solution d'alimentation ni la membrane ne portent de charges électriques. La dialyse est plus complexe lorsque les composants de l'alimentation et de la membrane contiennent des charges électriques, on parle alors d'électrodialyse (potentiel électrique). La dialyse fait l'objet

de nombreuses applications notamment dans les industries chimique, pharmaceutique, dans le domaine médical (hémodialyse) et l'agroalimentaire.

**La perméation gazeuse** : il s'agit d'une technique de séparation d'un mélange gazeux s'effectuant par transport à travers une membrane polymérique dense. Elle résulte du déséquilibre induit par une forte différence de pression entre l'amont et l'aval de la membrane. Elle implique donc des propriétés d'équilibre et de transport différentes pour chaque constituant. La perméation gazeuse permet, entre autre, l'obtention d'air suroxygéné, la récupération de l'hydrogène, l'extraction de l'eau et des gaz acides ainsi que la séparation de l'hélium (Brun, 1989; Sun and Thonnellier, 2004).

**La pervaporation** : c'est une technique de séparation d'un mélange liquide mettant à profit un transfert sélectif à travers une membrane dense. Au cours de cette opération, le perméat subit un changement d'état puisqu'il est vaporisé avant d'être ensuite condensé sur une paroi froide. Le déséquilibre est obtenu grâce à la variation importante d'activité accompagnant le passage de la phase liquide à une phase gazeuse sous pression réduite. Cette technique est principalement utilisée pour la déshydratation de solvants, l'extraction de composés organiques et le traitement d'azéotropes (Clément and Jonquières, 2001; Mohammadi et al., 2005).

Cette thèse a pour objectif l'étude du procédé de pervaporation appliqué à la cristallisation. La partie suivante décrit en détail le principe et le fonctionnement de la pervaporation.

## **I.2.2. Principe de la pervaporation**

### **I.2.2.1. Historique**

Comme un grand nombre d'avancées majeures, la découverte de la pervaporation s'est faite de manière fortuite. Observée pour la première fois par Kahlenberg en 1906 avec des mélanges d'hydrocarbures et d'alcool, c'est en 1917 que le terme de pervaporation fut introduit par Kober lorsque celui-ci observa l'évaporation de l'eau à partir de solutions aqueuses d'albumine et de toluène à travers des films au collodion (nitrate de cellulose) lors d'une expérience de dialyse (Kober, 1917).

Ce n'est que 20 ans plus tard que l'utilité de la pervaporation a été reconnue grâce aux travaux de Farber sur la concentration d'une solution de protéine à l'aide d'une membrane en cellophane (Farber, 1935).

Cependant, le premier travail quantitatif connu sur la pervaporation a été publié en 1956 par Heisler pour la séparation de mélanges eau/éthanol à l'aide d'une membrane de cellulose

(Heisler et al., 1956). Ce sont ensuite les travaux de Binning et de ses collaborateurs réalisés entre 1958 et 1962 qui ont établi les principes et mis en évidence le potentiel de la technologie (Binning et al., 1961). Les recherches initiées par Néel et son équipe à la fin des années 60 ont, quant à elles, démontré les avantages économiques de la pervaporation dans le cas de l'extraction de composés organiques (Néel, 1991).

Une avancée significative a été réalisée au début des années 1980 lorsque la société Gesellschaft Für Trenntechnik (GFT) Co. a mis au point une membrane composite plus résistante constituée d'une fine couche de poly(alcool vinylique) (PVA) réticulé déposée sur un support poreux en poly-(acrylonitrile). Cette étape importante dans l'histoire du procédé se développe autour de la première application de référence de la pervaporation : la déshydratation d'alcool (Feng and Huang, 1997). Au cours des années suivantes, des travaux importants sont réalisés, élargissant le champ des recherches à de nombreux mélanges liquides et au développement d'une variété de membranes (Feng and Huang, 1997).

Toutefois, en raison de leurs performances, les unités industrielles de pervaporation restent en grande majorité implantées pour des applications de déshydratation d'alcools avec une soixantaine d'installations créées entre 1982 et 2000 (Serval, 2014).

Avec les enjeux économiques et environnementaux actuels, la pervaporation connaît un regain d'intérêt grâce à ses propriétés intéressantes en terme de séparation et son faible coût énergétique relatif, peut apporter un avantage significatif dans trois domaines :

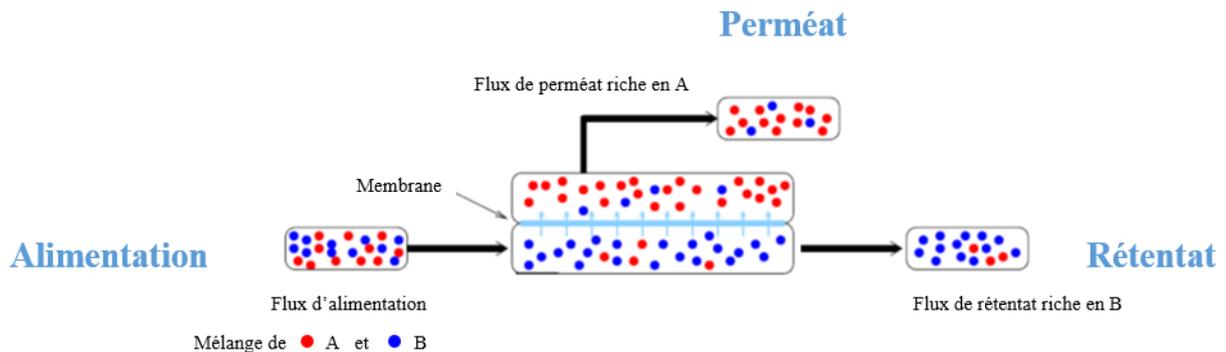
- La diminution de la consommation en énergie des procédés pour la séparation de mélanges difficile par voie conventionnelle (mélanges azéotropiques par exemple).
- L'utilisation de ce procédé pour travailler à de faibles températures notamment en présence de composés thermosensibles (par exemple dans des milieux de fermentation).
- Le développement de nouvelles applications ou le couplage avec d'autres procédés (exemple de la cristallisation).

### **I.2.2.2. Mécanismes de séparation**

La pervaporation est une technique de séparation d'un mélange liquide mettant à profit un transfert sélectif à travers une membrane dense, où les constituants vont perméer, autrement dit pénétrer dans la membrane, et subir un changement d'état en se vaporisant (Clément and Jonquière, 2001). Contrairement à une simple évaporation obtenue par distillation simple, la membrane agit comme un tiers corps non réactionnel qui modifie la composition de la phase

vapeur (Néel, 1991). Ce changement de phase d'un mélange liquide à l'état vapeur constitue une particularité propre au procédé de pervaporation.

Le mélange liquide à séparer, appelé alimentation, est mis en contact avec la face amont de la membrane (cf. Figure I.14). Une partie de cette charge d'alimentation est réintroduite dans le réacteur, c'est ce qui est appelé rétentat. Enfin, le liquide qui traverse la membrane sous forme vapeur est appelé perméat.



**Figure I. 14.** Schéma du principe de séparation par pervaporation

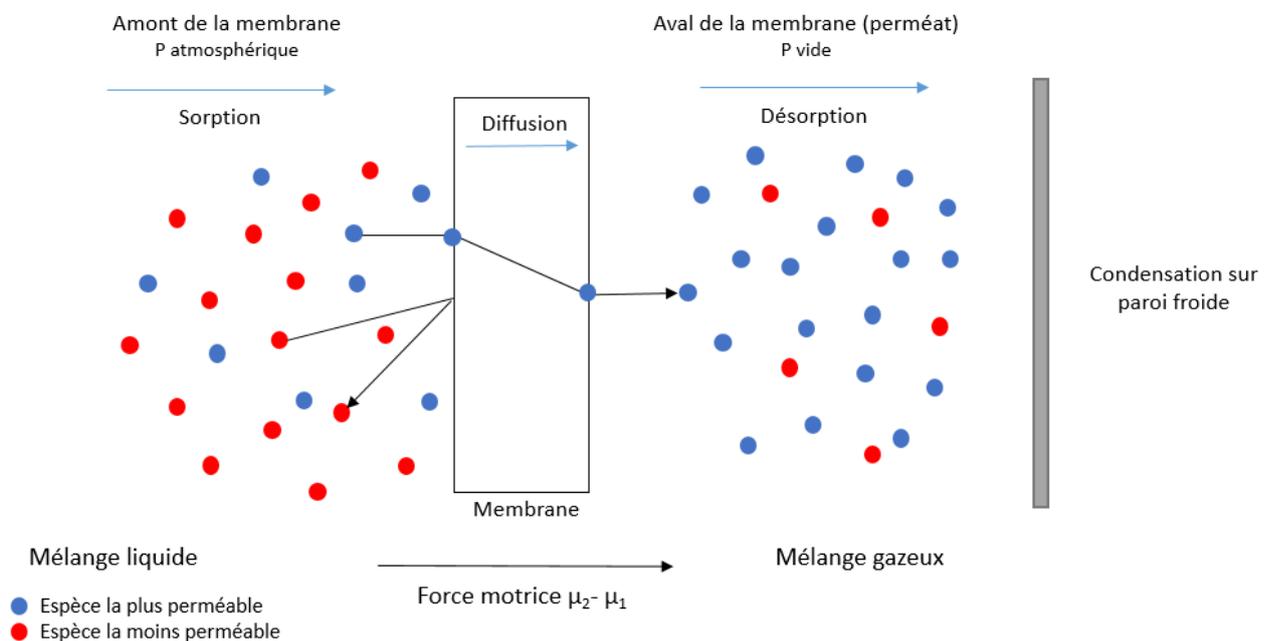
Le composé transféré de manière préférentielle dans la matrice membranaire doit être l'espèce minoritaire du mélange initial dans le but de limiter la surface membranaire requise et de réduire la consommation énergétique (Feng and Huang, 1997). Le transfert et le changement d'état des composés sont assurés par l'existence d'une force motrice, assimilée à un gradient de potentiel chimique de part et d'autre de la membrane. Ce gradient est généré en maintenant une différence de pression partielle entre les deux compartiments du procédé. Deux méthodes se distinguent pour entretenir cette différence : soit en maintenant le compartiment aval de la membrane sous une faible pression par pompage continu grâce à un système sous-vide, soit en balayant ce compartiment par un gaz inerte. Dans le premier cas, le perméat est ensuite récupéré sous forme liquide après condensation des vapeurs sur parois froides et dégivrage à température ambiante. C'est la configuration qui est la plus souvent appliquée pour initier la force motrice dans les systèmes de pervaporation.

D'un point de vue fondamental, le transfert de matière dans les membranes repose sur un mécanisme en trois étapes élémentaires (Roizard and Favre, 2012) :

- La première étape du transfert correspond à la sorption des composés issus de l'alimentation liquide à l'interface amont de la membrane. Cette étape correspond à un équilibre thermodynamique, établi plus ou moins rapidement, des molécules liquides à l'interface amont du matériau membranaire en fonction des affinités respectives que le

matériau membranaire manifeste envers les différentes entités présentes dans la charge à traiter.

- Lors de la seconde étape, les molécules absorbées dans le film dense vont diffuser sous l'influence d'un gradient de potentiel chimique. Cette étape est lente et donc déterminante pour la vitesse de diffusion, et elle contribue également à la sélectivité, c'est-à-dire l'efficacité de séparation intrinsèque de la membrane.
- Enfin la dernière étape consiste en la désorption, sous pression réduite (dans le cas où le compartiment aval est maintenu sous-vide), des composés parvenus à la face aval de la membrane.



**Figure I. 15.** Étapes du transfert de matière dans une membrane dense de pervaporation

La figure I.15 est une représentation schématique du déroulement de ces étapes. Dans ce modèle de transfert dit de « Solution-Diffusion », les étapes de sorption et/ou de diffusion représentent l'étape limitante du transfert de matière. En effet, comme décrit précédemment, ces deux étapes sont respectivement gouvernées par les différences de comportement au regard de la solubilité illustrée par l'inégale dissolution des espèces dans le film dense et la vitesse de perméation. Ces facteurs d'ordre thermodynamique et cinétique sont fonction, d'une part, des affinités que présentent les composés avec la membrane, notamment au niveau de leur hydrophobicité/hydrophilicité, et, d'autre part, par les propriétés intrinsèques de la membrane (épaisseur notamment) (Clément and Jonquière, 2001; Roizard and Favre, 2012). Le choix de la membrane est donc un paramètre clé qui conditionne les performances de séparation. Celles-ci peuvent être optimisées en facilitant la sorption du soluté ciblé ou en réduisant la barrière de

diffusion en utilisant des membranes de faible épaisseur (Vane, 2019). La dernière étape du processus, la désorption, est rapide et n'a pas d'influence significative sur le transfert de matière des composés et, par conséquent, aucune influence sur la perméabilité et sélectivité.

En plus de ces facteurs intrinsèques à la membrane, s'ajoutent les conditions opératoires du système tels que la composition initiale du mélange, la pression côté perméat (pression de vide appliquée), la température d'alimentation, et le régime d'écoulement. Tous ces paramètres jouent un rôle important sur la qualité de la séparation (Baker et al., 2010; Li et al., 2015).

### **I.2.2.3. Applications traditionnelles de la pervaporation**

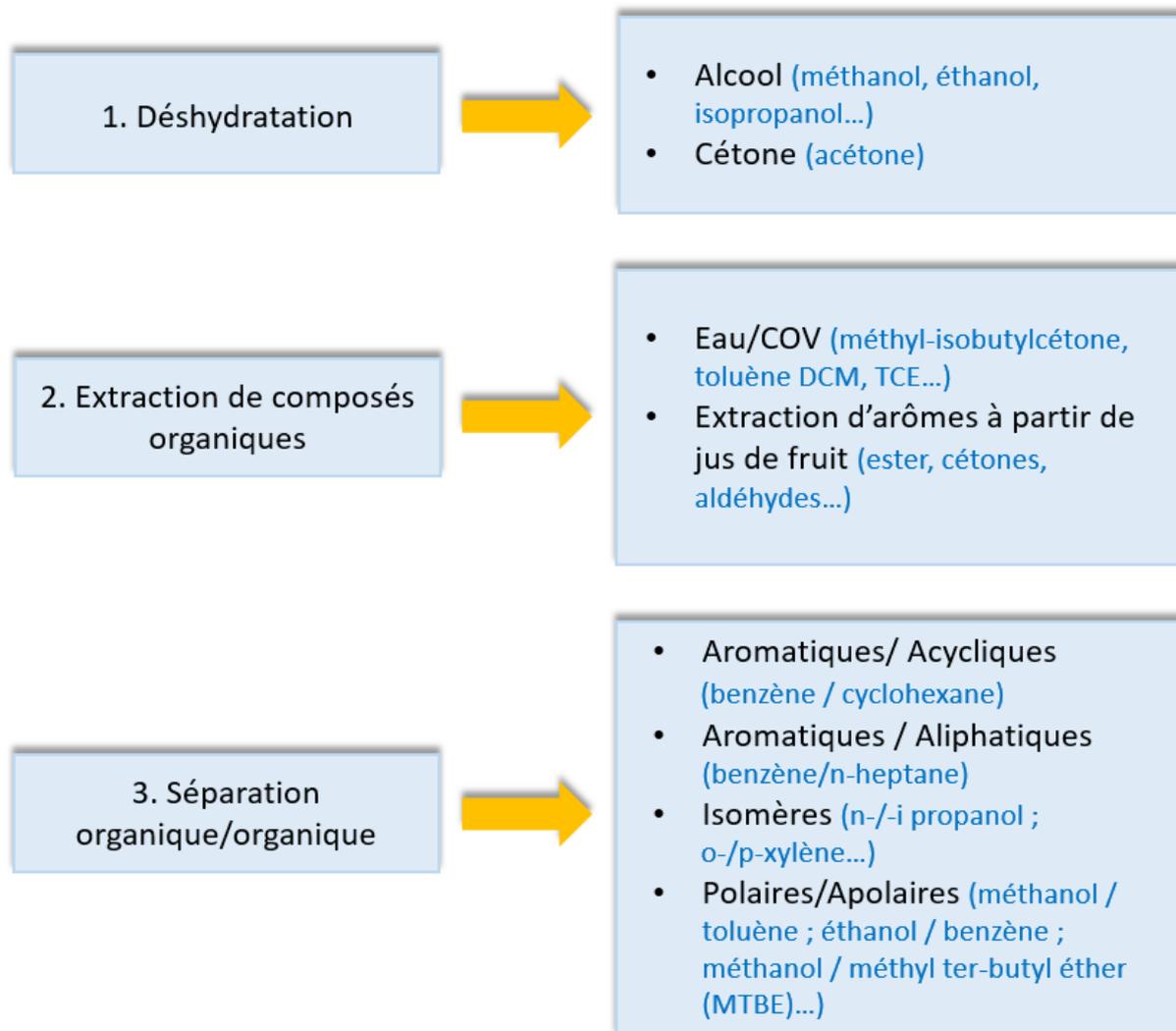
Le développement de nouveaux matériaux membranaires a permis des applications plus variées pour la pervaporation avec le traitement de mélanges ayant des propriétés physico-chimiques différentes. Le procédé de pervaporation est principalement utilisé dans trois domaines :

1. La déshydratation de mélanges eau/solvant organique pour des séparations difficiles à effectuer par des procédés conventionnels, c'est notamment le cas des mélanges azéotropiques. C'est le domaine le plus étudié mais aussi le domaine où le procédé de pervaporation est le plus utilisé industriellement, particulièrement pour la déshydratation des alcools (éthanol, isopropanol...) (Chapman et al., 2008; Jonquière et al., 2002). Dans le cas de l'éthanol par exemple, le rendement de déshydratation peut atteindre 99,8% mass., si la fraction en eau dans le mélange initial est inférieure à 10% (Figoli et al., 2015).
2. La récupération de composés organiques d'un courant aqueux grâce à des membranes hydrophobes. Le développement de ce type de membranes et notamment des membranes à base de polydiméthylsiloxane (PDMS) permet d'envisager une diminution des effluents des usines ainsi que la récupération de composés organiques valorisables (García et al., 2013; Nguyen and Nobe, 1987). Cependant, l'extraction est efficace seulement si la fraction massique totale en composés organiques dans l'alimentation reste très faible par rapport à la teneur en eau (Feng and Huang, 1997). La pervaporation permet l'extraction de plusieurs composés organiques volatils (COV) tels que les alcools légers par exemple le méthanol, l'éthanol ou encore le butanol (Fadeev et al., 2001; Favre et al., 1996; Kujawa et al., 2015a; Takács et al., 2007), mais également les cétones (Alharbi et al., 2021) et les hydrocarbures aromatiques comme le toluène ou le benzène (Chovau et al., 2010; Heymes et al., 2007; Peng et al., 2006; Uragami et al.,

2016)). La pervaporation peut également être appliquée dans l'industrie agroalimentaire pour, par exemple, la récupération et la concentration de composés aromatiques (jus de fruits) ou encore la désalcoolisation de boissons contenant des traces d'alcool (Castro-Muñoz, 2019; Karlsson and Tragardh, 1996). Elle a aussi été utilisée pour la récupération de bio-alcool dans les procédés de fermentation à l'échelle industrielle (Chovau et al., 2011; Lamer et al., 1996; Trinh et al., 2013).

3. La séparation de mélanges de solvants organiques est l'application la plus récente de la pervaporation mais aussi la plus complexe en raison des faibles écarts de la taille moléculaire et de la polarité des composés dans le mélange (Van der Bruggen and Luis, 2015). Les membranes mises au point doivent être organophiles et présenter une affinité préférentielle pour le composé organique à récupérer. Il existe un certain nombre d'applications dont la séparation de composés polaires/apolaires (Tamaddondar et al., 2014), aromatiques/alicycliques (Garcia Villaluenga and Tabe-Mohammadi, 2000), aromatiques/aliphatiques (Liu et al., 2018; Ortiz et al., 2002; Smitha et al., 2004), de mélanges isomères (Flanders et al., 2000; Kusumocahyo et al., 2004; Mulder et al., 1982; Wesseling et al., 1991) et de mélanges azéotropiques (Aptel et al., 1976; Smitha et al., 2004). Bien que présentant un fort potentiel, cette application de la pervaporation reste encore peu utilisée car la disponibilité commerciale des membranes organophiles est limitée.

La figure I.16 regroupe les trois principales applications et quelques exemples de mélanges pouvant être traités par pervaporation.



**Figure I. 16.** Quelques exemples de mélanges traités par pervaporation

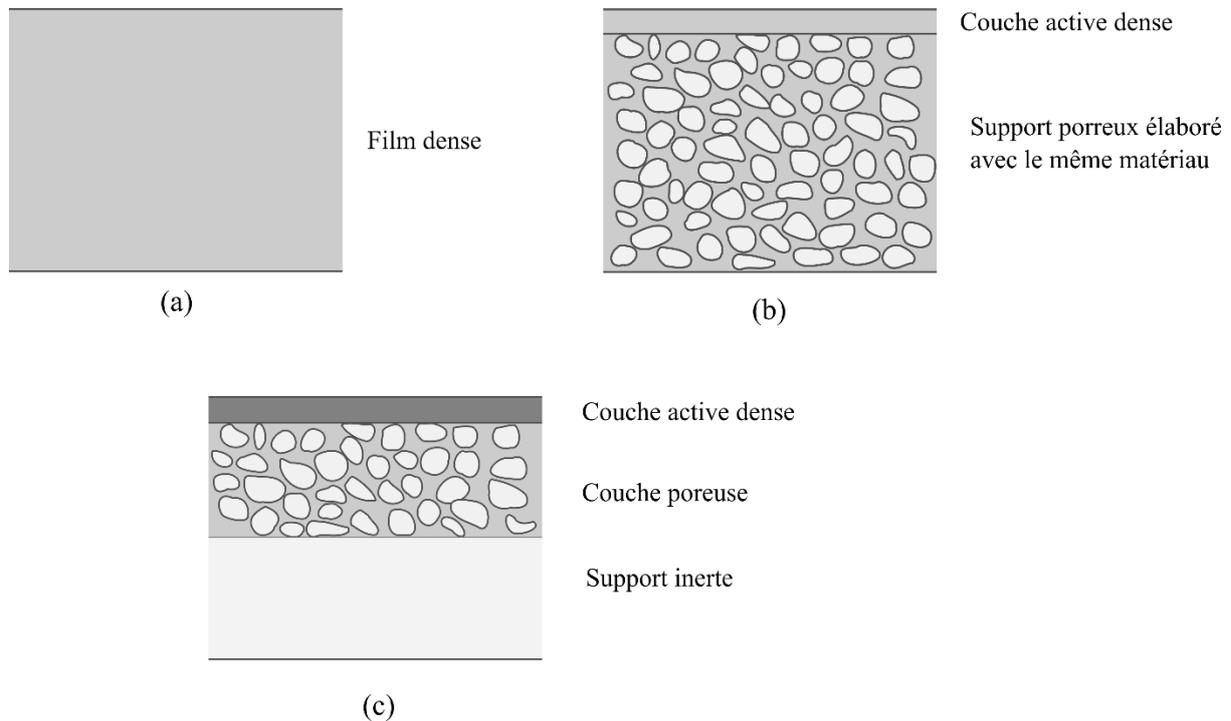
### I.2.3. Caractéristiques des membranes de pervaporation

Il existe une grande diversité de membranes de par la nature du matériau utilisé, la structure membranaire mais également la géométrie liée à leur mode d'utilisation.

#### I.2.3.1. Structure

La principale fonction de la membrane est de séparer de manière préférentielle un composé dans un mélange. Le choix de la membrane est donc une étape clé et dépend des interactions qu'elle aura avec les espèces de la charge d'alimentation. La séparation d'un mélange sera d'autant plus simple que les constituants auront des propriétés physico-chimiques différentes, c'est notamment le cas de la séparation de composés hydrophiles/hydrophobes ou encore apolaires/polaires.

Les membranes de pervaporation peuvent présenter différentes structures : symétrique, asymétrique et composite.



**Figure I. 17.** Schéma représentant les différentes structures membranaires utilisées en pervaporation : (a) membranes symétriques dense ; (b) membranes asymétriques ; (c) membranes composites d'après (Baker, 2004)

**a) Membranes symétriques (ou isotropes)**

Dans une membrane symétrique, la structure et les propriétés de transport sont identiques sur toute l'épaisseur de la membrane. En outre, le flux transmembranaire est directement proportionnel à son épaisseur.

Les membranes symétriques dites « denses », i.e. non poreuses, (cf. Figure I.17 (a)) sont constituées d'un film homogène dense à travers lequel les molécules perméables sont transportées par diffusion sous l'effet d'un gradient de potentiel chimique. La séparation des différents composants d'un mélange est directement liée à leur vitesse de transport relative dans la membrane, qui est déterminée par leur perméabilité, i.e. la capacité de la membrane à se laisser traverser par le soluté. Ainsi, les membranes denses sont principalement utilisées pour séparer des composants ayant une affinité chimique différente pour la membrane. Par ailleurs, ces membranes peuvent garantir une bonne stabilité mécanique au détriment d'une productivité réduite car elles engendrent une plus forte résistance au transfert de matière en raison de leur épaisseur (Figoli et al., 2015; Servel, 2014).

### ***b) Membranes asymétriques (ou anisotropes)***

Les membranes asymétriques (cf. Figure I.17 (b)) sont des membranes constituées d'une couche active très fine appelée « peau » supportée par une infrastructure poreuse et plus épaisse dont le rôle est d'assurer à l'ensemble une bonne tenue mécanique.

L'une des principales techniques pour préparer des membranes asymétriques est basée sur le procédé d'inversion de phase qui conduit à une structure composée d'une fine couche dense sur un support constitué du même matériau mais avec une porosité variable dans l'épaisseur. Dans ce cas, seule la couche dense agit pour la séparation et sa faible épaisseur n'altère généralement pas le flux transmembranaire (Smitha et al., 2004).

### ***c) Membranes composites***

Les membranes composites (cf. Figure I.17 (c)) se différencient des membranes asymétriques par la composition de la couche active qui n'est pas de la même nature que le support poreux. Elles sont obtenues en déposant une fine couche d'un polymère sélectif dense, d'une épaisseur comprise entre 0,5 et 5  $\mu\text{m}$ , sur une sous-couche poreuse dont les propriétés doivent être proches de celles de la couche active afin de ne pas altérer la sélectivité de la membrane. Une autre condition importante pour cette sous-couche est qu'elle doit avoir une porosité suffisante pour minimiser la résistance au transfert et éviter la condensation capillaire. Enfin, cette sous-couche peut elle-même être déposée sur un support inerte pour garantir une meilleure stabilité mécanique de la membrane. Les propriétés de séparation et les taux de perméation de la membrane sont déterminés exclusivement par la couche dense superficielle. Plus cette couche est fine, plus le flux est élevé. La résistance au transfert de matière étant proportionnelle à l'épaisseur de la couche sélective, ce type de membrane présente donc un grand intérêt pour le procédé de pervaporation (La Rocca, 2019).

### **I.2.3.2. Matériaux**

Les matériaux membranaires doivent avoir une résistance chimique, thermique et mécanique en accord avec le procédé mis en œuvre et le fluide à traiter. Ils doivent pouvoir être mis en forme facilement et permettre la fabrication d'une membrane fine, résistante, sélective et perméable. Il existe trois grandes catégories de matériaux utilisés pour les membranes de pervaporation : les matériaux organiques denses, les matériaux minéraux ou inorganiques nanoporeux et les matériaux hybrides basés sur une structure composée de matériaux organiques et inorganiques.

### **a) Membranes organiques (polymères)**

Les membranes organiques sont les premières membranes à avoir été utilisées dans le procédé de pervaporation et sont encore employées dans l'industrie du fait de leur faible coût de production par rapport aux autres types de matériaux, de leur facilité de mise en forme et de l'existence d'un grand nombre de polymères. La couche active dense de ces membranes est fabriquée à base de polymères naturels ou synthétiques, sa structure interne peut être décrite par la théorie des volumes libre élaborée par Vrentas et Duda (Vrentas and Duda, 1977; Vrentas et al., 1986). Les membranes organiques offrent de nombreux avantages : leur mise en place dans les modules reste relativement facile, le nombre varié de forme et de morphologie permet de traiter différents mélanges et enfin leur structure flexible les rend moins cassantes que les membranes inorganiques (Figoli et al., 2015; Servel, 2014).

Cependant, ces membranes présentent des résistances chimiques et thermiques faibles, qui impactent leur stabilité. Toutefois, celle-ci peut être améliorée grâce à des méthodes physiques et chimiques telles que le greffage, la réticulation ou encore la copolymérisation (Castel et al., 2020; Clément and Jonquière, 2001; Smitha et al., 2004). Elles sont également soumises à différents phénomènes, tel que le gonflement, qui peuvent altérer directement la qualité de la séparation. Le gonflement de la membrane provoque une déformation des chaînes de polymères avec pour conséquence la formation de volumes libres au sein de la membrane en raison de la forte solubilisation des composés de l'alimentation dans le polymère. De nombreux facteurs intrinsèques du polymère peuvent avoir des conséquences sur le degré de gonflement comme son degré de réticulation ou ses affinités avec les composés (Roizard and Favre, 2012). Ce phénomène de gonflement peut également favoriser l'entraînement d'une espèce par des effets de couplage dus à la présence de l'espèce perméante préférentiellement et se trouvant à un niveau de concentration élevé dans le film. Ces effets de couplage sont fréquents et conduisent à une importante diminution de la sélectivité (Castel et al., 2020).

Différents matériaux polymères sont utilisés pour obtenir une résistance au colmatage désirée ou le rendement voulu. Les principaux matériaux employés sont des polymères organiques ou naturels tels que : l'acétate de cellulose, le polysulfone, les polyamides aromatiques, le polyacrylonitrile, le polycarbonate, le polydiméthylsiloxane...

### **b) Membranes inorganiques (minérales)**

Les membranes inorganiques sont généralement des membranes composites constituées d'un support macroporeux, qui assure la résistance mécanique, à base de carbone, d'alumine ( $Al_2O_3$ ), de silice ( $SiO_2$ ), de silico-aluminate ou de carbure de silicium. Celui-ci est recouvert d'une ou

de plusieurs couches successives de matériaux poreux et d'une couche active faite à partir d'oxydes métalliques, de verre ou de carbone (cas des membranes composites) (Figoli et al., 2015). Les membranes céramiques représentent la majorité des membranes minérales.

Principalement utilisées dans les domaines de la filtration (UF et NF), leur adaptation au domaine de la pervaporation a commencé autour des années 1990 pour mettre à profit leur très bonne résistance mécanique et thermique mais également leur meilleure résistance aux phénomènes de gonflement et aux effets de couplage décrit précédemment. Les premières membranes inorganiques mises au point sont nanoporeuses et composées de silice amorphe (Kitao and Asaeda, 1990). D'autres types de matériaux ont également été développés pour améliorer les performances de séparation comme les membranes zéolithes (Kita et al., 1995). La structure poreuse de ces membranes fait que le mécanisme de séparation est davantage basé sur le principe d'adsorption préférentielle avec une sélectivité par rapport à la taille, à la forme, aux interactions électrostatiques ainsi qu'au diamètre cinétique des composés (correspondant au diamètre équivalent d'une molécule associée à une sphère) (Roizard and Favre, 2012).

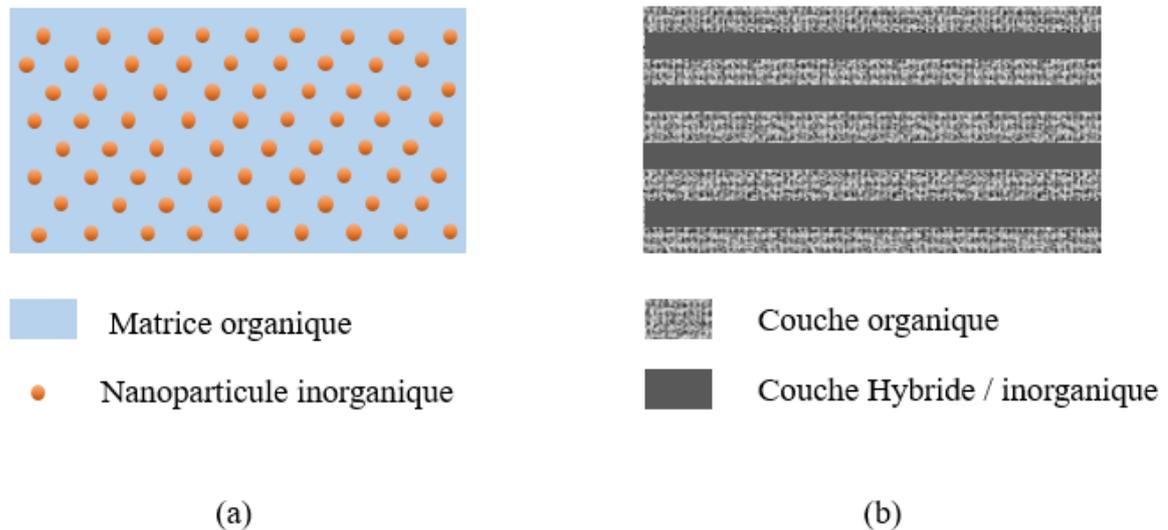
Leur forte résistance chimique (solutions de pH compris entre 3 et 11 pour les membranes en silice par exemple (Sommer and Melin, 2005)) et thermique (jusqu'à 300°C pour les membranes céramiques (Chapman et al., 2008)) en fait le principal avantage des membranes inorganiques par rapport aux membranes à base de polymère. D'un point de vue résistance mécanique, la rigidité des membranes inorganiques leur permet d'une part de résister à des pressions élevées (>10 bar), et d'autre part, de ne pas subir de gonflement (Sommer and Melin, 2005).

En dépit de ces avantages, l'utilisation de ces membranes à l'échelle industrielle reste très limitée en raison de leur structure poreuse qui les rend sensibles au phénomène d'adsorption compétitive et au phénomène de condensation capillaire avec pour conséquence une réduction de l'efficacité de séparation (Serval, 2014). Par ailleurs, en plus d'être relativement coûteuse, leur élaboration s'avère délicate en raison des propriétés cassantes du matériau, et de la potentielle présence de défauts dans la structure qui peut entraîner une baisse significative de la sélectivité (Serval, 2014; Sommer and Melin, 2005).

### ***c) Membranes à matrice mixte (MMM) / membranes hybrides***

L'instabilité des membranes organiques et la faible adaptabilité des membranes inorganiques ont conduit au développement de matériaux membranaires hybrides, constitués d'une matrice organique dans laquelle sont incorporées des nanoparticules de composés organiques ou inorganiques. Ces membranes sont appelées « Membranes à Matrice Mixte » (MMM) et ont été

brevetées par Kulprathipanja et al. en 1988 (Kulprathipanja et al., 1988). Les particules incorporées sont généralement des zéolites mais peuvent également être des nanotubes de carbone, de la silice, ou encore du graphite (Shao and Huang, 2007). On distingue deux structures différentes pour les membranes mixtes représentées sur la Figure I.18 : une structure dite « béton » (cf. Figure 17 (a)) et une structure dite en « sandwich-like » (cf. Figure 18 (b)) (La Rocca, 2019).



**Figure I. 18.** Schéma représentant la structure de membranes hybrides : (a) structure en « béton »; (b) structure en « sandwich-like » (d’après (Cheng et al., 2017))

Les membranes de type « béton » sont composées d’une matrice organique dans laquelle ont été incorporées de façon homogène des nanoparticules inorganiques. La seconde structure « sandwich-like » est mise au point en superposant successivement une ou plusieurs couches organiques et inorganiques (La Rocca, 2019). En outre, ces membranes hybrides permettent de combiner les aspects positifs des deux types de matériaux en mettant donc à profit la flexibilité des matériaux organiques avec la bonne sélectivité des matériaux inorganiques tout en limitant le phénomène de gonflement (Shao and Huang, 2007). La membrane de pervaporation Hybsi® commercialisée par la société Orelis Environnement du groupe Alsys Group présente une structure de type « sandwich-like ».

Cependant, pour les structures de type « béton », il est important d’avoir une dispersion homogène des particules dans la matrice polymère afin de garantir des performances reproductibles et uniformes sur l’ensemble de la membrane produite et éviter le risque de provoquer une dégradation au niveau de la rigidité de la membrane et de modifier sa performance de séparation (Peng et al., 2006).

À ce jour, la principale application des membranes à matrice mixte est la déshydratation de solvants. Les membranes à matrice mixte sont aussi utilisées pour l'extraction de composés organiques volatils (COV), notamment les membranes à structure « béton » contenant des nanoparticules de zéolites (Naik et al., 2016), cet usage reste toutefois très limité. En dépit de leur capacité à améliorer les performances de séparation, le potentiel de ces membranes mixtes reste encore peu connu en raison du manque d'information relatif au transfert des composés à l'interface nanoparticules/matrice polymère (Ong et al., 2016).

Néanmoins, l'étude des membranes hybrides continue d'évoluer et de nouvelles générations de membranes sont développées dont les membranes à base d'oxyde de graphène ou de « Metal Organic Framework » (MOF) notamment pour des application d'extraction de solvants organiques (Basile et al., 2015; Yang et al., 2015).

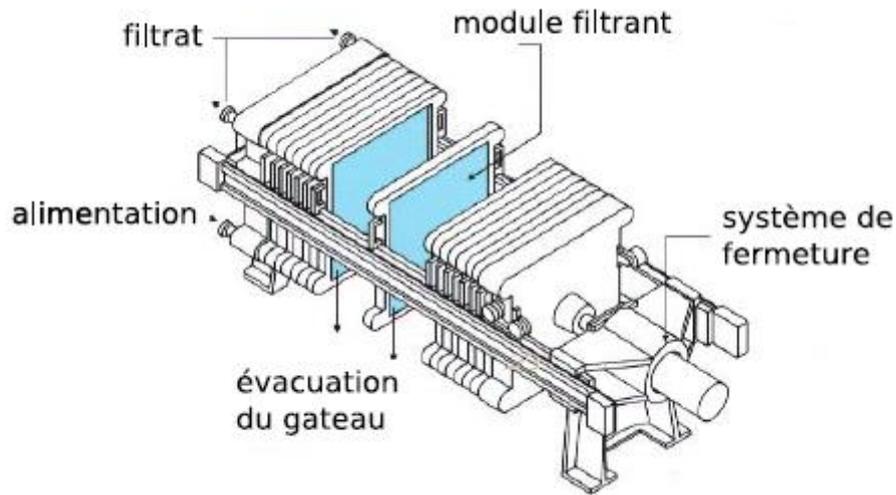
### **I.2.3.3. Géométrie des modules membranaires**

Les procédés membranaires impliquent le franchissement d'une barrière immobile ou stationnaire, qui génère des couches limites. Le choix de la géométrie la plus appropriée de la membrane doit ainsi répondre à un certain nombre d'exigences techniques dont dépend l'intérêt du procédé de séparation : conditions d'écoulement appropriées, surface d'échange élevée, investissement minimal (coût de fabrication et d'exploitation, durée de vie des membranes...), facilité d'entretien et d'utilisation.

L'importance relative des conditions citées ci-dessus dépend du procédé et de la séparation envisagée. Dans la pratique, il existe quatre types de modules membranaires : filtre-presse, spiralé, tubulaire et fibre creuse. En pervaporation, les modules plans et tubulaires sont les plus employés. Les géométries spiralée et fibres creuses pour la pervaporation existent également mais sont rarement utilisées.

*a) Modules filtre-presse* : malgré une surface spécifique modeste ( $100$  à  $500 \text{ m}^2 \cdot \text{m}^{-3}$ ) et un coût énergétique pouvant être important, les modules filtre-presse (cf. Figure I.19) présentent d'excellentes performances sur le plan de l'hydrodynamique ainsi que sur l'accessibilité des membranes (système modulaire facilement modifiable et changement facile des membranes) (Remigy and Desclaux, 2007). L'assemblage élémentaire est composé d'un espaceur côté alimentation, d'une première membrane, d'un espaceur côté perméat et d'une deuxième membrane. Des membranes organiques planes autosupportées sont généralement utilisées. L'étanchéité est assurée par des joints entre les différents éléments. Cet assemblage permet

d'ajuster facilement la surface membranaire (Brun, 1989; Remigy and Desclaux, 2007). L'agencement est similaire à celui des échangeurs de chaleur à plaques.



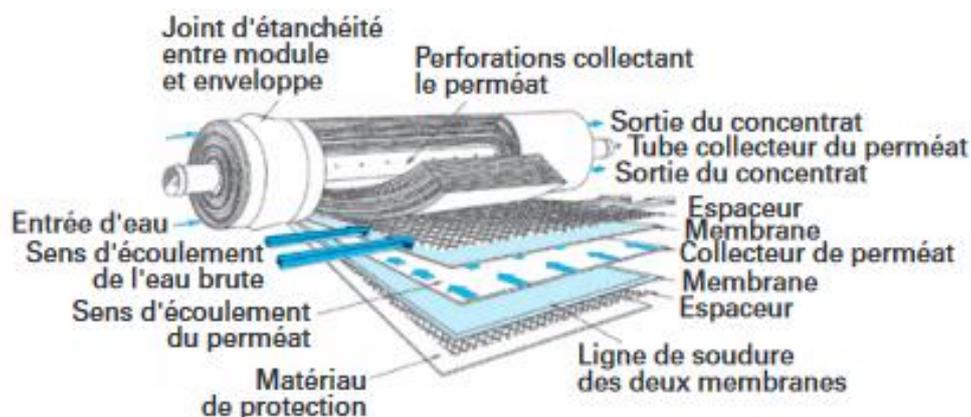
**Figure I. 19.** Schéma d'un module type filtre-pressé (Dicalite Europe nv<sup>®</sup>)

**b) Modules tubulaires :** ces modules (cf. Figure I.20) sont assimilés à des tubes cylindriques mono ou multicanaux habituellement mis sous pression dans des carters métalliques ; ils y sont disposés parallèlement les uns aux autres, avec un espacement régulier. En général, la charge circule dans le côté lumen (à l'intérieur) des tubes constituant la membrane et le perméat est recueilli à la périphérie puis collecté à l'extrémité. Ce type de module demande un investissement élevé pour une compacité très faible de l'ordre de 10 à 300 m<sup>2</sup>.m<sup>-3</sup>, inférieur en général à celles des autres modules (Remigy and Desclaux, 2007). Cependant, il est possible de faire circuler des charges à grandes vitesses à l'intérieur des tubes (jusqu'à 6 m.s<sup>-1</sup>), empêchant ainsi le phénomène d'encrassement ou de colmatage (Remigy and Desclaux, 2007; Smitha et al., 2004).



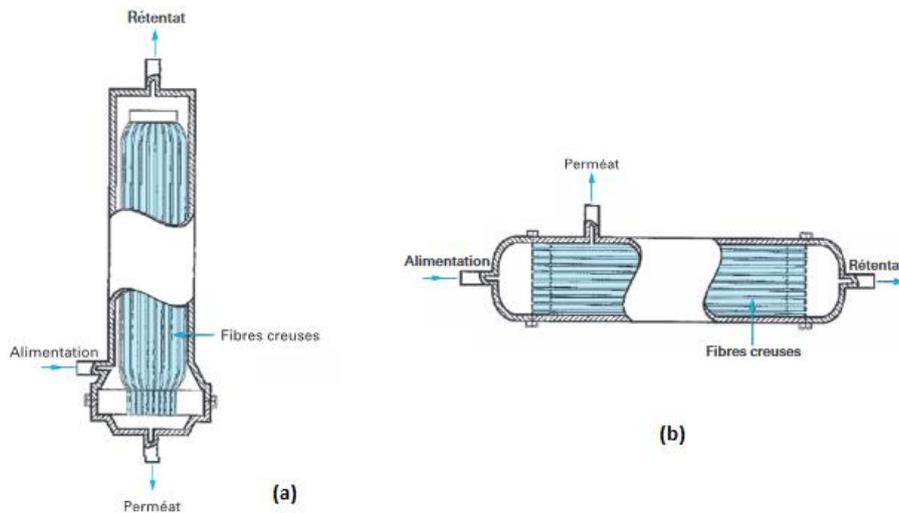
**Figure I. 20.** Module tubulaire pour membranes céramiques multicanaux

**b) Modules spirales :** ils sont constitués de plusieurs assemblages élémentaires enroulés en spirale. Ces assemblages élémentaires sont composés, tout comme précédemment, d'un espaceur d'alimentation, d'une membrane, d'un espaceur de perméat et d'une deuxième membrane. L'étanchéité entre les différents éléments est assurée par collage. Seules les membranes organiques sont utilisées car elles sont suffisamment souples pour être enroulées (Remigy and Desclaux, 2007). Le perméat est évacué par un collecteur situé au centre du module. Ce type de modules présente plusieurs avantages : compacité élevée, aire interfaciale de l'ordre de 300 à 1 000 m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup>, faible volume mort, coût d'investissement relativement faible (Remigy and Desclaux, 2007). Ces modules présentent également certains inconvénients, ils sont notamment plus sensibles au colmatage, à cause de la présence d'espaceurs, nécessitant la mise en place d'un prétraitement important. De plus, la présence de colle nécessaire à l'assemblage des différents éléments limite leur incorporation dans des systèmes de pervaporation (Smitha et al., 2004). La figure I.21 présente une vue éclatée d'un module spirale.



**Figure I. 21.** Schéma d'un module type plan-spiralé (Remigy and Desclaux, 2007)

**d) Modules à fibres creuses :** ces modules (cf. Figure I.22) sont composés d'une grande quantité de fibres cylindriques creuses (de 50 à 5 000 fibres, voir plus), d'un diamètre extérieur compris entre 50 et 1 000 μm et d'un diamètre intérieur compris entre 25 et 800 μm. Les fibres sont assemblées parallèlement dans un carter. L'étanchéité entre les différentes fibres et le carter est assurée par un encollage réalisé avec de la résine époxy. La principale caractéristique de ce type de modules est son importante surface spécifique entre 1 000 et 15 000 m<sup>2</sup>.m<sup>-3</sup>, dépendant du diamètre des fibres creuses (Remigy and Desclaux, 2007; Strathmann, 2011). Les études de pervaporation avec des modules fibres creuses sont essentiellement portées sur la récupération de l'acétate d'éthyle et de MTBE à partir d'un mélange aqueux (Kujawa et al., 2015b).



**Figure I. 22.** Schéma de modules en fibre creuse (a) alimentation côté calandre (b) alimentation coté fibre (Remigy and Desclaux, 2007)

#### I.2.4. Grandeurs caractéristiques des membranes de pervaporation

Les performances d'une opération de séparation par pervaporation dépendent d'un ensemble de paramètres.

La séparation dans les procédés membranaires est le résultat de la différence entre les flux des différentes espèces chimiques traversant la membrane. Le transport dans les membranes est déterminé par la force motrice ou les forces agissant sur les différents composants, leur mobilité et leur concentration dans la membrane. Dans les membranes synthétiques, les forces motrices sont les différences de potentiel chimique des composants entre les deux phases séparées par la membrane. La membrane elle-même ne fournit pas d'énergie au transfert.

Le transport d'un composant dans une membrane dense est donc déterminé par deux termes : la mobilité et la concentration d'un composant dans la matrice de la membrane. La mobilité est inversement proportionnelle à la taille tandis que la concentration est directement proportionnelle à la solubilité de l'espèce dans le matériau membranaire. Lorsque deux composants ont la même taille, leur mobilité est le résultat d'une différence de solubilité dans le matériau membranaire. Ainsi, deux composants de même taille peuvent être séparés par une membrane dense s'ils ont une solubilité différente dans la matrice membranaire (Strathmann, 2011).

La perméabilité sélective d'une membrane de pervaporation pour différents composants chimiques dans un mélange est déterminée par le flux de ces composants à travers la membrane. Le flux d'un composant à travers la membrane est proportionnel à la perméabilité et à la force

motrice, il est inversement proportionnel à l'épaisseur de la membrane. Le flux à travers une membrane est défini par :

$$J_i = \frac{P_i}{\Delta z} X_i \quad \text{Eq. I.25}$$

Avec :

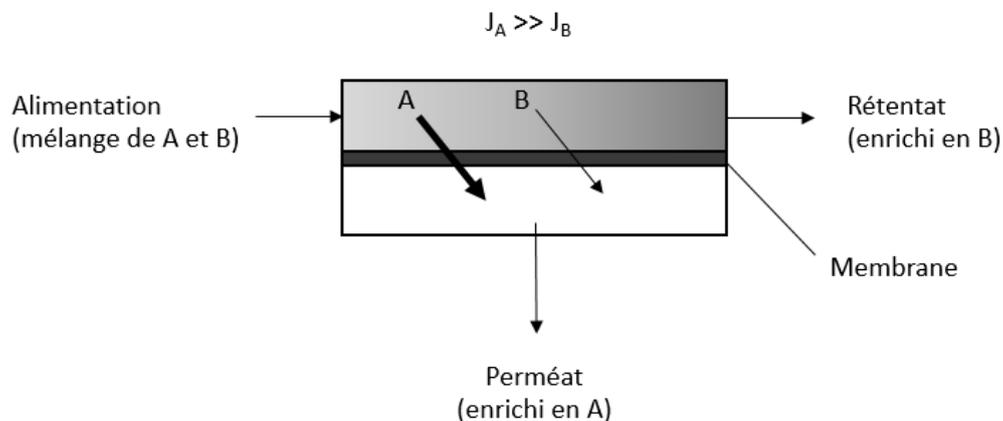
$J_i$  : flux transmembranaire (mol.m<sup>-2</sup>.s<sup>-1</sup>)

$P_i$  : perméabilité de la membrane à l'espèce  $i$  (mol.m<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>. Pa<sup>-1</sup>)

$X_i$  : force motrice (Pa)

$\Delta z$  : épaisseur de la membrane (m)

Indice  $i$  : en référence à un composant du mélange



**Figure I. 23.** Flux et séparation de deux composants A et B dans un procédé membranaire

La figure I.23, ci-dessus, illustre un procédé typique de séparation par membrane. Les deux phases peuvent être deux liquides, deux gaz ou un liquide et un gaz. En supposant que la phase d'alimentation contient un mélange de deux composants A et B, que le flux du composant A à travers la membrane est beaucoup plus élevé que celui du composant B, alors une séparation des deux composants est obtenue avec un perméat enrichi en A et un rétentat appauvri en A (Strathmann, 2011).

La capacité de séparation d'une membrane peut être exprimée par différents paramètres tels que la sélectivité et le facteur de séparation.

Soit un mélange de deux composants, A et B, la sélectivité de la membrane, qui décrit donc l'efficacité de séparation intrinsèque de la membrane, est défini par :

$$S_{A/B} = \frac{P_A}{P_B} \quad \text{Eq.I.26}$$

Avec :

$S_{A/B}$  : Sélectivité de la membrane vis-à-vis des composants A et B (-)

$P_A$  et  $P_B$  : Perméabilités de la membrane aux composants A et B (barrer)

La capacité de séparation d'un procédé membranaire est généralement exprimée par un facteur de séparation  $\beta_{A/B}$  (-). Pour un mélange composé des espèces A et B, avec A l'espèce la plus perméable, le facteur de séparation est donné par :

$$\beta_{A/B} = \frac{x_A^{per} / x_B^{per}}{x_A^{ali} / x_B^{ali}} \quad \text{Eq.I.27}$$

Avec :

$\beta_{A/B}$  : facteur de séparation (-)

$x$  : fraction molaire (-)

Les exposants *ali* et *per* réfèrent respectivement à l'alimentation et au perméat.

Le facteur de séparation  $\beta_{A/B}$  peut être exprimé en fraction molaire ( $\text{mol.mol}^{-1}$ ), fraction volumique ( $\text{m}^3.\text{m}^{-3}$ ) ou en fraction massique ( $\text{kg.kg}^{-1}$ ).

La sélectivité et le facteur de séparation sont des paramètres adimensionnels qui varient entre 1 et l'infini. Ainsi, la séparation entre les composés A et B est d'autant plus efficace que le facteur de séparation  $\beta_{A/B}$  est élevé. Si  $\beta_{A/B} = 1$ , la membrane n'a aucune sélectivité et aucune séparation n'a lieu. Si le facteur de séparation est proche de l'infini, seul le composant A traverse la membrane tandis que B est complètement retenu. Il en va de même pour la sélectivité d'une membrane.

### I.3. Procédés membranaires pour la cristallisation

Comme beaucoup de découvertes scientifiques, l'utilisation d'un matériau membranaire pour la cristallisation est due à une observation inattendue. C'est en 1917 que Kober a décrit dans une étude pionnière, l'utilisation d'un matériau polymère dense pour évaporer l'eau contenue dans une solution aqueuse de sulfate d'ammonium ou d'acide chlorhydrique (Kober, 1917). Dans les deux cas, l'évaporation de l'eau induit l'augmentation du niveau de sursaturation du sel ou de la molécule jusqu'à leur nucléation et leur cristallisation spontanées (Kober, 1917). C'est ainsi que l'idée d'insérer une membrane entre deux phases (gaz-liquide ou liquide-liquide) dans le but de

produire un solide par cristallisation a été introduite. Cependant, la cristallisation membranaire est restée peu étudiée pendant près d'un siècle après les premières observations de Kober. Ce n'est qu'au cours des 30 dernières années qu'elle a acquis un intérêt pratique grâce au développement de nouvelles membranes polymères. De plus, avec les enjeux économiques et environnementaux actuels, le développement de nouveaux procédés plus éco-énergétiques est devenu un critère important.

Dans ce contexte, les procédés de cristallisation membranaire apparaissent comme une idée innovante afin de tirer parti de leurs avantages intrinsèques, comme une nucléation et une cinétique de croissance mieux contrôlées, des vitesses de cristallisation rapides, une surface d'échange connue et constante favorisant une nucléation hétérogène, un bon contrôle de la sursaturation et du polymorphisme mais aussi pour réduire la consommation en énergie (Charcosset et al., 2010; Drioli et al., 2012). En effet, la cristallisation membranaire constitue une alternative aux procédés classiques de cristallisation par évaporation, qui ont des besoins énergétiques plus élevés. En utilisant des membranes au lieu d'une zone d'ébullition pour l'élimination des solvants, la surface disponible par unité de volume du cristalliseur peut être augmentée. Enfin, l'utilisation de membranes permet un fonctionnement à basse température et en dehors des conditions d'ébullition, ce qui accroît la souplesse de conception et permet la cristallisation de composés thermiquement labiles (Kuhn et al., 2009).

### **I.3.1. Choix des matériaux et structure des membranes**

Les membranes sont généralement utilisées pour améliorer les performances du transfert de chaleur et/ou de matière, qui sont les paramètres clés des processus de cristallisation. Cependant, il est important de comprendre que le matériau et la structure de la membrane jouent un rôle important sur les performances du procédé.

Bien qu'il existe une assez grande variété de membranes (avec différentes structures, propriétés de transfert de matière et d'énergie, sélectivité et mécanismes de séparation), les membranes microporeuses hydrophobes sont généralement les plus utilisées pour les opérations de cristallisation membranaire car elles présentent une faible résistance au transfert. Mais, en principe, n'importe quelle surface convient pour favoriser un phénomène de nucléation hétérogène contrôlée (Drioli et al., 2015).

Actuellement, en raison de leur facilité de mise en œuvre à l'échelle industrielle et de la possibilité de moduler correctement leurs propriétés physico-chimiques, les membranes polymères suscitent beaucoup plus d'intérêt que les membranes inorganiques.

Le choix du matériau polymère est motivé au préalable par la nécessité d'obtenir une grande stabilité chimique et thermique. De plus, les méthodes de préparation et les caractéristiques connexes des membranes qui en résultent limitent considérablement le choix des matériaux.

Les membranes symétriques, caractérisées par des propriétés presque uniformes, comprennent les films homogènes denses et les structures ayant des micropores ; ces membranes microporeuses sont largement utilisées dans une catégorie de technologies : les contacteurs membranaires. Que ce soit pour le transfert de chaleur ou le transfert de matière, le but du contacteur membranaire est d'offrir un contrôle fin de la sursaturation en contrôlant localement le transfert de chaleur et/ou de matière, et donc la nucléation, sur une grande surface située à l'interface entre la membrane et la phase liquide sursaturée (Chabanon et al., 2016).

Les matériaux polymères denses et imperméables sont, quant à eux, sélectionnés pour améliorer le transfert de chaleur seulement (T'Joel et al., 2009; Zaheed and Jachuck, 2004).

Les matériaux polymères sont activement étudiés comme échangeurs de chaleur en raison de leur grande stabilité chimique, de leur résistance à la corrosion mais aussi de leur résistance à l'encrassement (Chabanon et al., 2016). Cependant, ils ont une faible résistance mécanique, une grande dilatation thermique et une conductivité thermique relativement faible (Zaheed and Jachuck, 2004). Le développement, au cours des dernières décennies, de nouveaux matériaux composites à matrice polymère offre la possibilité d'améliorer la conductivité thermique des matériaux polymères en incluant par exemple des métaux conducteurs et/ou des particules céramiques (T'Joel et al., 2009). Cependant, leur utilisation reste, jusqu'à présent, limitée.

En résumé, le choix du matériau de la membrane est d'une importance majeure car il est le premier responsable de la durée de vie du procédé. Jusqu'à présent, les matériaux polymères poreux ont été principalement rapportés dans la littérature pour intensifier le transfert de matière. Cependant, la tension superficielle et la rugosité du polymère jouent un rôle clé sur l'adhérence des cristaux à la surface de la membrane qui peut avoir pour conséquence le colmatage de la membrane (Gryta, 2008). Ce phénomène est une question cruciale pour le développement du procédé. Les membranes denses sont moins étudiées, probablement en raison de leur plus grande résistance au transfert, mais ce type de matériau offre la possibilité d'éviter le bouchage des pores dû à la croissance des cristaux dans les pores. Les matériaux composites, quant à eux, pourraient permettre d'éviter l'entrée de cristaux à l'intérieur du support poreux grâce à la peau dense et le support poreux permettrait d'avoir une peau dense plus fine réduisant ainsi la résistance au transfert de matière par rapport à une membrane dense autosupportée.

### **I.3.2. Cristallisation par procédés membranaires : les résultats obtenus**

Les parties I.1.3 et I.1.4 ont présenté les différents mécanismes intervenant lors du processus de cristallisation. Le rôle important du degré de sursaturation et du taux de génération de cristaux, sur la compétition entre les facteurs thermodynamiques et cinétiques dans les processus de cristallisation, a été souligné. Par conséquent, les caractéristiques du produit (distribution de taille, faciès, pureté mais aussi de forme polymorphe préférentielle) sont fortement dépendantes du degré de sursaturation. Ceci met en évidence l'importance du contrôle de la sursaturation pour obtenir les caractéristiques souhaitées et reproductibles.

Dans le domaine pharmaceutique, par exemple, il est primordial de parfaitement contrôler les étapes de la cristallisation. En raison des objectifs thérapeutiques des produits fabriqués, les propriétés telles que la structure cristalline (polymorphes) doit être parfaitement maîtrisés. En effet, il est nécessaire de caractériser toutes les phases polymorphes et de ne produire que la forme souhaitée. Selon plusieurs études pionnières, les procédés membranaires apparaissent comme un outil pour atteindre cet objectif (Di Profio et al., 2007a, 2007b, 2009a).

Di Profio et al. ont été parmi les premiers à publier des études sur la cristallisation de principes actifs par procédés membranaires. Ils ont notamment étudié le cas des formes polymorphes de la glycine (Di Profio et al., 2009b, 2013), du paracétamol (Di Profio et al., 2007a, 2009b; Drioli et al., 2015) et de la carbamazépine (Di Profio et al., 2011; Drioli et al., 2015) en développant des cristalliseurs membranaires où la matrice de la membrane poreuse agit comme une barrière sélective pour l'évaporation du solvant, modulant le degré final et le taux de génération de la sursaturation.

En résumé, en termes d'objectifs de qualité des produits, les procédés membranaires peuvent, sous certaines conditions, permettre l'obtention d'une forme polymorphe spécifique et des distributions de taille plus fines. Compte tenu de l'importance des indicateurs de qualité des produits dans une production solide, ces observations qualitatives suggèrent d'être plus systématiquement étudiées et décrites quantitativement dans les procédés de cristallisation par membrane. Enfin, la cristallisation membranaire est une alternative qui reste à explorer et à développer, car elle offre des possibilités intéressantes pour des applications à l'échelle industrielle dans de nombreux domaines.

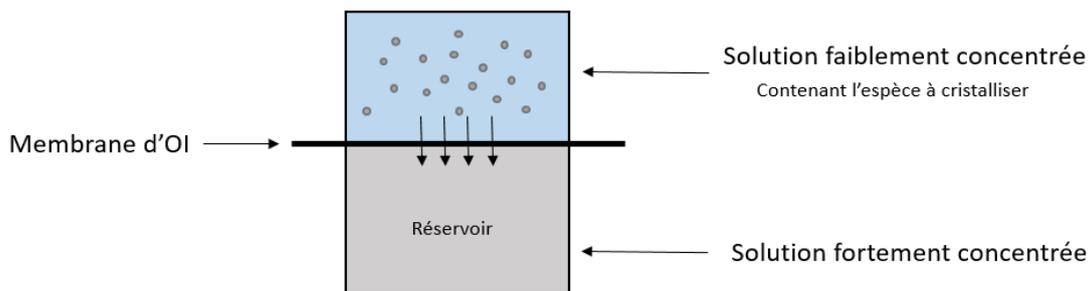
#### **I.3.2.1. Exemples de couplage de quelques procédés membranaires avec la cristallisation**

Comme évoqué précédemment, les procédés membranaires peuvent s'avérer être une alternative intéressante pour la production de cristaux dans de nombreux domaines. Plusieurs

techniques ont été reportées dans la littérature dont, entre autre : l'OI, la distillation membranaire, les contacteurs membranaires ou encore la pervaporation dont une brève description est donnée ci-dessous.

### a) Osmose inverse

Dans le cas de la déshydratation osmotique (cf. figure I.24), les membranes d'OI sont utilisées pour séparer deux solutions ayant des concentrations de solutés différentes. La solution de concentration inférieure contient la substance à cristalliser. En raison de la pression osmotique, résultant de la différence d'osmolarité (c.-à-d. de concentration osmotique) à travers la membrane, l'eau de la solution à faible concentration pénètre à travers la membrane dans la solution à forte concentration (Lee et al., 1997). Cette déshydratation, à une vitesse contrôlée, concentre progressivement la solution à faible concentration et provoque la cristallisation en présence d'un précipitant approprié.



**Figure I. 24.** Représentation schématique du principe de la déshydratation (Lee et al., 1997)

Le tableau I.1. reprend quelques exemples d'applications de l'OI pour la cristallisation, en détaillant le matériau membranaire et sa structure et le produit à cristalliser, depuis les premiers travaux de (Azoury et al., 1986).

**Tableau I. 1.** Liste non exhaustive de publications sur le procédé d’osmose inverse appliqué à la cristallisation

### Osmose Inverse (OI)

Applications	Matériau membranaire	Structure de la membrane	Produit à cristalliser	Références
Système couplé d'extraction d'eau et de cristallisation	PSU	Composite	L-Phénylalanine	(Cuellar et al., 2009)
Influence du pré-traitement magnétique anticalcaire	PA	Composite	CaCO <sub>3</sub>	(Baker et al., 1997)
Cristallisation par membrane	/	Dense	Lysosomes	(Todd et al., 1991)
	PA	Dense	Acide adipique	(Kuhn et al., 2009)
	PA	Composite	NH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub>	(Lakerveld et al., 2009)
	PA	Composite	CaSO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O	(Thompson et al., 2012)
	PA 6,6	Composite	CaC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	(Azoury et al., 1986)

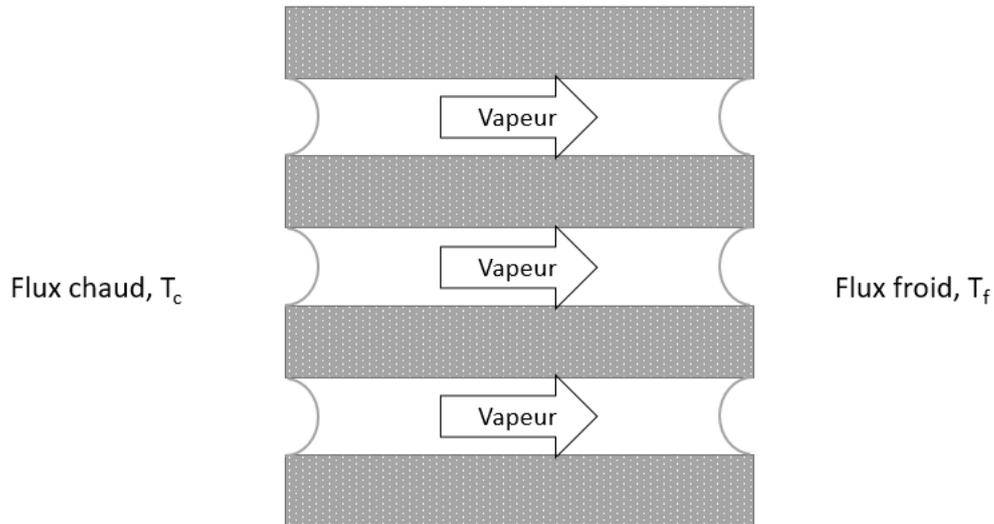
#### b) Distillation membranaire

La distillation membranaire est un procédé membranaire fonctionnant sous l’effet d’un gradient thermique et impliquant une membrane microporeuse hydrophobe qui sépare des flux de solvants chaud et froid (Drioli et al., 2015). La nature hydrophobe de la membrane empêche le passage du solvant liquide à travers les pores tout en permettant le passage de la vapeur de ce même solvant (cf. Figure I.25). La différence de température entre les deux côtés de la membrane produit un gradient de pression de vapeur qui induit la diffusion de la vapeur de solvant à travers la membrane et sa condensation sur une paroi plus froide côté perméat. Le résultat est un distillat de très haute pureté qui, contrairement à la distillation conventionnelle, ne souffre pas de contaminants non volatils (Charcosset et al., 2010).

En cristallisation par distillation membranaire, un module de membrane à fibres creuses poreuses et hydrophobes est généralement utilisé afin maintenir un contrôle fin de la sursaturation pendant que la cristallisation a lieu dans un cristalliseur en circulation. La surface de la membrane n'agit pas seulement comme un support pour l'évaporation du solvant, elle permet également d’induire la nucléation hétérogène, de sorte que la cristallisation commence avec un taux de sursaturation inférieur à celui de la nucléation homogène (Drioli et al., 2015).

De plus, une nucléation secondaire se produit, résultant de la présence de particules déjà formées en raison de contacts entre les cristaux en croissance et les parois du montage expérimental ou d'autres particules.

Le mécanisme de transport se fait en trois étapes : (1) évaporation à la surface de la membrane côté alimentation, (2) passage du solvant vaporisé à travers les pores de la membrane et (3) condensation sur paroi froide côté perméat (cf. Figure I.25).



**Figure I. 25.** Interface Liquide-Vapeur en distillation membranaire (Di Profio et al., 2009b)

Le tableau I.2 reprend quelques exemples d'applications de la distillation membranaire pour la cristallisation, en détaillant le matériau membranaire et sa structure ainsi que le composé cristallisé. Une des premières études sur la distillation membranaire pour la cristallisation a été rapportée par Wu et Drioli (1989) (Wu and Drioli, 1989).

**Tableau I. 2.** Liste non exhaustive de publications sur le procédé de distillation membranaire appliqué à la cristallisation

### Distillation Membranaire (DM)

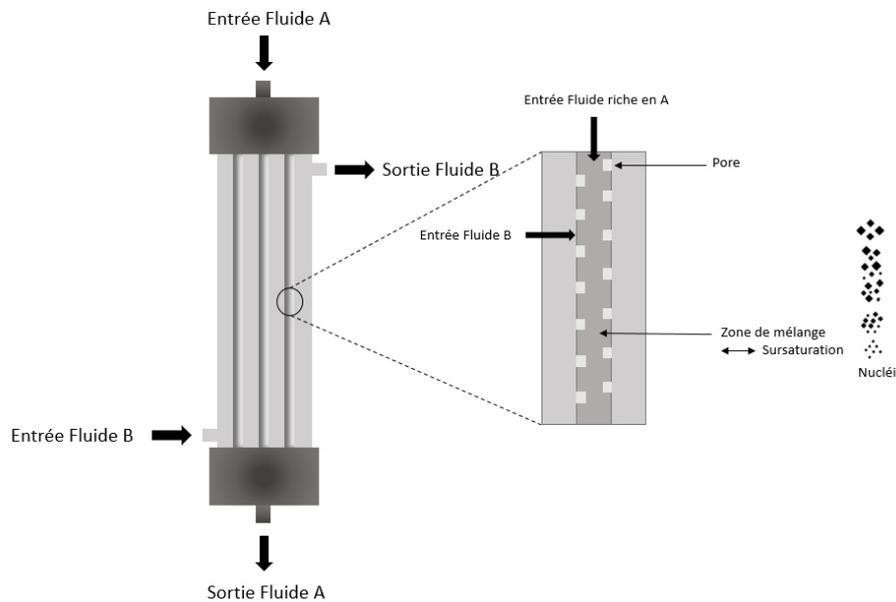
Applications	Matériau membranaire	Structure de la membrane	Produit à cristalliser	Références
Récupération du lithium	PP	Poreuse	LiCl	(Quist-Jensen et al., 2016)
Récupération d'eau et de minéraux dans l'eau de production de gaz de schiste	PP	Poreuse	CaCO <sub>3</sub> et NaCl	(Kim et al., 2018)
Traitement des eaux usées	PVDF	Poreuse	Taurine + NaCl	(Wu et al., 1991)
Cristallisation par DM	PP	Poreuse	NaCl	(Curcio et al., 2001)
	PP	Poreuse	CaCO <sub>3</sub>	(Gryta, 2008)
	PVDF	Poreuse	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ou NaCl	(Tun et al., 2005)
	PVDF	Poreuse	NaCl	(Edwie and Chung, 2013)

#### c) Contacteurs membranaires

Les contacteurs membranaires, utilisant des membranes microporeuses, mettent en œuvre une phase introduite à travers les pores de la membrane qui entre en contact avec une deuxième phase s'écoulant tangentiellement, ou frontalement, à la surface de la membrane. Ce type de technologie a récemment été étudié pour des opérations de précipitation et de cristallisation (Drioli et al., 2015).

Concernant la précipitation, cela consiste généralement à mélanger deux courants liquides pour créer une sursaturation, qui induit ensuite la nucléation, la croissance des particules et, très souvent, de l'agglomération. Les facteurs hydrodynamiques régissant le contact initial et le mélange des fluides de réaction jouent un rôle majeur dans le contrôle de la qualité des particules en raison de leur influence sur la distribution de sursaturation dans le volume du réacteur (Charcosset et al., 2010). C'est la raison pour laquelle les contacteurs membranaires sont une des alternatives aux technologies conventionnelles. Par exemple, les contacteurs membranaires à fibres creuses poreuses sont capables de fournir des niveaux de sursaturation

élevés. De plus, la sursaturation est créée uniformément en raison du grand nombre de points de passage pour le courant d'alimentation (les pores de la membrane) et de la surface d'échange élevée et constante.



**Figure I. 26.** Représentation schématique du principe des contacteurs membranaires fibres creuses pour la cristallisation

Le tableau I.3 reprend quelques exemples d'applications des contacteurs membranaires pour la cristallisation, en détaillant le matériau membranaire et sa structure et le produit à cristalliser.

**Tableau I. 3.** Liste non exhaustive de publications sur l'utilisation des contacteurs membranaires pour la cristallisation

### Contacteurs Membranaires (CM)

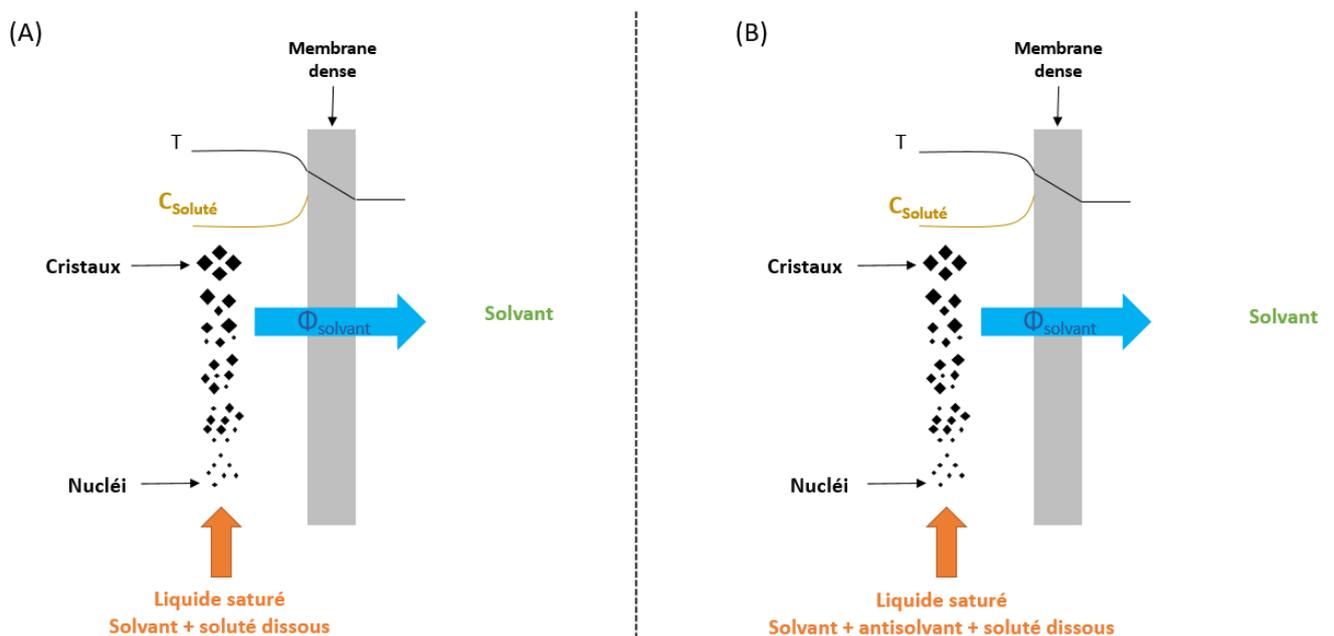
Applications	Matériau membranaire	Structure de la membrane	Produit à cristalliser	Références
Dessalement d'eau de mer	PP	Poreuse	CaCO <sub>3</sub> , NaCl, MgSO <sub>4</sub>	(Drioli et al., 2004)
Cristallisation par CM	PP	Poreuse	Trypsine	(Di Profio et al., 2005)
	PES	Poreuse	BaSO <sub>4</sub>	(Kieffer et al., 2009)
	PP	Poreuse	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	(Ye et al., 2013)
	PTFE	Poreuse	NH <sub>4</sub> HCO	(McLeod et al., 2015)
	PVDF	Poreuse	Lysozymes	(Gugliuzza et al., 2009)

#### d) Pervaporation

Comme décrit dans la partie I.2.1, le principe de séparation en pervaporation n'est pas basé sur la volatilité relative des composants du mélange, mais dépend uniquement de l'affinité relative des composants pour la membrane. Un vide est maintenu du côté perméat de la membrane tandis que le côté alimentation de la membrane est à pression atmosphérique ou à pression élevée de sorte qu'une différence de pression se crée au niveau de la membrane. Celle-ci jouera le rôle de force motrice pour le processus de pervaporation. Le composant qui traverse la membrane s'évapore car la pression partielle du composant pénétrant est maintenue inférieure à la pression de vapeur d'équilibre.

Tout comme en distillation membranaire, si l'élimination du solvant est suffisamment importante et que la solution atteint la sursaturation, la cristallisation se produit. On parle alors de percrystallisation.

Si la solution à cristalliser est un mélange de solvant/antisolvant alors la pervaporation peut être utilisée pour transférer de façon sélective le bon solvant. Dans ce cas il s'agit d'une cristallisation par évaporation sélective du solvant (cf. Figure I.27).



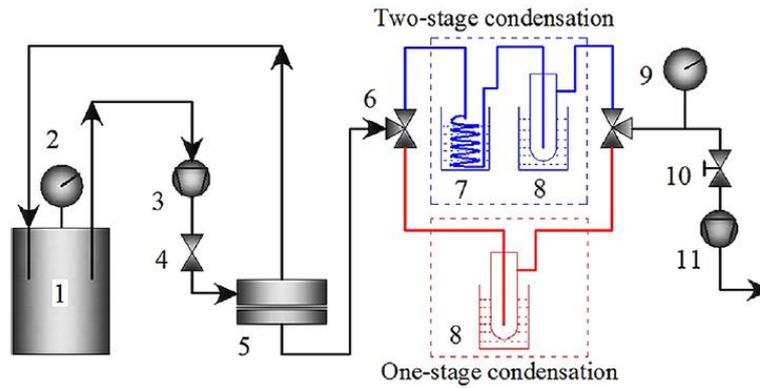
**Figure I. 27.** Principe de la cristallisation par pervaporation (A) présence d'un solvant + soluté dissous (B) présence d'un mélange de solvant/antisolvant + soluté dissous

De nombreuses études sont menées pour le développement de nouveaux matériaux membranaires applicables à la pervaporation pour l'amélioration des propriétés de séparation

de mélanges organiques ou hydro-organiques mais à ce jour, seules quelques études font état de l'utilisation du procédé de pervaporation pour la cristallisation de composés organiques.

La première étude réalisée par Bøddeker (Bøddeker et al., 1997) concerne la sorption et la pervaporation de la vanilline, un aldéhyde aromatique naturel qui se développe dans les gousses de vanille et qui est responsable de son arôme caractéristique. La pervaporation est utilisée comme moyen de récupération et/ou de purification de la vanilline à partir d'une solution aqueuse. Pour cela des membranes copolymères bloc éther-amide (PEBAX) sont choisies en raison de leur forte perméabilité envers les hydrocarbures aromatiques, la vanilline étant un aldéhyde phénolique. La récupération du perméat est complexe car la vanilline, en raison de son point de fusion élevé, cristallise déjà à température ambiante. Pour éviter la cristallisation prématurée de la vanilline dans le dispositif de pervaporation, la température du compartiment aval est augmentée au moyen d'un ruban chauffant. La vanilline ainsi obtenue avait une pureté de 99%.

Une étude menée par Zhang et al. puis par Li et al. (Li et al., 2015; Zhang et al., 2014) a permis de récupérer des cristaux de phénol de haute pureté à partir d'une solution aqueuse diluée. Dans ce but, un nouveau système couplant pervaporation et cristallisation (PVCC) a été développé incluant un système de condenseur à deux étages pour recueillir le perméat. La première étape permet de récolter le perméat sous forme de cristaux de phénol et la deuxième étape consiste à recueillir le perméat restant qui n'a pas été piégé lors de la première étape (cf. Figure I.28). En raison de la faible pression d'équilibre du phénol dans le cristalliseur fonctionnant à basse température (-9 °C) et de l'excellente sélectivité de la membrane en PEBAX pour le phénol, une grande proportion de la vapeur de phénol sortant de la surface de la membrane est condensée en cristaux de phénol de haute pureté dans le premier condenseur/cristalliseur (pureté de 99,8%). De nombreux paramètres sont étudiés tels que la composition et les concentrations de la charge d'alimentation, la température de la cuve d'alimentation, la pression du perméat, afin d'optimiser le fonctionnement du procédé.



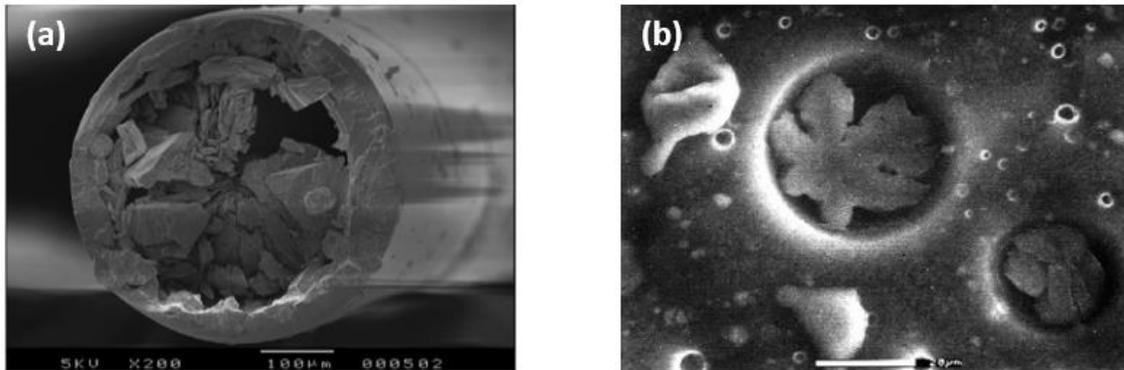
**Figure I. 28.** Schéma du procédé mis au point par Zhang et al. (Li et al., 2015; Zhang et al., 2014)

Récemment, Motuzas et al. (2018) ont démontré pour la première fois le phénomène de percrystallisation en fonctionnement continu grâce à l'utilisation d'une membrane de carbone dérivée de la pyrolyse de sucre (Motuzas et al., 2018). Il s'agit également de la première démonstration de membrane séparant le soluté du solvant et délivrant des cristaux secs en une seule étape, contrairement à la cristallisation par membrane, qui nécessite deux étapes de traitement supplémentaires pour filtrer les cristaux d'une solution puis les sécher. Cette étude indique que les membranes mises au point peuvent conférer des conditions idéales de sursaturation, conduisant à une percrystallisation instantanée et continue des composés du côté perméat de la membrane. Les auteurs suggèrent que la réaction a lieu dans un film mince du côté perméat de la membrane. La mésoporosité de la membrane est une variable clé pour atteindre les conditions optimales du procédé. La couche mince humide mise sous vide confère des conditions idéales de sursaturation, de nucléation et de cristallisation des composés. Le déploiement potentiel de cette nouvelle technologie est également envisagée pour une large gamme d'applications de cristallisation dans les industries chimiques, hydrométallurgiques, alimentaires et pharmaceutiques (Motuzas et al., 2018).

### **I.3.2.2. Limites des procédés membranaires : le colmatage et la polarisation de concentration et de température**

La formation de particules au voisinage d'une surface membranaire, poreuse ou dense, est néanmoins susceptible de générer des phénomènes indésirables tels que les dépôts de particules conduisant à un phénomène appelé colmatage. De manière plus générale, le colmatage induit une diminution significative des flux de perméat et de chaleur à travers le matériau membranaire. Dans les procédés membranaires, les risques liés au dépôt de matière en suspension ou dissoute sont bien connus, et ce, que le matériau soit dense ou poreux. Ce dépôt

peut être organique ou inorganique, et l'accumulation peut se faire à la surface de la membrane (cf. Figure I.29 (a)) et/ou dans les pores de celle-ci (cf. Figure I.29 (b)) (Gryta, 2008; Kuhn et al., 2009).



**Figure I. 29.** Exemples de colmatage d'une membrane à fibre creuse (a) à la surface de la membrane et (b) dans les pores de la membrane (Chabanon et al., 2016)

Le colmatage est décrit dans la plupart des procédés membranaires (Gryta, 2008; Kuhn et al., 2009; Gwon et al., 2003) ayant au moins une phase liquide en contact avec la surface et constitue l'un des principaux problèmes de fonctionnement de ces procédés.

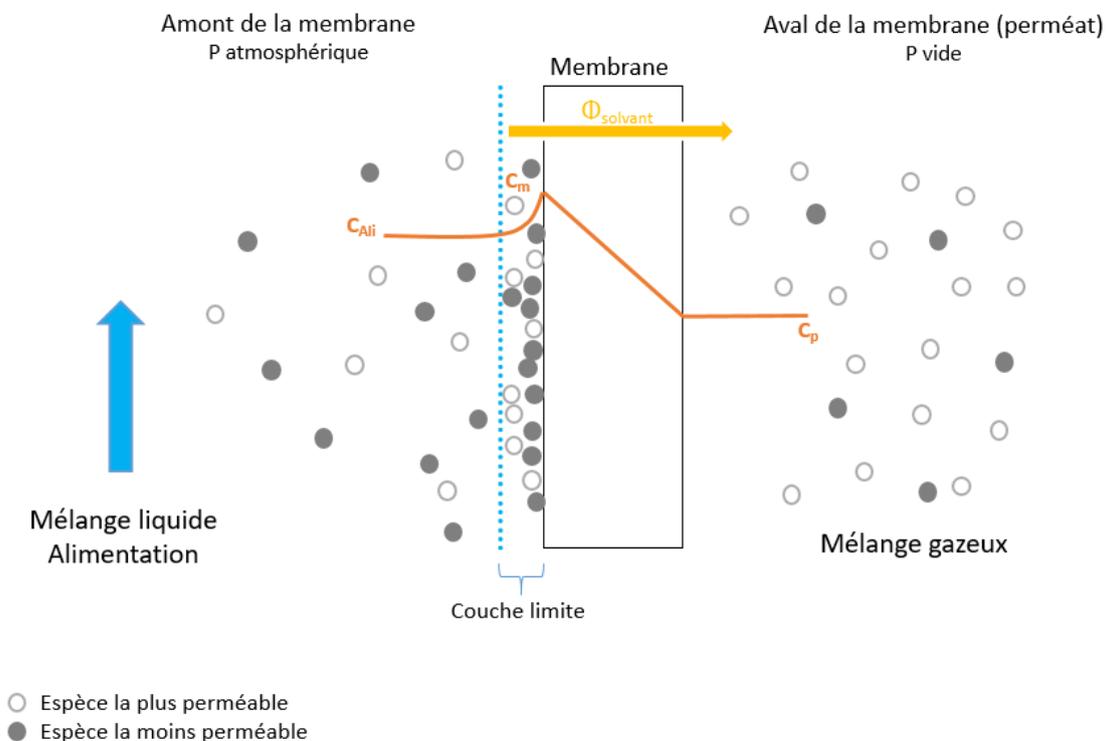
Plusieurs études de la littérature concernent l'influence des paramètres de fonctionnement sur le colmatage. En effet, Kieffer et al. (2009) ont montré que, pour leurs conditions expérimentales, une augmentation du diamètre intérieur des fibres creuses est suffisante pour réduire le colmatage mais aucune expérience sur le long terme n'a été réalisée (Kieffer et al., 2009). De nombreuses recherches ont été effectuées sur le prétraitement des membranes afin de limiter ce phénomène en se basant sur le fait que le mouillage du matériau polymère repousserait les effets de colmatage (Baker et al., 1997; Gryta, 2001, 2008). D'autres recherches ont été menées sur l'utilisation de solutions de nettoyage ou d'additifs pour remédier au problème de colmatage (Al-Amoudi, 2010; Gwon et al., 2003; Sheikholeslami and Zhou, 2000), mais par ces moyens il est plus difficile de garder les performances initiales du procédé et cela peut également nécessiter l'utilisation de produits chimiques agressifs.

En résumé, il existe un manque important d'études et de données sur les procédés membranaires pour la cristallisation qui sont réalisées sur le long terme, afin d'évaluer la stabilité des performances de ces systèmes membranaires.

Par ailleurs, il peut être suggéré que les interactions entre les conditions de fluide (c.-à-d. l'hydrodynamique du procédé), les propriétés cristallines et les caractéristiques des membranes influent sur l'importance des phénomènes de colmatage (Chabanon et al., 2016).

Un autre phénomène décrit dans de nombreuses études peut engendrer une diminution importante du flux transmembranaire, et notamment pour les matériaux denses, auxquels notre étude s'intéresse en particulier, puisque ces membranes sont utilisées en pervaporation. Il s'agit de la polarisation de concentration (Martínez-Díez and Vázquez-González, 1999; Matthiasson and Sivik, 1980; Stern et al., 1995). En effet, le transfert sélectif d'un composant à travers la membrane implique une diminution de la concentration de ce composant dans la couche liquide au voisinage de la membrane. Cette diminution de la concentration de l'espèce perméée est d'autant plus importante que le flux transmembranaire de ce constituant ainsi que la sélectivité de la membrane sont grands (cf. Figure I.30). Cette diminution de concentration a pour conséquence le ralentissement du flux transmembranaire global et se caractérise par la formation d'une couche supplémentaire à la surface de la membrane constituée des espèces ne traversant pas ou moins bien la membrane.

L'impact de la polarisation de concentration est spécifique à chaque procédé de séparation. Le principal facteur influençant la polarisation de concentration est l'hydrodynamique du procédé. En effet, le fait d'augmenter la vitesse de circulation ou encore d'utiliser des promoteurs de turbulence en amont de la membrane sont des moyens techniques qui permettent de diminuer l'épaisseur de la couche limite et par conséquent, l'effet de la polarisation.



**Figure I. 30.** Polarisation de concentration, exemple d'une membrane dense

La polarisation de température est un autre facteur limitant dans le cas particulier des membranes denses (Martínez-Díez and Vázquez-González, 1996; Martínez-Díez and Vázquez-González, 1999; Ravindra Babu et al., 2008). En effet, le transfert de matière d'un composé d'une phase liquide à travers d'une membrane dense se fait par vaporisation de ce dernier. Ce changement d'état peut s'accompagner d'un refroidissement local. Ainsi, un gradient de température est mis en place en amont de la membrane, perpendiculairement à sa surface. Ce phénomène est d'autant plus important que la membrane est fine et très perméable et que les composants présentent une chaleur de vaporisation importante (Favre, 2003). Ce phénomène peut entraîner d'importantes erreurs sur le calcul des énergies d'activation et de perméabilité si la polarisation est importante.

#### **I.4. Conclusion : objectifs de la thèse**

La cristallisation fait partie des opérations unitaires les plus importantes en génie des procédés puisqu'elle permet de produire, de purifier ou de séparer des composés solides. C'est une technologie clé dans de nombreux secteurs industriels tels que l'agroalimentaire, la chimie fine, la pharmacie ou la microélectronique. La cristallisation d'un composé peut être engendrée de différentes manières, sous l'effet d'un changement de température et/ou de composition d'une solution saturée. Ainsi, le contrôle du transfert de chaleur et/ou de matière constitue un paramètre clé du procédé.

Par ailleurs, les procédés membranaires sont considérés comme l'une des technologies les plus prometteuses pour le développement d'un procédé intensifié, continu ou semi-continu et facilement extrapolable, permettant un contrôle local fin de l'hydrodynamique, du transfert de matière et de chaleur (Drioli et al., 2012).

Parmi les procédés membranaires connaissant un intérêt croissant, la pervaporation membranaire a été choisie pour ces travaux comme procédé innovant pour la cristallisation.

Contrairement à l'ultrafiltration ou encore la distillation membranaire qui sont deux méthodes reposant sur l'utilisation de membranes poreuses et où la sélectivité est directement liée à la taille des molécules traversant la barrière membranaire, la pervaporation modifie l'équilibre thermodynamique de la charge d'alimentation à traiter. En effet, c'est une technique de séparation d'un mélange liquide mettant à profit un transfert sélectif à travers une membrane dense, où les constituants vont perméer, autrement dit traverser dans la membrane, et subir un changement d'état en se vaporisant.

La pervaporation est une alternative à la séparation des azéotropes qui est, par exemple, difficile à obtenir par distillation membranaire et a l'avantage d'être moins énergivore et plus respectueuse de l'environnement que cette dernière technique (Sander and Soukup, 1988; Van Hoof et al., 2004). En effet, les techniques séparatives actuelles nécessitent l'utilisation de procédés plus complexes tels que la distillation par changement de pression (pressure-swing distillation) ou la distillation extractive avec un tiers-corps. Aussi, la pervaporation montre des sélectivités élevées dans de nombreux exemples d'application, la rendant ainsi très efficace pour traiter certaines séparations. Un autre avantage peut être d'ordre économique puisqu'en pervaporation, seule la fraction de l'alimentation qui traverse la membrane est vaporisée ce qui

apporte un gain énergétique par rapport à la distillation où toute l'alimentation est vaporisée (Néel, 1991; Servel, 2014).

Dans le domaine pharmaceutique, la pervaporation membranaire est principalement utilisée pour la déshydratation d'effluents, la récupération de solvants et l'élimination d'eau lors de réactions. En ce qui concerne la cristallisation, cette technique reste relativement peu étudiée et malgré les potentialités industrielles d'un procédé intensifié. En effet, réaliser une cristallisation en utilisant la pervaporation membranaire présenterait de nombreux avantages. Elle permettrait un meilleur contrôle du transfert de matière, par l'évaporation sélective du bon solvant, permettant de fournir la sursaturation nécessaire à la cristallisation. Un contrôle fin du transfert de matière à travers la membrane dense induirait un meilleur contrôle de la distribution de la taille des cristaux et du polymorphisme. L'utilisation de membranes denses a également pour avantage de s'affranchir du colmatage interne si cette surface dense est directement en contact avec la solution à cristalliser. Et plus généralement, les membranes offrent une plus grande surface par unité de volume d'équipement qu'un réacteur agité, permettant ainsi de réduire la consommation d'énergie et améliorer l'opérabilité et la contrôlabilité du procédé. Néanmoins, de nombreuses questions restent posées. Qu'en est-il de la faisabilité du procédé de pervaporation appliqué à la cristallisation ? Quels sont les paramètres clés permettant le meilleur contrôle du procédé en terme de productivité, de qualité du produit final et de sélectivité des polymorphes ? Quelles peuvent être les limites du procédé ? Est-il possible de s'affranchir de tout type de colmatage, notamment à la surface de la membrane ?

Par conséquent, les objectifs de cette thèse sont dans un premier temps de développer au laboratoire un pilote de pervaporation membranaire.

Dans un deuxième temps, il s'agira de mettre en évidence l'influence des différents paramètres du procédé pour la séparation d'un mélange modèle (eau/éthanol) en comparant les performances de deux types de membranes : les membranes planes PDMS et les membranes tubulaires HybSi. Cette partie permettra de prendre en main l'installation et de sélectionner le matériau membranaire adéquat pour la suite des expériences. Enfin, l'étude de la cristallisation d'un principe actif modèle (l'acide L-glutamique) sera réalisée. Une attention particulière sera portée à la mise en évidence des potentialités (contrôle de la sursaturation, du polymorphisme...).

# Chapitre II : Etude de la solubilité de l'acide L-glutamique

## II.1. Introduction

Comme décrit dans la partie I.1 du chapitre I, la cristallisation est une opération unitaire importante dans l'industrie pharmaceutique. Elle représente l'une des étapes les plus sensibles pour atteindre les objectifs thérapeutiques souhaités du composé final. En effet, des propriétés telles que la distribution de la taille des cristaux (DTC), le faciès des cristaux, la pureté et surtout le polymorphisme doivent être parfaitement contrôlées (Veesler and Puel, 2015). Par ailleurs, la cristallisation d'une seule molécule peut conduire à différents polymorphes cristallins selon la nature de la cristallisation (à l'état fondu ou en solution) et les conditions opératoires (sursaturation, température, nature du solvant, impuretés...) (Mullin, 2001). Ils ont la même composition chimique mais présentent des propriétés physiques, mécaniques et thermiques différentes telles que le point de fusion, la densité, la compressibilité, la dureté et la morphologie des cristaux, ainsi que la solubilité et par conséquent des vitesses de dissolution différentes (Brittain et al., 2009; Liu et al., 2008; Veesler and Puel, 2015). Ces différences de propriétés physiques peuvent avoir un impact significatif sur la stabilité, la biodisponibilité (activité/toxicité), la forme du principe actif (Mangin et al., 2009) et également sur les processus de filtration et de mise en comprimés des produits pharmaceutiques et chimiques.

La cristallisation d'un polymorphe sélectionné étant cruciale, il est nécessaire de disposer d'un procédé de production efficace et fiable pour le polymorphe ciblé.

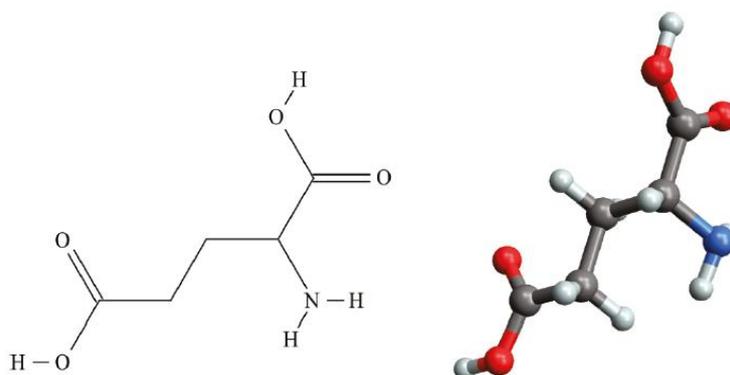
L'enjeu actuel est de développer des méthodes innovantes permettant un bon contrôle de la DTC et du polymorphisme. La cristallisation par évaporation sélective grâce au procédé de pervaporation membranaire est proposée dans cette étude comme une méthode alternative. Dans une solution composée d'un mélange solvant/antisolvant, le solvant est retiré sélectivement du milieu afin d'augmenter la sursaturation et induire la nucléation. Cette technique pourrait présenter certains avantages : rendement plus élevé, transition de phase limitée permettant un meilleur contrôle du polymorphisme et une sursaturation plus uniforme. Il apparaît ainsi que la connaissance des données de solubilité des polymorphes dans les mélanges solvant/antisolvant est essentielle au processus de cristallisation et au contrôle de la qualité du produit. Par conséquent, l'objectif de ce chapitre II est d'obtenir les données nécessaires au développement du procédé de cristallisation par pervaporation.

Pour ce faire, l'acide L-glutamique a été choisi comme composé modèle. Cette molécule cristallise sous deux polymorphes bien connus : le polymorphe stable  $\beta$  et le polymorphe métastable  $\alpha$ , où la forme  $\beta$  est en forme d'aiguille et la forme  $\alpha$  est prismatique. Les données de solubilité des deux polymorphes dans l'eau pure à différentes températures ont déjà été déterminées dans de précédentes études (Manzurola and Apelblat, 2002; Mo et al., 2011; Tahri et al., 2016). De même, certains travaux ont rapporté des données de solubilité de la forme  $\alpha$  et de la forme  $\beta$  dans différents mélanges de solvants/antisolvants (Long et al., 2011; Mo et al., 2011; Shi et al., 2020). Cependant, les données dans les mélanges eau/éthanol restent encore limitées et il apparaît important d'avoir des données de solubilité supplémentaires, en particulier à des concentrations élevées d'éthanol.

Dans ce chapitre II, les données de solubilité de la forme  $\alpha$  et de la forme  $\beta$  de l'acide L-glutamique dans des solutions eau/éthanol sont mesurées par une méthode gravimétrique. L'enthalpie et l'entropie de dissolution des deux polymorphes sont ensuite déterminées à partir de la régression des données de solubilité grâce à l'équation de Van't Hoff. Enfin, les données expérimentales dans les mélanges eau/éthanol étudiés sont corrélées avec les données du modèle thermodynamique CNIBS/Redlich-Kister basé sur trois paramètres liés aux interactions binaires et ternaires entre les trois espèces (soluté, antisolvant et solvant), qui sont déterminés en fonction de la température.

## **II.2. Acide L-glutamique**

L'acide L-glutamique ( $C_5H_9NO_4$ , numéro de registre CAS 56-86-0), de structure moléculaire illustrée sur la figure II.1, est un acide aminé naturel constituant de toutes protéines. C'est un élément nécessaire pour la synthèse du sucre et des graisses et aide dans le transport du potassium à travers la barrière sang/cerveau (Smith, 2000). En plus de ces fonctions corporelles, l'acide L-glutamique est principalement utilisé dans l'industrie agroalimentaire comme exhausteur de goût (Alatalo et al., 2009). Le glutamate, qui est un dérivé anionique de l'acide glutamique, est également largement utilisé dans d'autres domaines tels que l'industrie pharmaceutique, cosmétique, ou encore l'ingénierie enzymatique (Greenstein, 2006).



**Figure II. 1.** Structure moléculaire de l'acide L-glutamique (Long et al., 2011)

L'acide L-glutamique possède deux formes polymorphes bien répertoriées dans la littérature (Kitamura, 1989) :

- La forme métastable  $\alpha$  qui présente un faciès prismatique.
- La forme thermodynamiquement stable  $\beta$  qui présente un faciès en aiguille ou en plaquette.

À pression ambiante, l'acide L-glutamique est un système monotrope. Les deux polymorphes possèdent la même maille élémentaire orthorhombique simple, néanmoins les caractéristiques de ces mailles sont différentes (Bernstein, 2002). Dans l'industrie, les cristaux de la forme métastable  $\alpha$  sont privilégiés car leur aspect prismatique permet des facilités de manipulation (production, transport et stockage) supérieures à celles de la forme stable  $\beta$  (Hatakka et al., 2010).

La cristallisation en solution et une éventuelle recristallisation ultérieure sont les étapes clés des processus d'obtention de cristaux d'acide L-glutamique de grande pureté. La conception et l'analyse de procédés de cristallisation reposent fortement sur des données précises de solubilité. En général, l'acide L-glutamique est soluble dans l'eau chaude et insoluble dans les solvants organiques tels que l'éthanol, ce qui fait de ce dernier un antisolvant efficace pour sa cristallisation (Long et al., 2011).

Il existe différentes méthodes pour produire chacune des formes polymorphes de l'acide L-glutamique.

- La production de la forme  $\alpha$  peut être obtenue de différentes manières. La méthode la plus répandue est celle par refroidissement rapide et sous agitation constante de 48 g

d'acide glutamique dans 1 L d'eau pure de 80°C à 25°C (Kitamura, 1989; Mo et al., 2011; Ono et al., 2004) ou encore d'une solution à 15 g pour 1 L d'eau pure de 50°C à 5°C avec une vitesse de refroidissement de -1,5°C/min (Tahri et al., 2016). La forme métastable  $\alpha$  peut également être produite en modifiant le pH par ajout d'acide hydrochlorique à une solution de glutamate monosodique (Lindenberg and Mazzotti, 2009; Roelands et al., 2005; Schöll et al., 2007) ou encore par précipitation en présence de tensioactifs (Garti and Zour, 1997).

- La production de la forme  $\beta$  est souvent obtenue par refroidissement lent dans l'eau jusqu'à des températures finales supérieures à 45°C (Kitamura, 1989). Dans leurs travaux, Mo et al. ont produit le polymorphe  $\beta$  pur en refroidissant une solution à 5 g pour 100 mL d'eau de 80°C à 50°C et en la maintenant à une température constante pendant 10 h pour achever la transformation induite par le solvant de la forme  $\alpha$  à la forme  $\beta$  (Mo et al., 2011). Par ailleurs, Tahri et al. ont obtenu le polymorphe  $\beta$  par refroidissement rapide d'une solution de 44 g pour 1 L d'eau pure de 80°C à 60°C à une vitesse de -1,5°C/min. La phase  $\beta$  nucléée, exclusivement, 40 min après la fin de la rampe de refroidissement (Tahri et al., 2016).

### **II.3. Montage et protocoles expérimentaux**

#### **II.3.1. Produits chimiques**

Pour toutes les expériences réalisées ci-après, les produits suivants ont été utilisés :

- Eau ultra-pure (Système de purification Millipore Synergy<sup>®</sup>, résistivité = 18,2 m $\Omega$ .cm)
- Ethanol absolu anhydre (Carlo Erba Reagent S.A.S, pureté  $\geq 99,9\%$ )
- Le polymorphe  $\beta$  correspondant au produit commercial (Sigma Aldrich Co. Ltd, lot BCBT9726, pureté  $\geq 99,5\%$ )
- La forme métastable  $\alpha$  obtenue selon le procédé décrit ci-après dans le paragraphe II.3.3.1.

#### **II.3.2. Montages expérimentaux**

##### **II.3.2.1. Dispositif expérimental pour la production de la forme métastable $\alpha$**

La forme métastable  $\alpha$  de l'acide L-glutamique est produite dans un réacteur double enveloppé d'une contenance de 2 L (cf. Figure II.2). Ce dernier est muni d'un condenseur relié à un bain thermostaté (Julabo F25-HE, Allemagne) pour le maintenir une température de 10°C afin

d'éviter les pertes de solvant durant les phases de chauffage. Un bain thermostaté (ministat 230, Huber, Allemagne) muni d'une sonde Pt100 est utilisé pour le contrôle de la température. L'agitation est assurée par un mobile d'agitation en inox de type hélice mixel et la vitesse d'agitation est fixée à 300 tr/min.

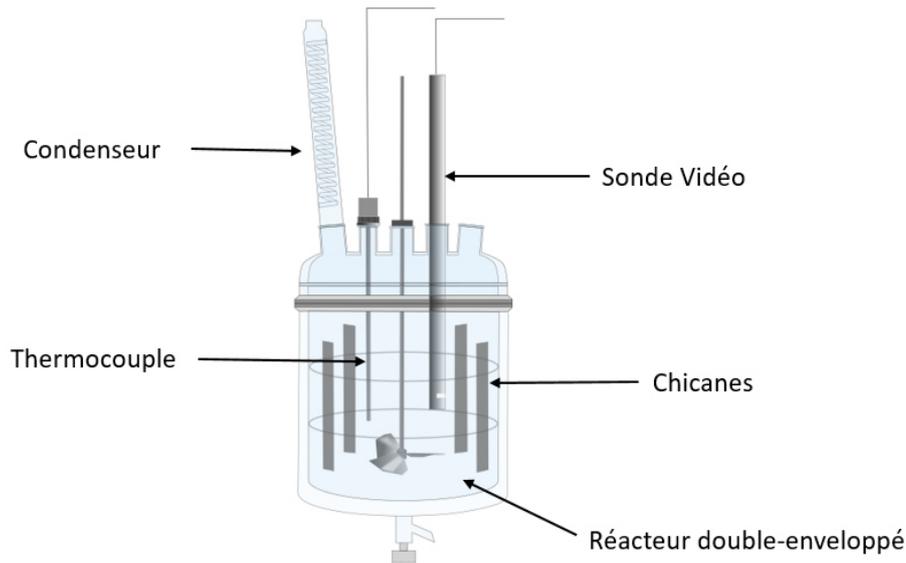


**Figure II. 2.** Dispositif expérimental pour la fabrication de la forme métastable  $\alpha$

### II.3.2.2. Dispositif expérimental pour les mesures de solubilité

Les mesures de solubilité des deux polymorphes de l'acide L-glutamique sont réalisées dans un réacteur en verre double enveloppé de volume 100 mL muni d'un couvercle en inox thermostaté par circulation interne du fluide caloporteur (en série sur la double enveloppe du réacteur) (cf. Figure II.3). Le réacteur est équipé d'un condenseur pour éviter toute évaporation de solvant pendant la phase de chauffage et l'agitation est assurée par une hélice mixel multi-plan TT<sup>®</sup> en verre à 3 pales dont la vitesse est fixée à 400 tr/min. La température du réacteur est contrôlée par un bain thermostaté (ministat 230, Huber, Allemagne) équipé d'une sonde Pt100 et également vérifiée par un capteur à résistance platine à l'aide d'un multimètre (2700 multimeter, Keithley, US).

Le réacteur est également équipé d'une sonde vidéo permettant une observation *in situ* de la nucléation et la croissance des cristaux.



**Figure II. 3.** Dispositif expérimental pour les mesures de solubilité

### II.3.3. Protocoles expérimentaux

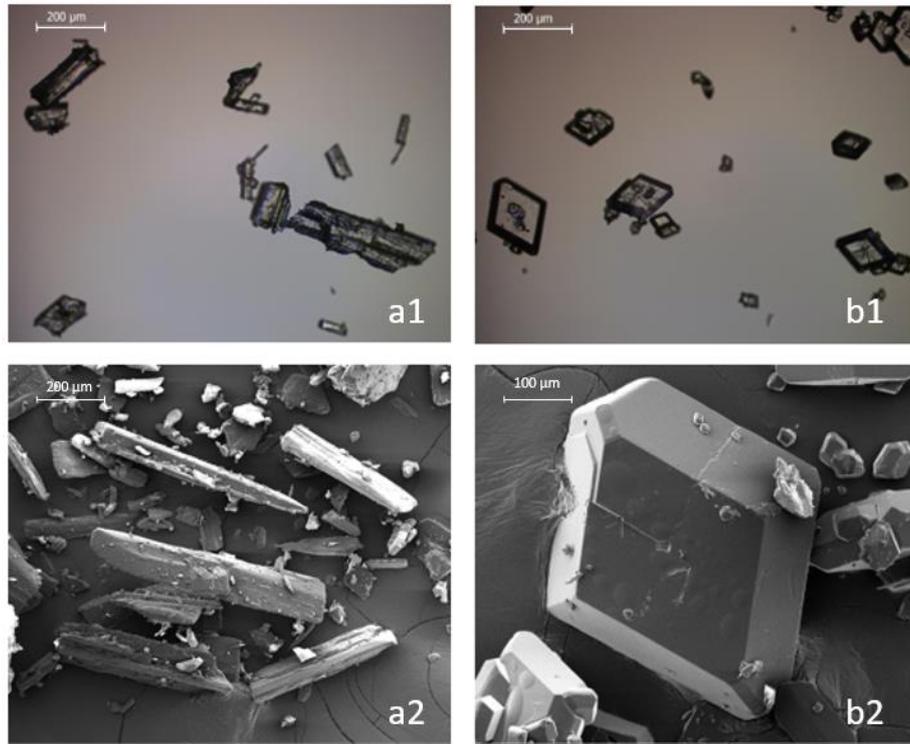
#### II.3.3.1. Conditions de formation de la forme métastable $\alpha$

Un échantillon d'acide L-glutamique commercial est analysé par diffraction des rayons X (DRX) afin de confirmer la présence de la phase stable  $\beta$  uniquement. La forme métastable  $\alpha$  pure est obtenue par refroidissement rapide suivant le protocole décrit par Tahri et al. (Tahri et al., 2016). Pour cela, 2 L d'une solution aqueuse d'acide L-glutamique (15 g/kg d'eau) est refroidie de 50°C à 5°C à une vitesse de -1,5°C/min sous agitation constante (à 300 tr/min). Après environ 1 h à 5°C, la nucléation et la croissance de la forme métastable  $\alpha$  ont eu lieu et ont été observées grâce à la sonde vidéo immergée dans le réacteur. La suspension est ensuite rapidement filtrée sur verre fritté (de porosité comprise entre 11 et 16  $\mu\text{m}$ ) sur lequel est déposé un papier filtre puis séchée à température ambiante dans un dessiccateur.

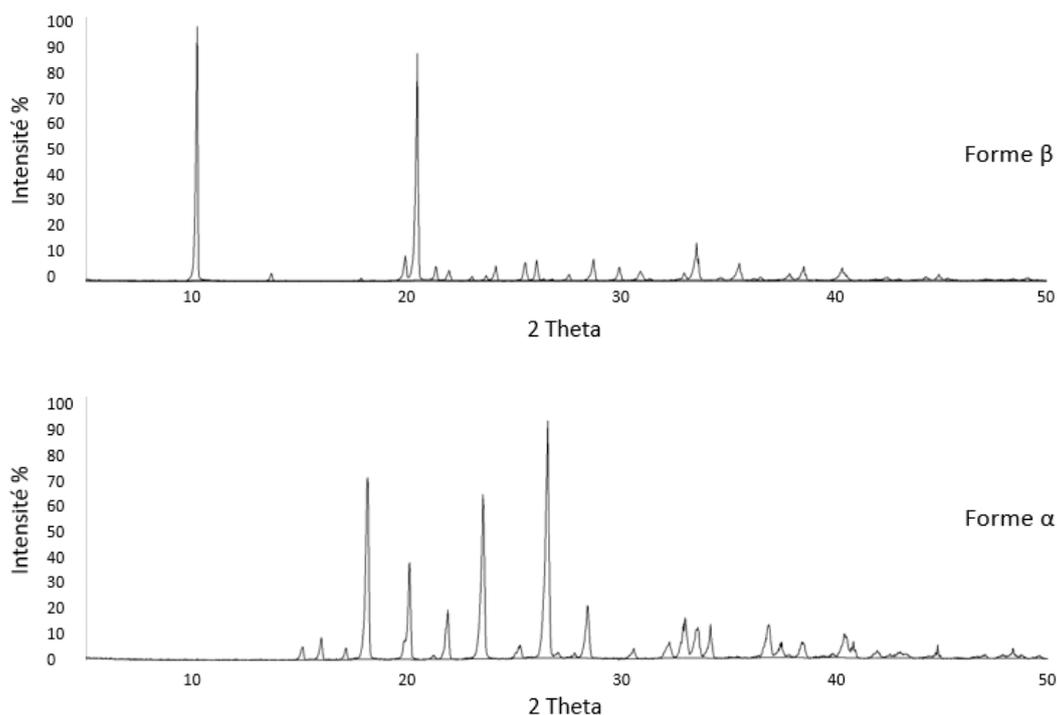
Des observations en microscopie optique (MO) sont réalisées pour identifier les cristaux obtenus. Des analyses DRX et des images obtenues par microscopie électronique à balayage (MEB) permettent de confirmer la présence unique des formes polymorphes souhaitées.

La figure II.4 présente les observations obtenues par MO et MEB. Il convient de noter que, conformément aux résultats donnés dans la littérature, la forme métastable  $\alpha$  est prismatique tandis que la forme stable  $\beta$  a un faciès en aiguille. La figure II.5 montre les diagrammes DRX obtenus pour les deux polymorphes et confirme bien dans les deux cas la présence largement

majoritaire d'un seul polymorphe. En effet, les pics caractéristiques correspondant aux formes  $\alpha$  et  $\beta$  sont respectivement à  $10,2^\circ$  (2 Thêta) et  $18,6^\circ$  (2 Thêta) (Mo et al., 2011).



**Figure II. 4.** Images d'observation par MO (en haut) et MEB (en bas) de la forme stable  $\beta$  (a1, a2) et de la forme métastable  $\alpha$  (b1, b2) de l'acide L-glutamique



**Figure II. 5.** Diagrammes DRX des polymorphes stable  $\beta$  et métastable  $\alpha$  de l'acide L-glutamique

### II.3.3.2. Protocole expérimental pour les mesures de solubilité

La composition de la solution saturée est déterminée par méthode gravimétrique qui est une technique décrite dans plusieurs études de mesure de la solubilité de l'acide L-glutamique (Mo et al., 2011; Tahri et al., 2016).

La première étape consiste à déterminer le temps nécessaire pour que la solution atteigne l'équilibre thermodynamique. Cette étape est réalisée à la température la plus basse étudiée (283 K) puisque les cinétiques de nucléation et de croissance des cristaux seront les plus lentes à cette température. Pour cela, un excès de solide est ajouté à la solution et deux échantillons sont prélevés toutes les heures, à l'aide d'une pipette jaugée (grade A) de 2 mL munie d'un filtre, et préalablement chauffée à une température proche de celle de la solution, afin de récupérer la solution uniquement. Les prélèvements sont introduits dans des flacons en verre préalablement lavés, séchés et pesés sur une balance analytique (XA105 DualRange, Mettler Toledo, Suisse) avec une précision de  $\pm 0,01$  mg. Les flacons sont ensuite pesés avec l'échantillon avant d'être placés dans une étuve à 358 K pendant 24 h. Les échantillons secs sont ensuite récupérés puis placés dans un dessiccateur et enfin pesés lorsqu'ils sont revenus à

température ambiante. La solubilité de l'acide L-glutamique est ainsi déduite selon l'équation suivante :

$$S_i = \frac{\text{masse de solide dissous}}{\text{masse de solution}} \times 1000 \quad \text{Eq.II.1}$$

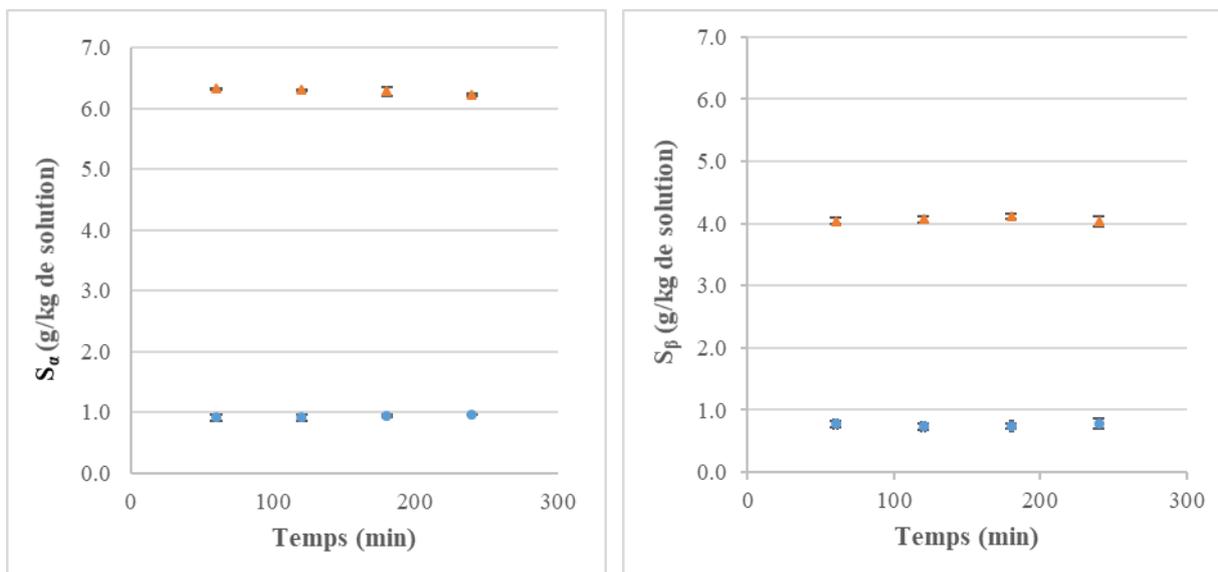
Avec :

$S_i$  : solubilité du composé i dans le mélange de solvant (g/kg de mélange de solution)

La Figure II.6 représente la variation des solubilités des formes métastable  $\alpha$  et stable  $\beta$  en fonction du temps. Sur la base des résultats obtenus (cf. Figure II.6), les durées de 2h30 pour l'eau pure et de 2 h pour les mélanges eau/éthanol, quelle que soit la fraction massique d'éthanol ( $w_{\text{EtOH}}$ ), sont choisies pour la mesure des solubilités des deux phases polymorphes.

L'erreur de mesures de solubilité est calculée en prélevant 10 échantillons à la même température. L'écart-type est ensuite calculé selon l'équation Eq.II.2. Un intervalle de confiance de 95% est retenu (coefficient de Student = 2,262). L'erreur obtenue est de  $\pm 0,04$ .

$$\text{Erreur} = \pm \frac{\text{Ecart-type}}{\sqrt{(\text{nombre d'échantillons})}} \times \text{coefficient de Student} \quad \text{Eq.II.2}$$



**Figure II. 6.** Étude de l'équilibre thermodynamique à 358 K pour les formes métastable  $\alpha$  et stable  $\beta$  dans ( $\blacktriangle$ ) l'eau pure et dans ( $\bullet$ )  $w_{\text{EtOH}}=0,441$

Dans un deuxième temps, les mesures de solubilité sont effectuées entre 283 K et 343 K, suivant la méthode gravimétrique décrite ci-dessus. Elles sont, tout d'abord, réalisées dans l'eau pure et comparées aux données disponibles dans la littérature (Manzurola and Apelblat, 2002; Mo et

al., 2011; Tahri et al., 2016) ce qui permet de valider le protocole expérimental. Par la suite, la solubilité des deux polymorphes est mesurée dans différentes solutions eau/éthanol dont la composition massique en éthanol ( $w_{\text{EtOH}}$ ) varie de 0 à 54,5%.

Comme  $\alpha$  est la forme métastable dans tout le domaine de température étudié, il est important de s'assurer qu'aucune transition de phase vers la forme  $\beta$  ne se produit pendant la mesure de la solubilité du polymorphe  $\alpha$  (Kitamura, 1989). Ainsi, la suspension est suivie à l'aide d'une sonde vidéo directement immergée dans le réacteur et des échantillons de la suspension sont régulièrement prélevés et observés par MO. En effet, pour une température supérieure à 323 K et une fraction massique d'éthanol inférieure à 0,344, les observations ont montré que la transition de phase commençait au moment de la mesure de solubilité. Cependant, la vitesse de dissolution de la forme  $\alpha$  est plus rapide que la vitesse de croissance de la forme  $\beta$ . Par conséquent, bien que les deux phases soient présentes en suspension, la concentration de la solution reste proche de la solubilité du polymorphe  $\alpha$  (Cornel et al., 2009; Mo et al., 2011; Schöll et al., 2006). Ceci est également en accord avec le tracé de Van't Hoff de la solubilité de la forme  $\alpha$  (cf. figure II.9) qui ne montre aucun changement de pente dans tout le domaine de température et ce, quelle que soit la composition du mélange de solvants. De plus, Long et al. et Tahri et al. (Long et al., 2011; Tahri et al., 2016) ont pu également mesurer la solubilité du polymorphe  $\alpha$  à des températures allant jusqu'à 343 K respectivement dans l'éthanol pur et dans l'eau pure. Par ailleurs, la solubilité de la forme  $\alpha$  dans l'eau pure présentée dans cette étude est très proche des résultats décrits par Tahri et al. (Tahri et al., 2016) (cf. Figure II.8). Enfin, il est important de noter qu'une faible transition de phase est observée pour une température supérieure à 333 K et une fraction massique d'éthanol supérieure à 0,441 sur toute la durée de l'expérience. En effet, il est bien connu que les transitions de phase sont ralenties lorsque la solubilité est très faible.

### **II.3.4. Méthodes d'analyses**

#### **a. Diffraction par rayon X (DRX)**

Les diagrammes DRX sont réalisés au Centre de Diffractométrie Henry Longchambon, (Université Lyon 1, Villeurbanne – France). L'appareil utilisé est un diffractomètre Bruker D8 Advance fonctionnant à température ambiante avec un rayonnement  $K\alpha$  de longueur d'onde 1,54060 Å, une tension de tube de 40 kV et un courant de 40 mA. Les diagrammes de diffraction sont enregistrés selon une méthode de balayage par paliers à des valeurs de 2 Thêta comprises entre 5° et 50° avec un pas de 0,02°.

Avant analyse, les cristaux sont déposés sur des supports neutres à fond plat. Les diagrammes obtenus sont ensuite traités grâce au logiciel DIFFRAC.EVA qui permet, en outre, de comparer les résultats obtenus avec la base de données pour l'identification des phases polymorphes.

#### **b. Microscopie électronique à balayage (MEB)**

Les analyses de MEB sont effectuées au Centre Technologique des Microstructures, Université (Lyon 1, Villeurbanne – France) avec un microscope FEI Quanta 250 FEG. Les cristaux sont déposés sur un support plat en acier avant d'être recouverts d'une fine couche (20 nm) de cuivre sous vide poussé et ensuite observés sous une tension d'accélération de 15 kV.

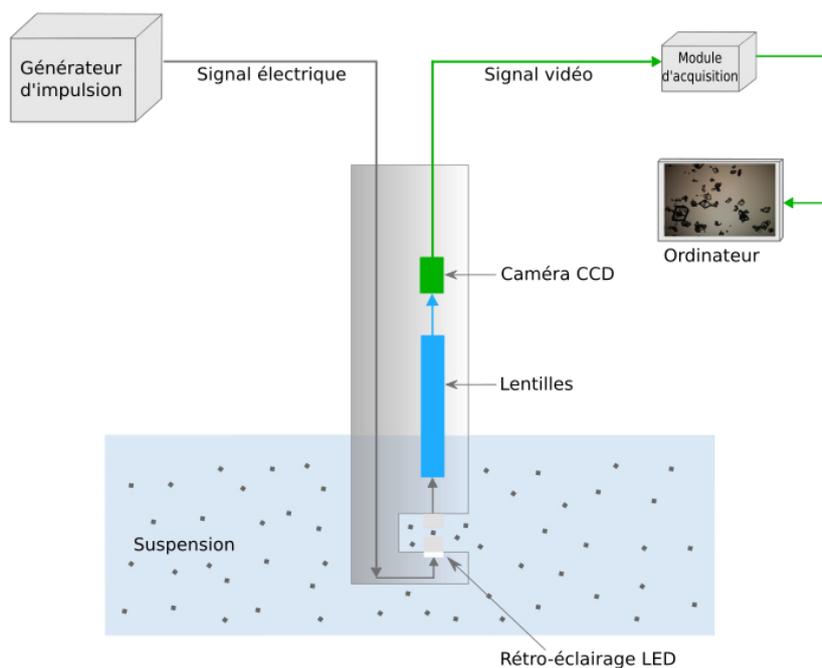
#### **c. Microscopie optique (MO)**

Le microscope optique utilisé est un Leica DM2000 LED, avec différents objectifs pour des grossissements de 5x, 10x, 20x, 40x et 100x. Le microscope est également équipé d'une caméra numérique reliée à un ordinateur permettant ainsi l'acquisition d'images à haute résolution grâce au logiciel Leica Application Suite (LAS).

#### **d. Sonde vidéo *in situ***

La sonde vidéo (12005 EZProbe) est directement immergée dans la suspension agitée et permet d'effectuer un suivi en temps réel de ce qui se passe dans le réacteur : dissolution complète des cristaux, apparition des cristaux, croissance et agglomération.

Comme décrit sur la figure II.7, la sonde est constituée d'une fibre optique qui assure le transport de la lumière depuis la tête de la sonde vers un hublot en verre. Le volume de mesure, composé d'un entrefer réglable (de 0 à 4 mm) à travers lequel passe la suspension, est illuminé par transmittance grâce à une lumière blanche continue (LED). Cette lumière qui traverse la suspension passe ensuite par un système de lentilles optiques pour être transmise à une caméra CCD. Le suivi *in situ* est composé d'une série d'images et l'enregistrement de séquences vidéo est effectué grâce au logiciel d'acquisition d'image VIRTUALDUB. La sonde vidéo possède un champ de  $720 \mu\text{m} \times 540 \mu\text{m}$  et est capable d'acquérir 25 images par seconde (Gagnière et al., 2009).



**Figure II. 7.** Schéma du principe de fonctionnement de la sonde vidéo

## II.4. Résultats et discussion

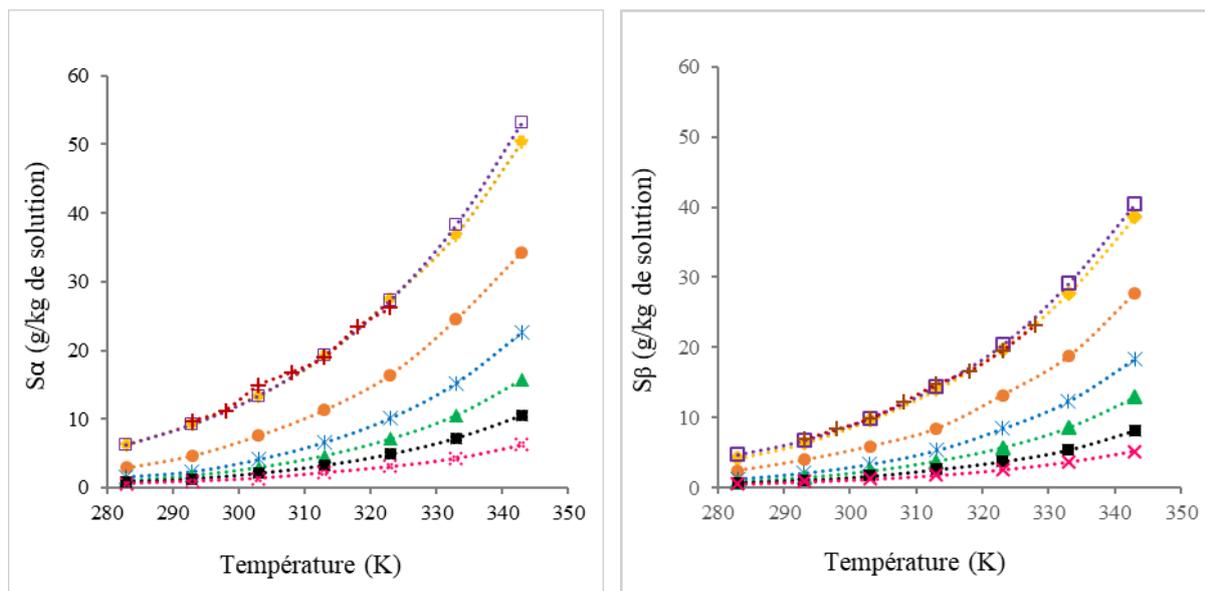
### II.4.1. Mesures de solubilité

Les données de solubilité des deux polymorphes de l'acide L-glutamique dans l'eau pure et dans des mélanges eau/éthanol sont étudiées sur une gamme de température allant de 283 K à 343 K.

Les résultats obtenus sont listés dans le tableau II.1 et présentés sur la figure II.8 où  $S_\alpha$  et  $S_\beta$  représentent la solubilité de la forme métastable  $\alpha$  et de la forme stable  $\beta$ , respectivement, et  $w_{\text{EtOH}}$  désigne la fraction massique d'éthanol dans le mélange eau/éthanol (sans tenir compte de la masse d'acide L-glutamique).

**Tableau II. 1.** Solubilité (g/g de solution) de la forme  $\alpha$  ( $S_\alpha$ ) et de la forme  $\beta$  ( $S_\beta$ ) dans l'eau pure et les mélanges eau/éthanol avec différentes fractions massiques d'éthanol ( $w_{\text{EtOH}}$ ) en fonction de la température T

T (K)	$10^3 \times S_\alpha$	$10^3 \times S_\beta$	T(K)	$10^3 \times S_\alpha$	$10^3 \times S_\beta$	T(K)	$10^3 \times S_\alpha$	$10^3 \times S_\beta$
<b>Eau pure</b>			<b><math>w_{\text{EtOH}} = 0,122</math></b>			<b><math>w_{\text{EtOH}} = 0,252</math></b>		
<b>283</b>	6,29	4,23	<b>283</b>	2,88	2,52	<b>283</b>	1,63	1,34
<b>293</b>	9,33	6,39	<b>293</b>	4,63	4,01	<b>293</b>	2,38	2,19
<b>303</b>	13,46	9,67	<b>303</b>	7,53	5,98	<b>303</b>	4,12	3,44
<b>313</b>	19,11	14,01	<b>313</b>	11,27	8,45	<b>313</b>	6,61	5,41
<b>323</b>	27,48	19,80	<b>323</b>	16,40	13,25	<b>323</b>	10,10	8,49
<b>333</b>	36,87	27,78	<b>333</b>	24,48	18,76	<b>333</b>	15,19	12,38
<b>343</b>	50,41	38,60	<b>343</b>	34,35	27,77	<b>343</b>	22,58	18,40
<b><math>w_{\text{EtOH}} = 0,344</math></b>			<b><math>w_{\text{EtOH}} = 0,441</math></b>			<b><math>w_{\text{EtOH}} = 0,545</math></b>		
<b>283</b>	1,01	0,86	<b>283</b>	0,80	0,76	<b>283</b>	0,54	0,61
<b>293</b>	1,78	1,46	<b>293</b>	1,28	1,16	<b>293</b>	0,90	0,93
<b>303</b>	2,91	2,38	<b>303</b>	2,07	1,72	<b>303</b>	1,32	1,31
<b>313</b>	4,64	3,79	<b>313</b>	3,22	2,65	<b>313</b>	2,17	1,84
<b>323</b>	7,07	5,75	<b>323</b>	4,87	3,80	<b>323</b>	3,06	2,62
<b>333</b>	10,48	8,61	<b>333</b>	7,23	5,46	<b>333</b>	4,30	3,70
<b>343</b>	15,64	12,92	<b>343</b>	10,57	8,24	<b>343</b>	6,31	5,24
<b>EtOH absolu</b>								
<b>283</b>	0,09	0,07						
<b>293</b>	0,14	0,11						
<b>303</b>	0,36	0,14						
<b>313</b>	0,78	0,22						
<b>323</b>	1,17	0,26						



**Figure II. 8.** Courbes de solubilité des formes  $\alpha$  et  $\beta$  dans ( $\blacklozenge$ ) l'eau pure; ( $\bullet$ )  $w_{\text{EtOH}} = 0,122$ ; ( $*$ )  $w_{\text{EtOH}} = 0,252$ ; ( $\blacktriangle$ )  $w_{\text{EtOH}} = 0,344$ ; ( $\blacksquare$ )  $w_{\text{EtOH}} = 0,441$ ; ( $\times$ )  $w_{\text{EtOH}} = 0,545$ ; ( $+$ ) et ( $\square$ ) solubilité dans l'eau pure (Mo et al., 2011; Tahri et al., 2016)

Comme le montrent la figure II.8 et le tableau II.1, la solubilité des deux polymorphes augmente avec l'augmentation de la température. Les données de solubilité obtenues dans l'eau pure dans ce travail sont en accord avec les données disponibles dans la littérature (Mo et al., 2011; Tahri et al., 2016). En effet, les solubilités dans l'eau pure sont, par exemple, de 27,25 et 20,39 g/kg de solution pour les formes  $\alpha$  et  $\beta$  respectivement à 323 K pour Tahri et al. (Tahri et al., 2016), de 26,15 et 19,58 g/kg de solution pour Mo et al. aux mêmes conditions (Mo et al., 2011) alors que dans notre étude, elles sont de 27,48 et 19,20 g/kg de solution pour les formes  $\alpha$  et  $\beta$  respectivement à 323 K.

Un autre point est que la forme  $\alpha$  a une solubilité plus élevée que la forme  $\beta$  sur toute la gamme de température étudiée, confirmant, ainsi, que l'acide L-glutamique est un système monotropique entre 283 K et 343 K pour lequel la forme  $\beta$  est la forme thermodynamiquement stable et  $\alpha$  la forme métastable. Cependant, on peut remarquer dans le tableau II.1 que la solubilité de la forme stable  $\beta$  et de la forme métastable  $\alpha$  est respectivement de 0,61 et 0,54 à  $T = 283$  K et  $w_{\text{EtOH}} = 0,545$ . De même, la solubilité de la forme  $\beta$  et de la forme  $\alpha$  est respectivement de 0,93 et 0,90 g/kg à  $T = 293$  K et  $w_{\text{EtOH}} = 0,545$ . Ces solubilités ne sont pas en accord avec la stabilité respective des formes  $\alpha$  et  $\beta$ . Néanmoins, à de telles concentrations d'éthanol et à des températures aussi basses, les solubilités des deux polymorphes sont

extrêmement faibles et sont presque similaires : la différence entre les deux valeurs se situe dans l'intervalle d'erreur de mesure  $\pm 5,03 \cdot 10^{-6}$ .

Les résultats obtenus montrent que la solubilité des polymorphes diminue avec l'augmentation de la concentration de l'antisolvant, c'est-à-dire l'éthanol.

L'écart-type relatif (RSD) des mesures de solubilité de la forme métastable  $\alpha$  et de la forme stable  $\beta$  est calculé à partir des résultats obtenus par l'équation (Eq. II.3) :

$$\text{RSD} = \frac{\sigma_i}{\bar{S}_i} \times 100 \quad \text{avec} \quad \sigma_i = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (S_i - \bar{S}_i)^2}{n-1}} \quad \text{Eq. II.3}$$

Avec :

$\sigma_i$  : écart-type de la mesure de solubilité à la température T (g/g de solution)

$S_i$  : solubilité du polymorphe i ( $\alpha$  ou  $\beta$ ) (g/g de solution)

$\bar{S}_i$  : moyenne de la solubilité des n échantillons prélevés (g/g de solution)

n : nombre d'échantillons (-)

Par exemple, l'écart-type relatif est d'environ 3,07% et 3,05% pour une fraction massique d'éthanol de 0,441 à 283 K pour les formes  $\alpha$  et  $\beta$ , de 0,7% et de 0,89% dans l'eau pure à 283 K respectivement pour les formes  $\alpha$  et  $\beta$ . Ces valeurs sont inférieures à 5%, ce qui confirme la validité des mesures de solubilité.

## II.4.2. Modèles thermodynamiques

Les données de solubilité en fonction de la température peuvent être corrélées par de nombreux modèles thermodynamiques. La solubilité du soluté dans un solvant liquide dépend à la fois de ses propriétés physiques et de ses interactions avec le solvant. La corrélation et la prédiction de la solubilité avec des modèles thermodynamiques appropriés peuvent améliorer la compréhension de ces interactions. Pour les besoins de la modélisation thermodynamique, les données de solubilité sont exprimées en fraction molaire, noté x.

### II.4.2.1. Modèle empirique de Van't Hoff

Afin de confirmer les résultats obtenus, les données de solubilité des deux polymorphes sur la plage de températures étudiée (entre 283 K et 343 K) sont corrélées par l'équation de Van't Hoff.

L'équation de Van't Hoff est la représentation du logarithme népérien de la solubilité  $x_i$  (exprimée en fraction molaire) en fonction de l'inverse de la température absolue. Elle est écrite pour chaque polymorphe et constitue une simplification de l'équation thermodynamique rigoureuse donnée ci-dessous (Long et al., 2011) :

$$\ln(x_i \gamma_i) = -\frac{\Delta H_f}{RT} \left[ 1 - \frac{T}{T_f} \right] - \frac{1}{RT} \int_{T_f}^T \Delta C_p \, dT + \frac{1}{R} \int_{T_f}^T \frac{\Delta C_p}{T} \, dT \quad \text{Eq. II.4}$$

Avec :

$x_i$  : fraction molaire du polymorphe  $i$  de l'acide L-glutamique ( $\alpha$  ou  $\beta$ ), correspondant au soluté dissous dans la solution (-)

$\gamma_i$  : coefficient d'activité dans la solution à l'équilibre (-)

$T$  : température absolue (K)

$\Delta H_f$  : enthalpie de fusion (J.mol<sup>-1</sup>)

$T_f$  : température de fusion du soluté (K)

$R$  : constante des gaz parfait (J.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>)

$\Delta C_p$  : différence entre la capacité thermique du soluté à l'état fondu et solide (J.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>)

Dans cette équation Eq. II.4, le premier terme du côté droit a une valeur supérieure à celle des deux autres termes contenant  $\Delta C_p$ , qui sont souvent négligeables. Cette simplification conduit à l'équation suivante (Long et al., 2011; Mullin, 2001):

$$\ln(x_i \gamma_i) = -\frac{\Delta H_f}{RT} \left[ 1 - \frac{T}{T_f} \right] = -\frac{\Delta H_f}{RT} + \frac{\Delta S_f}{R} \quad \text{Eq. II.5}$$

Le coefficient d'activité  $\gamma_i$  est lié à l'énergie libre de Gibbs en excès. Comme l'énergie libre de Gibbs de dissolution correspond à la somme de l'énergie libre de Gibbs en excès et de l'énergie libre de Gibbs de fusion, l'équation Eq. II.3 peut alors être réécrite en introduisant l'enthalpie et l'entropie de dissolution  $\Delta H_d$  et  $\Delta S_d$ . Cette simplification permet d'obtenir l'équation Eq. II.6 qui est couramment utilisée (Mullin, 2001) :

$$\ln x_i = -\frac{\Delta H_d}{RT} + \frac{\Delta S_d}{R} \quad \text{Eq. II.6}$$

La Figure II.9 montre les courbes de Van't Hoff obtenues. Il est à noter que les courbes présentent une bonne linéarité et ont la même tendance pour chaque mélange de solvants. À partir de la pente et du point d'interception des droites résultantes, l'enthalpie et l'entropie de

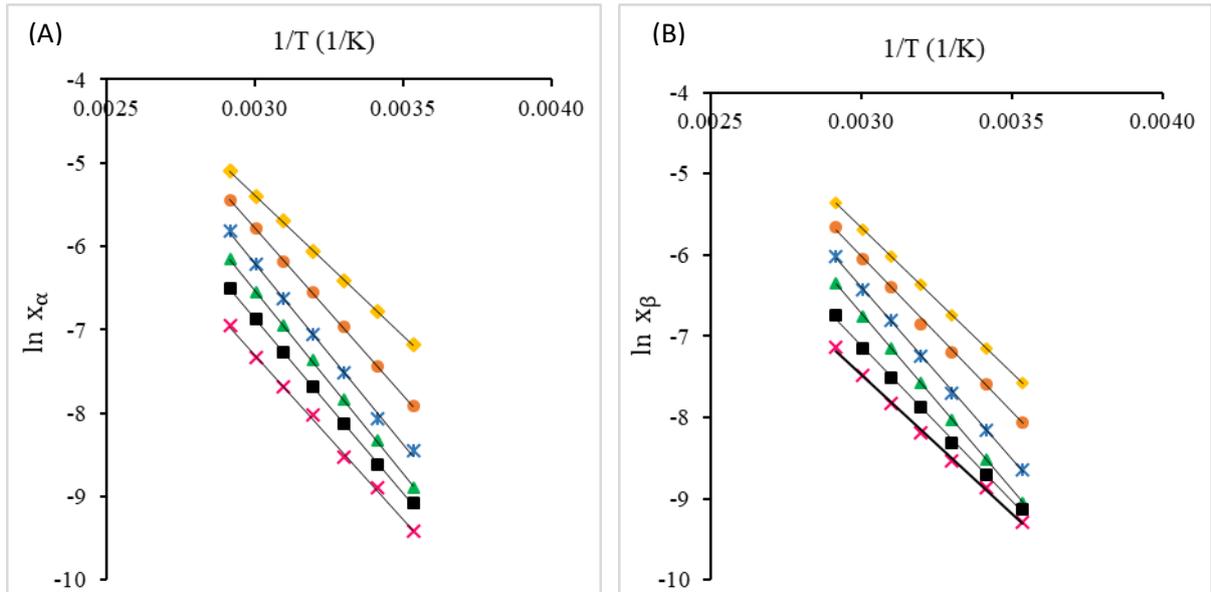
dissolution des deux polymorphes pour chacun des mélanges eau/éthanol sont déterminés. Les résultats sont présentés dans le tableau II.2. En supposant que les pentes ont la signification physique indiquée par l'équation (Eq.II.4) (c'est-à-dire  $-\Delta H_d$ ), la différence de pentes reflète les différences de chaleurs de dissolution des deux polymorphes de l'acide L-glutamique en fonction de la fraction massique d'éthanol.

Comme présenté dans le tableau 2, l'enthalpie et l'entropie des deux polymorphes augmentent avec l'augmentation de la fraction molaire d'éthanol dans le mélange de solvants jusqu'à une valeur maximale (à  $w_{EtOH} = 0,252$  pour la forme  $\alpha$  et à  $w_{EtOH} = 0,344$  pour la forme  $\beta$ ) puis elles ont tendance à diminuer de manière significative. Cette diminution pourrait s'expliquer par la solubilité extrêmement faible de l'acide L-glutamique à des concentrations élevées en éthanol.

De plus, la forme stable  $\beta$  présente une enthalpie de dissolution dans l'eau plus élevée que la forme métastable  $\alpha$ , ce qui est en accord avec les données de la littérature. Toutefois, dans le mélange eau/éthanol ( $w_{EtOH} = 0,122$ ), une tendance inverse est observée.

**Tableau II. 2.** Enthalpie et entropie de dissolution des formes métastable  $\alpha$  et stable  $\beta$  de l'acide L-glutamique dans différents mélanges eau/éthanol

$w_{EtOH}$	Forme métastable $\alpha$			Forme stable $\beta$		
	$\Delta H_d$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S_d$ (kJ.mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	R <sup>2</sup>	$\Delta H_d$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S_d$ (kJ.mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	R <sup>2</sup>
<b>0</b>	27,96	39,03	0,9999	29,66	41,82	0,9997
<b>0,122</b>	33,30	51,85	0,9998	31,92	45,66	0,9982
<b>0,252</b>	35,99	56,38	0,9981	35,27	52,59	0,9997
<b>0,344</b>	35,51	55,9	0,9998	36,24	52,81	0,9999
<b>0,441</b>	34,86	47,51	0,9998	31,81	36,21	0,9983
<b>0,545</b>	32,73	37,52	0,9990	28,54	23,47	0,9983



**Figure II. 9.** Représentation de Van't Hoff pour (A) forme  $\alpha$  et (B) forme  $\beta$  dans ( $\blacklozenge$ ) l'eau pure; ( $\bullet$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,122$ ; ( $*$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,252$ ; ( $\blacktriangle$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,344$ ; ( $\blacksquare$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,441$ ; ( $\times$ ) $w_{\text{EtOH}} = 0,545$

#### II.4.2.2. Modèle thermodynamique de CNIBS/Redlich

Les données de solubilité dans les mélanges eau/éthanol sont également décrites par le modèle pour solvant binaire presque idéal « Combined Nearly Ideal Binary Solvent » CNIBS/Redlich-Kister proposé par Acree (Acree, 1992) et également utilisé dans différentes études (Chen et al., 2008; Jouyban et al., 2006; Mo et al., 2011).

$$\ln x_i = x_{\text{eau}} \ln(x_i)_{\text{eau}} + x_{\text{EtOH}} \ln(x_i)_{\text{EtOH}} + x_{\text{eau}} x_{\text{EtOH}} \sum_{k=0}^N F_k (x_{\text{eau}} - x_{\text{EtOH}})^k \quad \text{Eq. II.7}$$

Avec:

$x_{\text{eau}}$  et  $x_{\text{EtOH}}$  : fractions molaires initiales de l'eau et de l'éthanol calculées en l'absence de soluté (-)

$(x_i)_j$  : solubilité en fraction molaire du soluté  $i$  ( $\alpha$  ou  $\beta$ ), dans le solvant pur  $j$  (-)

$F_k$  : paramètre d'interactions soluté-solvant et solvant-solvant calculé en utilisant une analyse des moindres carrés pour chaque système de solvant binaire (-)

$N$  : nombre de composés présents dans le mélange de solvant (compris entre 0 et 3) (-)

L'équation Eq.II.7 décrit comment la solubilité d'un soluté cristallin dissous dans un mélange de solvants binaires évolue en fonction de la composition du milieu à une température fixe.

En substituant  $x_{\text{eau}}$  par  $(1 - x_{\text{EtOH}})$  dans l'équation Eq.II.7, pour  $N=2$  et après réarrangement et simplification, l'équation Eq.II.8 est obtenue :

$$\ln x_i = \ln(x_i)_{\text{eau}} + [\ln(x_i)_{\text{EtOH}} - \ln(x_i)_{\text{eau}} + F_0 + F_1 + F_2] x_{\text{EtOH}} + [-F_0 - 3F_1 - 5F_2] x_{\text{EtOH}}^2 + [2F_1 + 8F_2] x_{\text{EtOH}}^3 + [-4F_2] x_{\text{EtOH}}^4 \quad \text{Eq.II.8}$$

Pour résoudre cette équation, la solubilité de la forme stable  $\beta$  dans l'éthanol pur a été mesurée par la méthode gravimétrique décrite précédemment tandis que les valeurs de solubilité de la forme métastable  $\alpha$  ont été prises des travaux de Long et al. (Long et al., 2011).

Les valeurs des paramètres  $F_0$ ,  $F_1$  et  $F_2$  de l'équation Eq.II.8 sont listées dans le tableau II.3 ainsi que l'écart quadratique moyen (rmsd) défini par l'équation Eq.II.9 :

$$\text{rmsd} = \left[ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i^{\text{cal}} - x_i^{\text{exp}})^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad \text{Eq.II.9}$$

Avec :

$n$  : nombre de points expérimentaux (-)

$x_i^{\text{cal}}$ : solubilité en fraction molaire (mol/mol) du polymorphe  $i$  calculée à partir de l'équation Eq.II.8 (-)

$x_i^{\text{exp}}$ : solubilité en fraction molaire (mol/mol) expérimentale du polymorphe  $i$  (-)

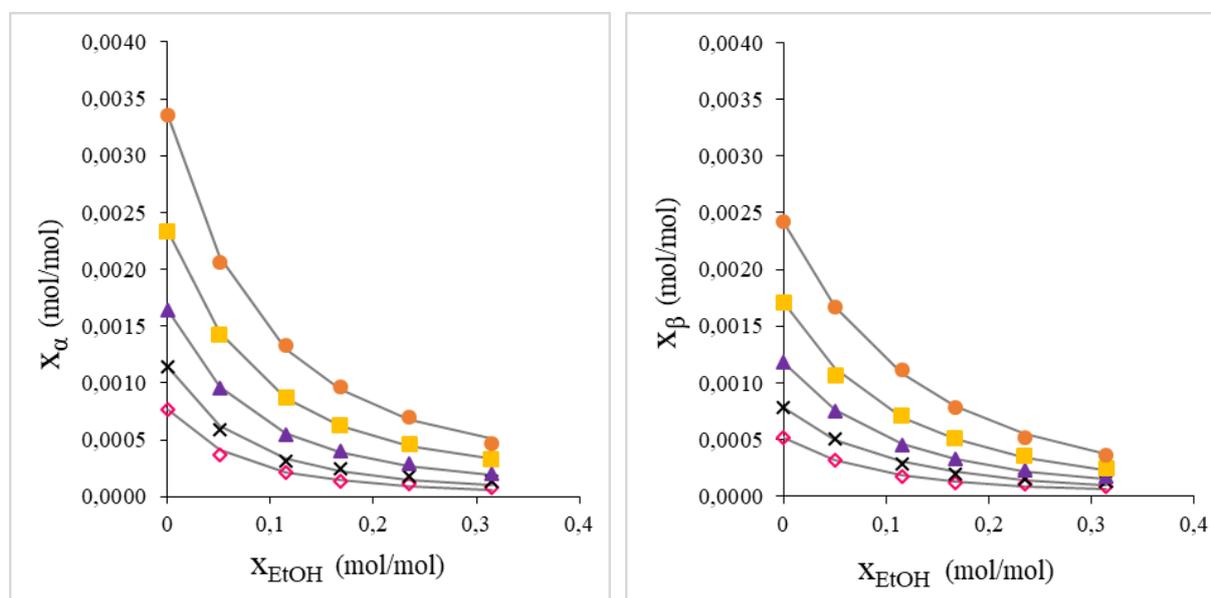
Les solubilités expérimentales et simulées sont présentées sur la figure II.10.

**Tableau II. 3.** Paramètres d'ajustement de l'équation Eq. II.8 pour les formes  $\alpha$  et  $\beta$  dans différents mélanges eau/éthanol

T (K)	Forme métastable $\alpha$				Forme stable $\beta$			
	$F_0$	$F_1$	$F_2$	$10^5 \text{rmsd}$	$F_0$	$F_1$	$F_2$	$10^5 \text{rmsd}$
<b>283</b>	-5,400	-3,020	-1,689	2,55	-3,536	-1,908	-0,970	1,49
<b>293</b>	-5,209	-2,891	-1,596	3,18	-3,185	-1,661	-0,790	1,65
<b>303</b>	-4,870	-2,551	-1,298	1,68	-2,997	-1,548	-0,720	1,41
<b>313</b>	-4,674	-2,357	-1,130	1,05	-2,827	-1,427	-0,635	2,84
<b>323</b>	-4,502	-2,237	-1,044	3,45	-2,206	-1,017	-0,347	2,13

Comme il est possible de constater, les valeurs des paramètres  $F_0$ ,  $F_1$  et  $F_2$  présentent des tendances comparables mais diffèrent selon la forme polymorphe alors que des valeurs similaires seraient attendues. En effet, le modèle devraient décrire physiquement les

interactions entre les molécules dissoutes d'acide glutamique avec le solvant et l'antisolvant. C'est pourquoi ce modèle avec un fondement physique est généralement utilisé dans la littérature comme un modèle empirique. Cependant, la même tendance est observée pour les deux formes polymorphes.



**Figure II. 10.** Solubilités en fractions molaires de la forme métastable  $\alpha$  et de la forme stable  $\beta$  dans des mélanges binaires eau/éthanol à (●)  $T= 323$  K; (■)  $T= 313$  K; (▲)  $T= 303$  K; (×)  $T= 293$  K; (◇)  $T= 283$  K; (—) calculées à partir de l'équation Eq. II.8

La figure II.10 met en évidence, qu'à température constante, la solubilité des deux formes polymorphes de l'acide L-glutamique diminue avec l'augmentation de la fraction molaire d'éthanol, ce qui est cohérent avec les conclusions précédentes. De plus, les résultats expérimentaux sont bien décrits par le modèle CNIBS/Redlich (voir Figure II.10).

## II.5. Conclusion

Dans ce deuxième chapitre, la solubilité des deux polymorphes  $\alpha$  et  $\beta$  de l'acide L-glutamique dans différents mélanges eau/éthanol pour des températures comprises entre 283 K et 343 K a été mesurée par une méthode gravimétrique.

Les résultats montrent que la solubilité de la forme stable  $\beta$  est inférieure à celle de la forme métastable  $\alpha$  quel que soit le milieu étudié (eau ou mélanges eau/éthanol). Les résultats mettent également en évidence que la solubilité des deux formes diminue avec l'augmentation de la concentration en antisolvant et augmente avec l'élévation de la température. L'enthalpie et l'entropie de dissolution sont également estimées en corrélant les mesures de solubilité et la

température à l'aide de l'équation de Van't Hoff. Les données de solubilité mesurées sont modélisées par l'équation CNIBS/Redlich. Trois paramètres liés aux interactions binaires et ternaires entre les trois espèces (soluté, antisolvant et solvant) sont déterminés par une analyse des moindres carrés pour chaque système solvant binaire. Ce modèle a donné une concordance satisfaisante pour un mélange binaire avec des paramètres optimisés.

Enfin, les résultats de solubilité obtenus dans ce chapitre vont permettre l'étude de la cristallisation par pervaporation dans les gammes de concentrations choisies  $w_{\text{EtOH}} = 0,122 ; 0,252 ; 0,344 ; 0,441$ .



# **Chapitre III : Caractérisation des membranes de pervaporation**

## **III.1. Introduction**

L'objectif de ce chapitre est de déterminer les performances des membranes commerciales sélectionnées pour la séparation de mélanges eau/éthanol à différentes concentrations et de mettre au point le montage de pervaporation qui sera utilisé par la suite pour la cristallisation. Les résultats obtenus sur ce pilote vont permettre d'acquérir une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise du procédé de pervaporation mais surtout une meilleure compréhension des effets des propriétés physiques des membranes sur le flux de perméat et leur sélectivité.

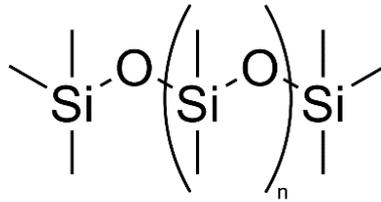
Ce chapitre est divisé en trois parties. Dans la première partie, les caractéristiques des membranes sélectionnées pour cette étude sont présentées. Dans la deuxième partie, le pilote et le protocole opératoire mis au point sont développés. Enfin, la dernière partie présente les résultats obtenus. Afin de comparer les propriétés et l'efficacité de séparation des deux matériaux membranaires choisis, des conditions opératoires identiques ont été fixées. Les résultats expérimentaux de cette étude sont importants pour obtenir les connaissances préalables à la détermination de la pertinence de l'utilisation de la pervaporation comme un procédé innovant pour la cristallisation. Il est à rappeler que lors la cristallisation de l'acide L-glutamique, l'éthanol joue le rôle d'antisolvant ; les propriétés souhaitées des membranes de pervaporation sont donc de présenter un flux d'eau élevé et un faible flux d'éthanol, autrement dit un flux total et un facteur de sélectivité eau/éthanol élevés.

## **III.2. Membranes et modules membranaires**

### **III.2.1. Membranes**

#### **III.2.1.1. Polydiméthylsiloxane (PDMS)**

Le polydiméthylsiloxane (PDMS) est un polymère organominéral de la famille des silicones, ou siloxanes, caractérisé par deux groupements méthyles attachés à l'atome de silicium (cf. figure III.1).



**Figure III. 1.** Structure chimique du monomère du PDMS

La présence des liaisons Si-O-Si et des groupements méthyles apolaires confère à la chaîne de PDMS une bonne mobilité, une bonne flexibilité et une bonne hydrophobicité. Le PDMS présente également une faible variation de viscosité avec la température et possède donc une bonne tenue thermique (Paquien et al., 2005), une faible tension de surface en raison de son hydrophobicité et par conséquent un fort pouvoir d'étalement (Paquien et al., 2005). Le PDMS a également une faible température de transition vitreuse (-123°C) (Makhloufi et al., 2013). Par ailleurs, ce polymère possède une perméabilité et une solubilité aux gaz assez élevées comme pour le dioxyde de carbone  $P_{CO_2} = 4691$  Barrer ou encore le propane  $P_{C_3H_8} = 5546$  Barrer (Sadzadeh et al., 2010). De ce fait, l'eau sous forme liquide ne pénètre pas dans le matériau de par son hydrophobicité mais la grande mobilité des chaînes de PDMS le rend très perméable à la vapeur d'eau puisque c'est une petite molécule polaire (Makhloufi et al., 2013; Mulder et al., 1983). C'est la raison pour laquelle ce matériau a été sélectionné. Cependant, cette forte mobilité a également pour conséquence de faibles propriétés mécaniques (Paquien et al., 2005).

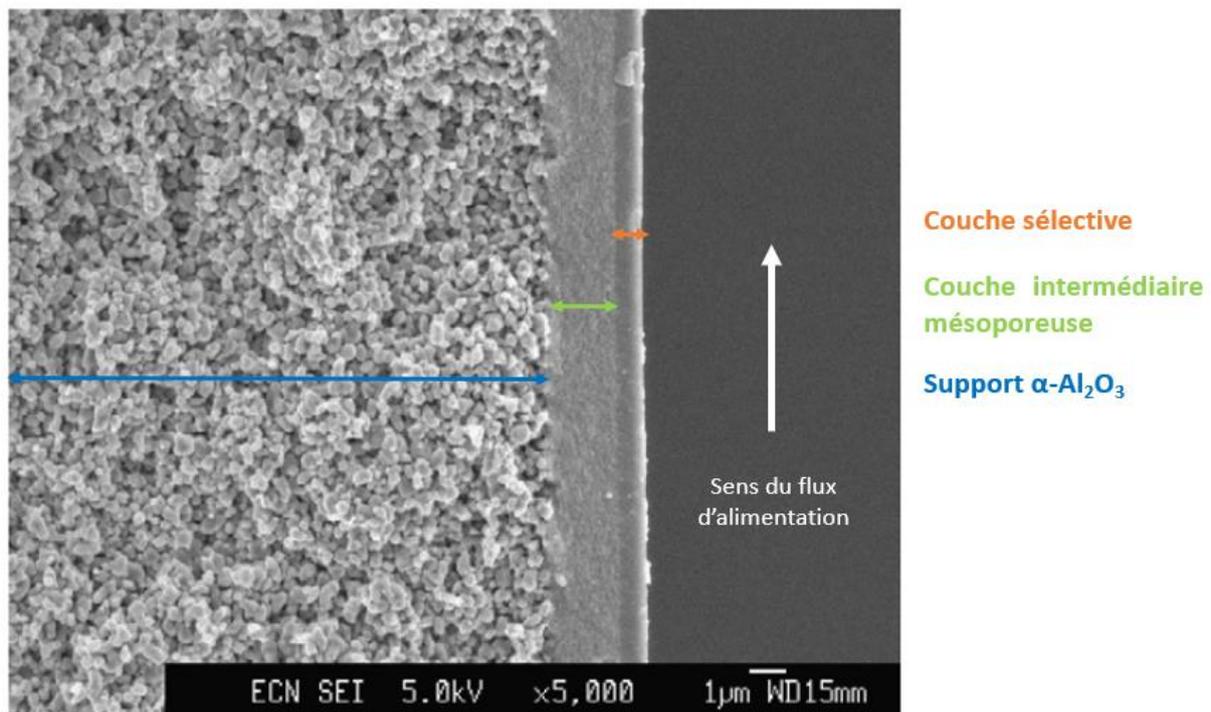


**Figure III. 2.** Membrane plane PDMS

La Figure III.2 présente une membrane PDMS plane d'une épaisseur de 0,05 mm (Goodefellow, Royaume-Uni).

### III.2.1.2. Membrane HybSi®

Les membranes HybSi® ont initialement été développées et brevetées par le Centre de Recherche Énergétique (ECN) basé aux Pays-Bas qui a ensuite vendu une licence de production à l'entreprise française Céramiques Technique Industrielles (CTI). Les membranes HybSi® sont des membranes hybrides organique/inorganique présentant majoritairement des caractéristiques propres aux membranes céramiques (Castricum et al., 2008, 2011; van Veen et al., 2011). Elles présentent une structure dite en « sandwich-like » (cf. Figure III.3) c'est-à-dire qu'elles sont constituées d'un support à base céramique sur lequel sont déposées de manière successive une couche intermédiaire de silice amorphe et une couche sélective de matériau HybSi® dans laquelle des précurseurs silanes comme le bis(triéthoxysilyl)ethane (BTESE, de formule chimique :  $(\text{EtO})_3\text{Si}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Si}(\text{OEt})_3$ ) ou le bis(triéthoxysilyl)méthane (BTESM) de formule chimique :  $(\text{EtO})_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{Si}(\text{OEt})_3$ ) ont été incorporés (Castricum et al., 2008; Paradis et al., 2013).

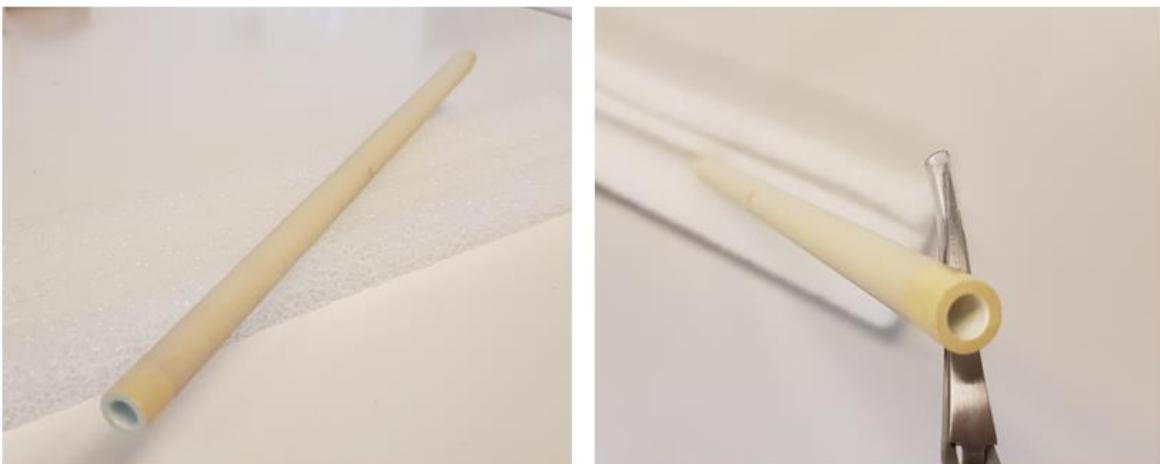


**Figure III. 3.** Image MEB d'une coupe transversale de la structure en couche de la membrane HybSi (van Veen et al., 2011)

Les fragments organiques hydrophiles sont responsables de la formation de liaisons  $\text{Si}-(\text{CH}_2)_n-\text{Si}$  qui confèrent une grande stabilité hydrothermique, chimique et mécanique à la membrane, ainsi que sa nature hydrophile (Castricum et al., 2008; Paradis et al., 2012; van Veen et al., 2011). En effet, il a été démontré que les membranes HybSi® sont adaptées pour la séparation

de solvants à des températures allant jusqu'à 150°C pendant de longues durées ( $\approx 1\ 000$  jours) et jusqu'à 190°C sur une plus courte période (van Veen et al., 2011). Elles permettent également de travailler avec des solutions ayant un pH compris entre 2 et 8 et présentent une résistance élevée à des produits agressifs comme le n-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) ou encore le butyraldéhyde et les acides (Agirre et al., 2011; Klinov et al., 2017; van Veen et al., 2011). Les membranes HybSi<sup>®</sup> sont principalement utilisées pour la déshydratation de mélanges de solvants contenant des alcools (Akberov et al., 2014; Mah et al., 2014; van Veen et al., 2011). Elles sont également utilisées pour l'extraction de composés organiques. Dans ce cas, des agents hydrophobes (comme par exemples des chaînes alkyles R-triéthoxysilanes) sont incorporés dans la matrice de la membrane lors de sa fabrication, lui octroyant ainsi une nature hydrophobe (Paradis et al., 2013).

La figure III.4 présente une image de la membrane monocanale utilisée. Dans le cadre de cette étude, des membranes HybSi<sup>®</sup> avec un précurseur BTESM et un ajout d'additif, de référence J05, ont été utilisées.



**Figure III. 4.** Membrane monocanale HybSi<sup>®</sup> type Pervap Micro

### III.2.1.3. Résumé des caractéristiques des membranes

Le tableau III.1 présente les caractéristiques des membranes sélectionnées pour cette étude : matériau, géométrie, dimensions, surface effective, facteur de séparation et fournisseur.

**Tableau III. 1.** Caractéristiques des membranes de pervaporation testées

	<b>PDMS</b>	<b>HybSi</b>
<b>Matériau</b>	Organique	Organique-Inorganique
<b>Géométrie</b>	Plane	Tubulaire
<b>Dimensions</b>	Longueur : 19 cm	Longueur : 25 cm
	Largeur : 14 cm	Diamètre externe : 10 mm
	Epaisseur : 0,05 mm	Diamètre interne : 6 mm
<b>Surface effective</b>	140 cm <sup>2</sup>	47 cm <sup>2</sup>
<b>Facteur de séparation</b>	7*	3 – 7***
	0,3**	
<b>Fournisseur</b>	GoodFellow (Royaume-Uni)	Orelis Environnement

\* alimentation eau/EtOH 99,99/0,01 (Mulder et al., 1983)

\*\*alimentation eau/EtOH 50/50 (Mulder et al., 1983)

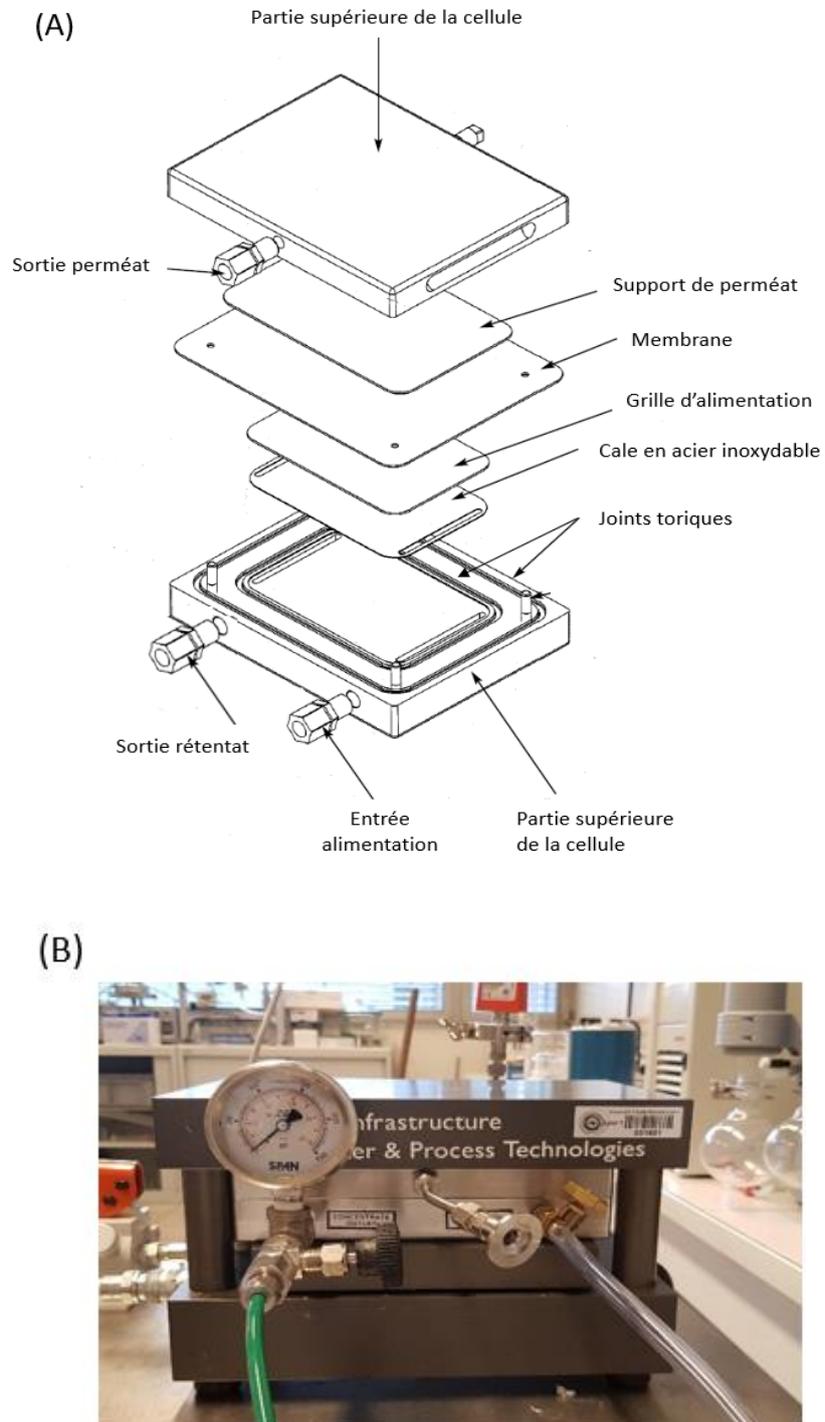
\*\*\* alimentation eau/EtOH 80/20 (La Rocca, 2019)

### III.2.2. Les modules membranaires

#### III.2.2.1. Module plan

Le module membranaire (cf. Figure III.5) est un module plan SEPA CFII (GE Infrastructure, Etats-Unis) de filtration à flux transversal, principalement utilisé pour des procédés d'UF, de NF (Conidi et al., 2017) ou encore d'OI (Tansel et al., 2006). L'originalité de cette partie expérimentale est l'utilisation de cette cellule membranaire pour la pervaporation. Pour cela, la membrane de PDMS est découpée en forme rectangulaire de 19 cm × 14 cm pour s'adapter aux dimensions de la cellule SEPA CFII. La surface effective de la membrane est de 140 cm<sup>2</sup>. Afin d'assurer une bonne distribution du flux, un certain nombre d'éléments fournis avec le module (voir Figure III.5 (A)) doivent être placés. Ainsi, une cale en acier inoxydable et une grille d'alimentation (pour optimiser les caractéristiques de l'écoulement) sont placés en amont de la membrane tandis qu'un support de perméat est positionné en aval de la membrane. L'étanchéité de la cellule Sepa CFII est assurée par deux joints toriques en Viton<sup>®</sup>. Lorsque les deux parties de la cellule sont assemblées, celle-ci est ensuite insérée dans un support et une pression hydraulique est alors appliquée par le biais d'un raccord situé dans la partie inférieure du support

de cellule. Cette pression permet de comprimer le corps de la cellule contre la partie supérieure du support de cellule permettant d'assurer une étanchéité parfaite.



**Figure III. 5.** (A) Éléments de la cellule membranaire (B) Module membranaire plan Sepa CFII

### III.2.2.2. Module tubulaire

Le module utilisé (cf. Figure III.6) a été fourni par Orelis Environnement du groupe Alsys, France. Le module membranaire est un module tubulaire en inox de longueur 28 cm dans lequel une membrane monocanale est introduite dont les dimensions sont indiquées dans le tableau III.1. L'étanchéité du module est assurée par des joints toriques en Viton<sup>®</sup> placés aux extrémités de la membrane.



**Figure III. 6.** Module de pervaporation en inox pour la membrane HybSi<sup>®</sup> type Pervap Micro

### III.3. Pilote de pervaporation et protocoles opératoires

#### III.3.1. Produits chimiques

Pour toutes les expériences réalisées ci-après, les produits suivants ont été utilisés :

- Eau ultra-pure (Système de purification Millipore Synergy<sup>®</sup>, résistivité = 18,2 mΩ.cm)
- Ethanol absolu anhydre (Carlo Erba Reagent S.A.S,  $\geq 99,9\%$ )

Les propriétés physico-chimiques de l'eau et de l'éthanol utilisés sont regroupées dans le Tableau III.2.

**Tableau III. 2.** Propriétés physico-chimiques de l'eau et de l'éthanol d'après le Handbook of chemistry (Haynes, 2014) et l'INRS (à 20 °C et 101 kPa)

Nom usuel	Température d'ébullition (°C)	Pression de vapeur (mbar)	Solubilité dans l'eau (g/L)	Masse molaire (g/mol)	Diamètre cinétique (Å) <sup>(1)</sup>	Indice de polarité p' (-) <sup>(2)</sup>	Log Kow (-) <sup>(3)</sup>	Viscosité dynamique (mPa.s) <sup>(3)</sup>
Eau	100	23,4	-	18,02	2,68	10,2	-	1,00
Ethanol	78,5	57,3	miscible	46,07	4,50	4,3	-0,31	1,07

(1) Diamètre cinétique à 25°C (Borjigin et al., 2012; Wu et al., 2012)

(2) Indice de polarité p' : calculée par Snyder à partir de mesures expérimentales des coefficients de distribution de solutés tests effectuées par Rohrsneider (Menet and Thiébaud, 1999).

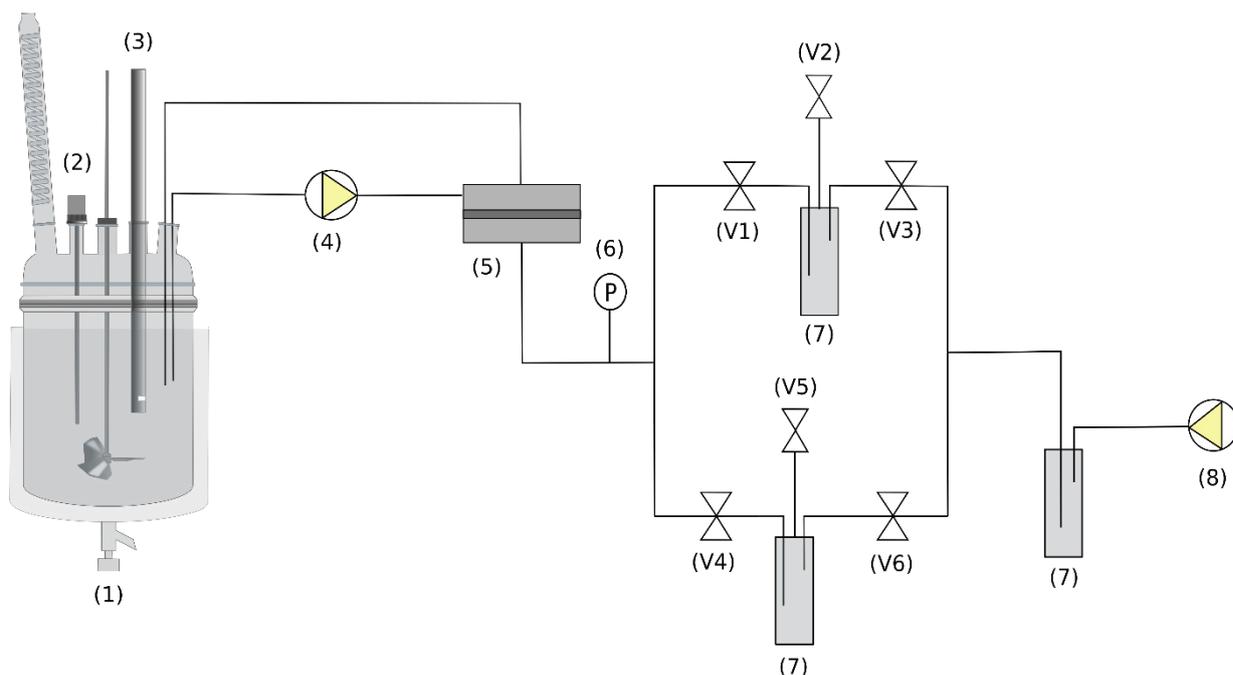
(3) Log(Kow) : coefficient de partage octanol/eau, il représente la constante de partage, à l'équilibre, d'un soluté mis en présence d'un mélange (non miscible) d'eau et d'octanol. Plus le composé est hydrophobe, plus son Log Kow est élevé inversement si le Log Kow est négatif, cela signifie que le soluté est plutôt hydrophile. (Sabljic et al., 1995)

### III.3.2. Montage expérimental

Le montage expérimental de pervaporation a été mis au point pour l'utilisation des deux modules membranaires : plan et tubulaire.

Le schéma de principe ainsi qu'une photo du dispositif expérimental sont respectivement représentés sur les figures III.7 et III.8.

Pour des raisons de sécurité, le dispositif expérimental est installé sous une hotte pour aspirer les éventuelles vapeurs de solvants dégagées (cf. Figure III.8). Par ailleurs, l'utilisation de la hotte permet de garantir une faible variation des conditions opératoires et notamment de la température.

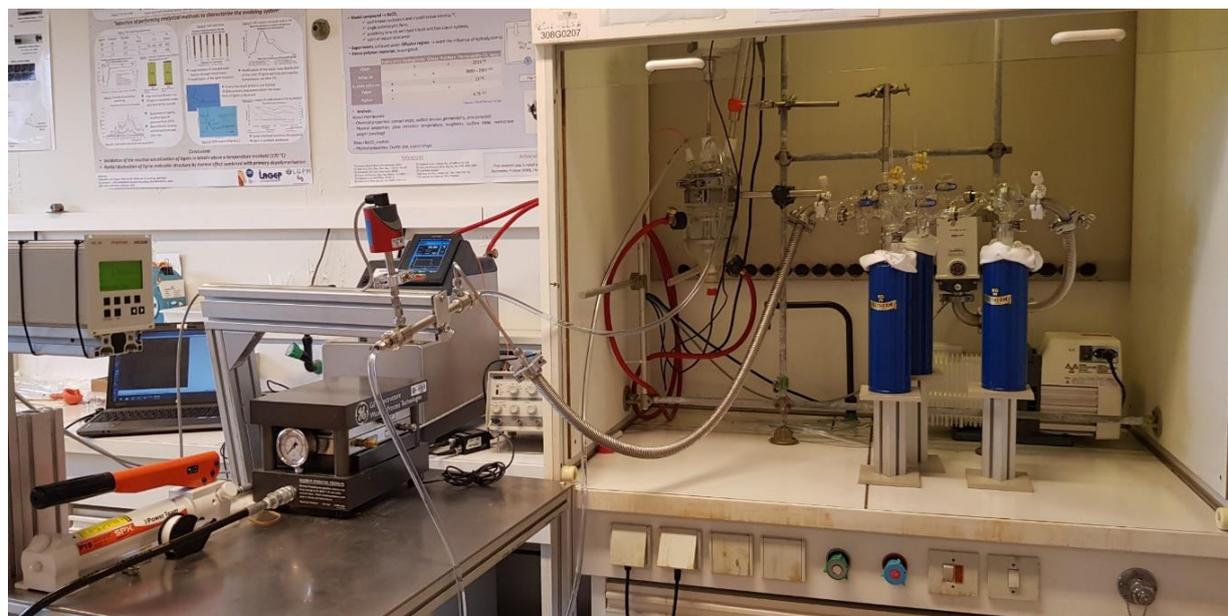


**Figure III. 7.** Schéma du dispositif expérimental de pervaporation membranaire.

- (1) Réacteur 1 L double enveloppé ; (2) Sonde de température ; (3) Sonde vidéo EZ Probe ;  
 (4) Pompe péristaltique ; (5) Module membranaire ; (6) Manomètre ; (7) Pièges à vide  
 immergés dans l'azote liquide; (8) Pompe à vide ; (V1-6) Vannes 2 voies.

Le mélange d'alimentation est placé dans un réacteur double enveloppé d'une contenance de 1 L. La température du réacteur est contrôlée par un bain thermostaté (ministat 230 Pilot One, Huber, Allemagne) équipé d'une sonde Pt100. L'agitation est assurée par une hélice mixel multiplan TT<sup>®</sup> en inox à 3 pales dont la vitesse est fixée à 400 tr/min. La circulation de la solution d'alimentation se fait au travers de tuyaux en chlorure polyvinyle (PVC) de diamètre interne 10 mm à l'aide d'une pompe péristaltique (603S, Watson Marlow, Royaume Uni) d'un débit maximal de 252 L/h. La solution d'alimentation est ensuite mise en contact avec la face amont de la membrane (côté rétentat). La face aval de la membrane (côté perméat) est, quant à elle, mise sous vide permettant ainsi le transfert sélectif du composé sous forme vapeur. Pour cela, une pression comprise entre 3 et 8 mbar est appliquée. La régulation de la pression est assurée par un régulateur de type PID et par une jauge capacitive Pirani (CMR362, Pfeiffer Vacuum, Allemagne) couvrant une gamme de pression entre 0-100 mbar reliés à une unité de contrôle (RVC 300, Pfeiffer Vacuum, Allemagne). La pompe à vide utilisée est une pompe à palette (Adixen Pascal 2005SD, Pfeiffer Vacuum, Allemagne) ayant un débit nominal de 5,4 m<sup>3</sup>/h et une pression limite totale lest d'air fermé (ouvert) de 2.10<sup>-3</sup> mbar (10<sup>-2</sup> mbar). Le perméat, sous forme vapeur, est ensuite condensé dans des pièges à vide (volume ≈ 150 mL)

immergés dans de l'azote liquide à 196°C et est collecté régulièrement au cours de l'expérience. Pour cela, deux pièges à vide sont placés en parallèle fonctionnant alternativement. Le basculement entre les deux pièges se fait grâce à un jeu de vannes (cf. Figure III.7). Enfin, un piège de sécurité, monté en série et fonctionnant en continu, est installé pour protéger la pompe à vide et évaluer, en cas de présence, la quantité de perméat qui n'a pas été condensé dans le premier piège.



**Figure III. 8.** Photo du montage expérimental de pervaporation

### III.3.3. Protocole opératoire

#### III.3.3.1. Démarrage de l'installation

La masse correspondant à environ 1 L d'un mélange eau/éthanol est préalablement pesée sur une balance (METTLER PM6000, Mettler Toledo, USA) puis introduite dans le réacteur. Différentes fractions massiques d'éthanol (notées  $w_{EtOH}$ ) sont étudiées : 0,122 - 0,252 - 0,344 et 0,441. La température de la double enveloppe est fixée à 25°C afin de maintenir une température homogène de l'alimentation dans le réacteur et notamment en début de pervaporation où une légère baisse de la température est observée pendant la première demi-heure. En effet, l'alimentation subit un refroidissement local lorsqu'elle fournit l'énergie nécessaire à la vaporisation partielle côté perméat ayant pour conséquence une diminution de la température à l'interface alimentation/membrane (Favre, 2003; Servel, 2014). Un échantillon du mélange binaire est prélevé et analysé par réfractométrie et RMN pour déterminer la fraction massique initiale réelle en éthanol. Lorsque la température du réacteur est constante, la pompe

péristaltique est mise en route à un débit fixe de 128,5 L/h (vitesse = 1,26 m/s) permettant une circulation du mélange dans la membrane tubulaire, en régime turbulent ( $5\,585 < Re < 7\,574$ ). Comme les données de masses volumiques et viscosités dynamiques des mélanges étudiés ne sont pas connues, les nombres de Reynolds indiqués ont été calculés pour les cas extrêmes, c.-à-d. pour de l'éthanol pur et de l'eau pure. La membrane est ainsi mise en contact avec la solution d'alimentation au débit et à la température indiqués pendant 45 min avant le début de la pervaporation. C'est l'estimation du temps nécessaire pour que l'équilibre entre la membrane et la solution d'alimentation soit atteint (Mah et al., 2014).

### III.3.3.2. Déroulement de l'expérience

Lorsque les conditions précédentes sont fixées, la pompe à vide est mise en marche. Les vannes V1 et V3 sont ouvertes et le chronomètre est enclenché tandis que les vannes V2, V4, V5 et V6 restent fermées (cf. Figure III.7). Les changements de pièges se font toutes les 30 min pour les membranes PDMS et toutes les heures pour les membranes HybSi®. La fréquence des changements de pièges a été optimisée pour éviter le risque de bouchage. Cinq pièges à vide sont nécessaires lors des expériences pour effectuer les changements.

Le suivi des paramètres opératoires (pression de vide et température) est effectué toutes les minutes pendant les 5 premières minutes puis toutes les 15 min. À chaque changement de piège, un échantillon du rétentat est prélevé pour en analyser sa composition.

Le piège récupéré est réchauffé à température ambiante pour faire fondre le perméat condensé et gelé.

Une fois à l'état liquide, le piège est remis à pression atmosphérique grâce à la vanne V2 avant d'être enlevé du montage. Le perméat est alors introduit dans des flacons en verre, préalablement pesés, fermés hermétiquement avant d'être pesés sur une balance analytique (METTLER PM200, Mettler Toledo, Allemagne) de précision  $\pm 0,001$  g. La pesée du perméat permet ainsi de déterminer le flux total de perméat selon :

$$J_{\text{tot}} = \frac{m_p}{S \times t} \quad \text{Eq. III.1}$$

Avec :

$J_{\text{tot}}$  : flux total massique de perméat (kg.m<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>)

$m_p$  : masse de perméat (kg)

$S$  : surface effective de la membrane (m<sup>2</sup>)

t : temps de récupération du perméat dans le piège (h)

Les échantillons de perméat sont ensuite analysés par réfractométrie et/ou par RMN afin de déterminer la fraction massique d'éthanol présente et d'en déduire les flux partiels à partir de l'équation suivante :

$$J_i = J_{\text{tot}} \times w_i^p \quad \text{Eq. III.2}$$

Avec :

$J_i$  : flux partiel du composé i (eau ou éthanol), i.e. flux moyen entre deux prélèvements consécutifs (kg.m<sup>-2</sup>.h<sup>-1</sup>)

$w_i^p$  : fraction massique du composé i (eau ou éthanol) dans le perméat (-)

Le facteur de séparation qui décrit de manière quantitative la qualité de la séparation, est défini selon :

$$\beta_{\text{eau/EtOH}} = \frac{w_{\text{eau}}^p / w_{\text{EtOH}}^p}{w_{\text{eau}}^{\text{ali}} / w_{\text{EtOH}}^{\text{ali}}}$$

**Eq. III.3**

Avec :

$w_{\text{eau}}^p$  et  $w_{\text{EtOH}}^p$  : fraction massique de l'eau et de l'éthanol dans le perméat (-)

$w_{\text{eau}}^{\text{ali}}$  et  $w_{\text{EtOH}}^{\text{ali}}$  : fraction massique de l'eau et de l'éthanol dans l'alimentation (-)

Ainsi, la séparation entre l'eau et l'éthanol est d'autant plus efficace que le facteur de séparation  $\beta_{\text{eau/EtOH}}$  est élevé. Si  $\beta_{\text{eau/EtOH}} = 1$ , la membrane n'a aucune sélectivité et aucune séparation n'a lieu.

### III.3.3.3. Arrêt de l'installation

À la fin de l'expérience et après le dernier changement de piège, toutes les vannes sont fermées. La pompe péristaltique, le bain thermostaté ainsi que la pompe à vide sont arrêtés et les Dewar contenant l'azote liquide sont retirés. Le montage expérimental est ensuite, en partie, remis à pression atmosphérique en commençant par la partie aval avec l'ouverture des vannes V2 et V3, puis la partie amont des pièges avec la vanne V1. Les vannes V4, V5 et V6 restent fermées pour laisser le dernier piège revenir à température ambiante avant d'en récupérer le contenu.

Deux cycles de nettoyage en circuit ouvert avec de l'eau ultra-pure sont ensuite effectués pour nettoyer la surface membranaire. La membrane est ensuite retirée du module et laissée à l'air libre pour sécher. Le réacteur est également lavé à plusieurs reprises avec de l'eau distillée.

Le tableau III.3 ci-dessous résume les paramètres opératoires appliqués.

**Tableau III. 3.** Récapitulatif des paramètres opératoires des deux modules membranaires

Membranes	<i>PDMS</i>	<i>HybSi</i>
<b>Paramètres</b>		
<b>Vitesse d'agitation (tr/min)</b>	400	400
<b>Température du bain (°C)</b>	25	25
<b>Débit d'alimentation (L/h)</b>	124	128,5
<b>P<sub>consigne vide</sub> (mbar)</b>	3	3
<b>Temps de prélèvement perméat (min)</b>	30	60

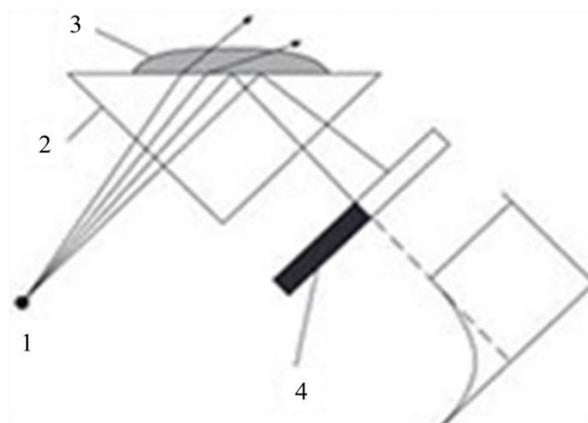
### III.4. Mesure de la fraction massique d'éthanol

#### III.4.1. Analyse par réfractométrie

##### III.4.1.1. Principe et méthodologie

La fraction massique en éthanol des échantillons de perméat et de rétentat récupérés est mesurée par réfractométrie. L'appareil utilisé est un réfractomètre 30 PX (Mettler Toledo, États-Unis). La mesure de l'indice de réfraction est réalisée en déposant, à l'aide d'une pipette, sur la cellule de mesure en verre optique une quantité non mesurée de l'échantillon à analyser. À un certain angle d'incidence, appelé « angle critique », le rayon de lumière ne traverse plus l'échantillon mais est entièrement réfléchi à sa surface et peut être détecté par le capteur optique (voir Figure III.9). L'indice de réfraction est alors calculé à partir de cet angle critique.

Cette méthode permet de faire des mesures avec un faible volume d'échantillon (0,5 à 1 mL), en un temps de mesure court et avec un degré de précision de  $\pm 0,002$ .

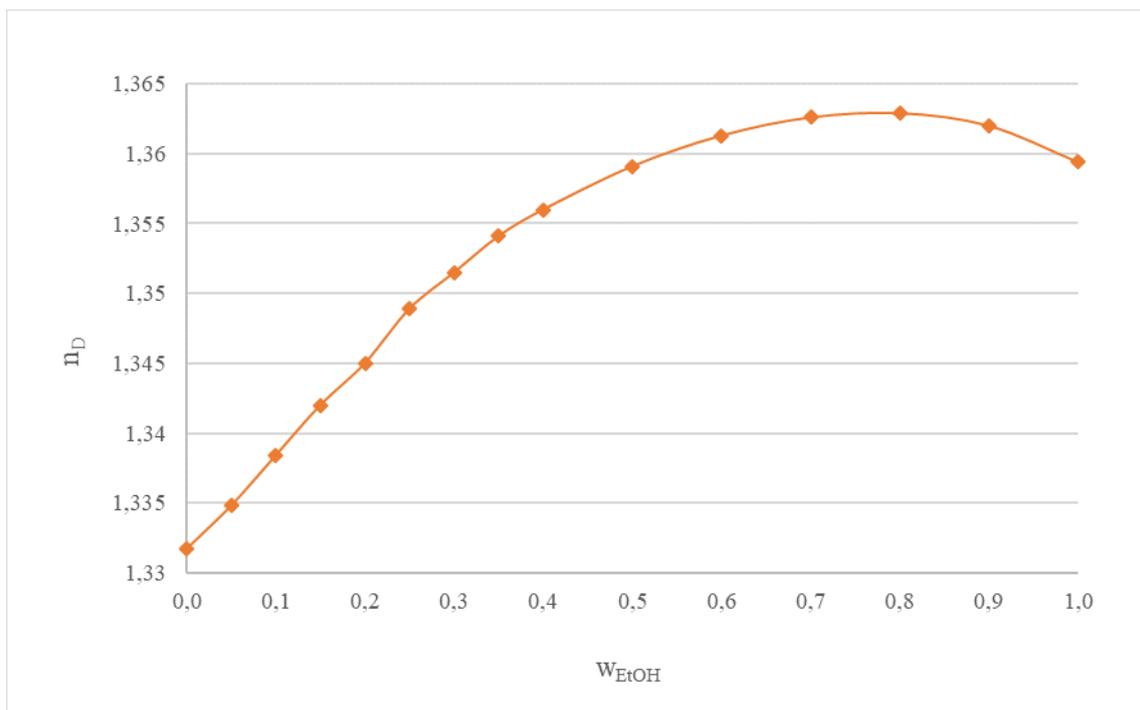


- 1 : Source lumineuse
- 2 : Prisme
- 3 : Echantillon
- 4 : Capteur optique CCD

**Figure III. 9.** Principe de la mesure par réfractométrie (Mettler Toledo, États-Unis)

#### III.4.1.2. Courbes d'étalonnage

L'indice de réfraction dépend de la température à laquelle la mesure est effectuée et de la composition de l'échantillon. Aussi, des solutions étalons de mélanges eau/éthanol (0-100% mass. en éthanol) sont préparées chaque jour par pesée sur une balance de précision (Mettler PM200, Mettler Toledo, États-Unis). Les échantillons, de concentration inconnue, ainsi que les étalons sont placés dans une salle où la température est constante afin de les maintenir à la même température. L'analyse des étalons permet de tracer la courbe d'étalonnage (cf. Figure III.10) à partir de laquelle la fraction massique en éthanol des échantillons récupérés peut être estimée.



**Figure III. 10.** Courbe d'étalonnage effectuée à 24,5°C par réfractométrie pour un mélange binaire eau/éthanol

Quel que soit la température, la courbe d'étalonnage du mélange eau/éthanol (cf. Figure III.10) montre que l'évolution de la teneur en éthanol est linéaire jusqu'à une fraction massique de 0,4 puis présente un maximum autour de 0,8. Ainsi, lorsque l'indice de réfraction est supérieur à 1,356 (pour  $w_{\text{EtOH}} = 0,4$ ), il n'est pas possible de déterminer précisément la composition de l'échantillon, deux compositions sont possibles.

### III.4.2. Analyse par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

#### III.4.2.1. Principe et méthodologie

La quantification de l'éthanol contenu dans le perméat est également déterminée par RMN. Cette méthode d'analyse présente l'avantage de ne pas être limitée par la composition.

Les analyses sont réalisées au Centre Commun de RMN (Université Lyon 1, Villeurbanne - France) avec un spectromètre RMN BRUKER 400 MHz à température ambiante (298 K) avec une sonde BBFO pour tubes RMN de 5 mm.

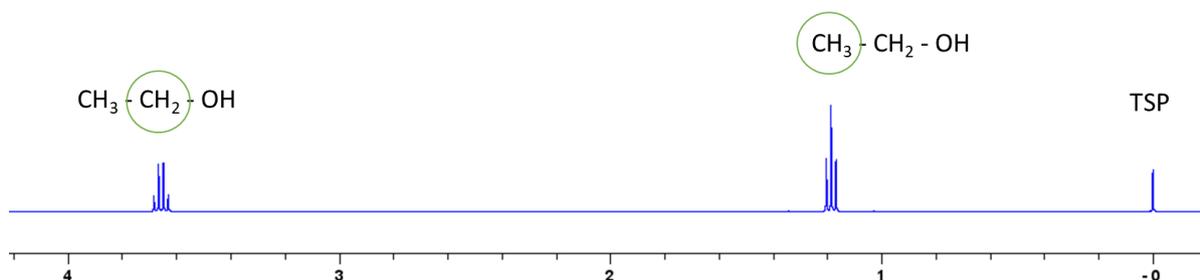
Les impulsions sont réalisées sur une console BRUKER avance III HD nanobay ayant 2 canaux RF. Les analyses  $^1\text{H}$  sont effectuées avec un paramètre d'acquisition PULPROG = zg. La largeur spectrale (SW) est de 20 ppm avec un offset O1 de 6,175 ppm. La résolution des spectres

est de 0,24 Hz. L'impulsion de 90° est obtenue à une longueur d'impulsion P1 15,5 us avec une puissance PLW1 12,36W. Le délai de relaxation D1 est fixé à 60 s et le nombre de scans (NS) à 2.

L'éthanol présente deux signaux caractéristiques : un signal triplet à 1,19 ppm, correspondant aux protons du groupe méthyle, CH<sub>3</sub>–, et un signal multiplet à 3,66 ppm, produit par les protons du groupe méthylène, –CH<sub>2</sub>– (cf. Figure III.11). Le 3-triméthylsilyl-3,3,2,2-tétradeutériopropionat de sodium (TSP) est choisi comme étalon interne car il est soluble dans l'eau et est disponible à haute pureté. Il présente un spectre RMN <sup>1</sup>H très simple constitué d'un singulet unique de neuf protons qui ne chevauche jamais un signal de l'éthanol (del Campo et al., 2016). Les spectres sont tous référencés par rapport au pic singulet du TSP à 0,0 ppm.

Les échantillons sont préparés de la façon suivante : 10 mg de TSP (98 atomes % D, Sigma-Aldrich, USA) sont dissous dans 400 µL de D<sub>2</sub>O (99,9 atomes % D, Sigma-Aldrich, Canada) auxquels sont ensuite ajoutés 300 µL de l'échantillon à analyser.

Les spectres RMN obtenus sont traités à l'aide du logiciel TopSpin 4.1.0 de BRUKER. Pour obtenir des résultats fiables, la mise en phase et la correction de la ligne de base sur l'ensemble de la gamme spectrale sont effectuées manuellement.



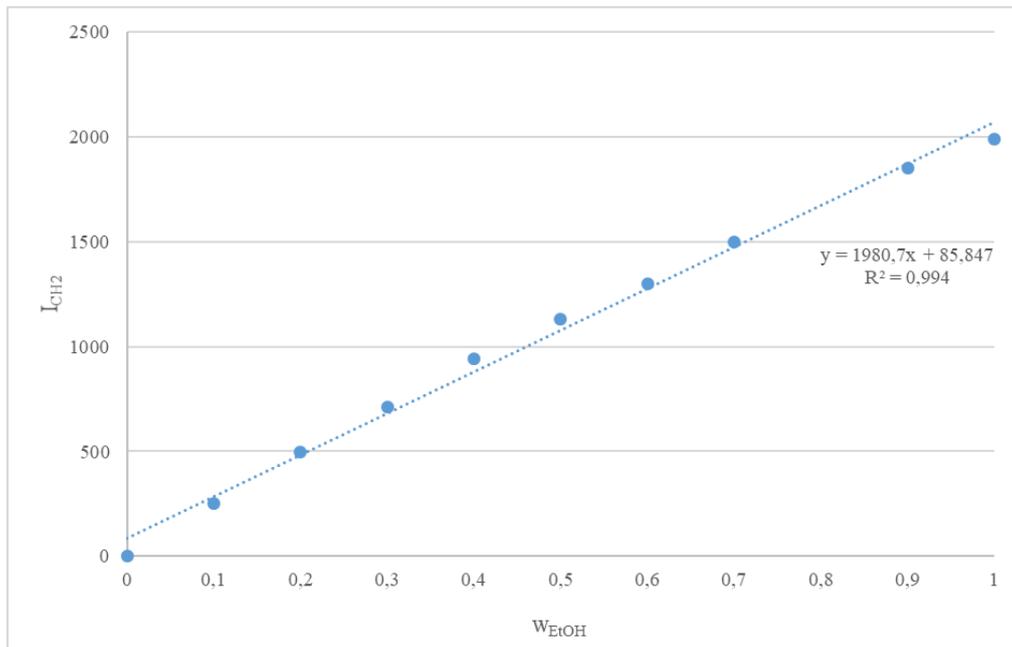
**Figure III. 11.** Spectre RMN <sup>1</sup>H de l'éthanol

#### III.4.2.2. Courbe d'étalonnage

La fraction massique d'éthanol ( $w_{EiOH}$ ) des échantillons de perméat et de rétentat est déterminée en utilisant la courbe d'étalonnage (cf. Figure III.12) du mélange binaire eau/éthanol. Cette courbe représente la variation de l'intégrale du pic CH<sub>2</sub> en fonction de la teneur massique en éthanol.

L'intégrale du pic CH<sub>2</sub> est déterminée avec le logiciel TopSpin 4.1.0 après intégration des pics de TSP (étalon) et du groupe CH<sub>3</sub> de l'éthanol.

L'équation de la courbe d'étalonnage est la suivante :  $y = 1980,7 x + 85,847$  avec un coefficient de corrélation ( $R^2$ ) de 0,994.



**Figure III. 12.** Courbe d'étalonnage réalisée par RMN pour un mélange binaire eau/éthanol

### III.5. Résultats et discussion

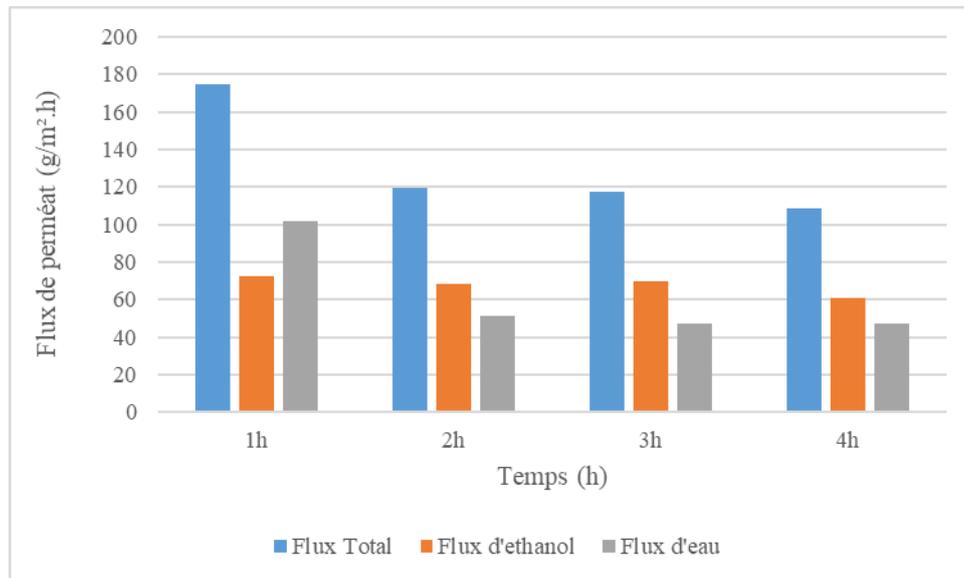
Les performances des membranes PDMS et HybSi<sup>®</sup> sont évaluées pour la séparation de mélanges eau/éthanol pour différentes fractions massique d'éthanol ( $w_{EtOH}$ ) suivant le mode opératoire décrit au paragraphe 3.3. La température est de 25°C et la pression de consigne côté perméat est fixée à 3 mbar. Les expériences sont menées pour des débits d'alimentation constants de 124 L/h pour la membrane PDMS et de 128,5 L/h pour la membrane HybSi<sup>®</sup>. Ces débits ont été fixés de manière à obtenir la même vitesse d'écoulement dans les deux cas.

L'objectif de ce chapitre est d'étudier la qualité de séparation des membranes en termes de flux de perméat et de facteur de séparation. Les résultats obtenus constitueront également une base de données pour vérifier le bon état du matériau membranaire suite à une expérience de cristallisation par pervaporation (voir chapitre IV).

#### III.5.1. Résultats obtenus avec la membrane PDMS

Les performances de séparation de la membrane PDMS ont été évaluées par le suivi des flux (totaux et partiels) en fonction du temps sur une période de 4 h. Un mélange eau/éthanol avec une fraction massique initiale  $w_{EtOH} = 0,122$  a été étudié. Les résultats obtenus concernant le

flux total de perméat ainsi que les flux partiels d'eau et d'éthanol sont présentés à la Figure III.13.



**Figure III. 13.** Évolution du flux total et des flux partiels d'eau et d'éthanol en fonction du temps pour une fraction massique d'éthanol initiale  $w_{\text{EtOH}} = 0,122$  à  $T = 25^{\circ}\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 3 \text{ mbar}$

La Figure III.13 montre que le flux total de perméat est faible et diminue au cours du temps, en passant d'un flux d'environ  $180 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$  après 1 h d'expérience à  $110 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$  après 4 h.

Par ailleurs, la séparation eau/éthanol réalisée par la membrane PDMS est faible. Les mesures de réfractométrie indiquent des fractions massiques en éthanol dans le perméat supérieures à 0,4 ; c'est-à-dire dans la partie non linéaire de la courbe d'étalonnage du réfractomètre, ce qui ne permet pas de déterminer ces valeurs. Des analyses par RMN ont donc été réalisées pour obtenir des mesures précises.

L'analyse par RMN des échantillons de perméat prélevés a montré la présence d'une quantité importante d'éthanol dans le flux de perméat avec un flux d'eau de  $102 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$  et d'éthanol de  $73 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$  après 1 h de pervaporation, le facteur de séparation eau/éthanol étant égal à 0,19. Après 4h de pervaporation, les flux d'eau et d'éthanol sont respectivement égaux à  $47 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$  et  $61 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$ , et le facteur de séparation eau/éthanol est égal à 0,11.

Cette tendance s'explique notamment par le fait que le matériau membranaire utilisé présente une affinité importante pour les solvants organiques puisque qu'il est hydrophobe, l'eau traverse cependant la membrane (notamment durant la première heure) en raison de la différence de taille des molécules eau/éthanol (Mohammadi et al., 2005). En effet, les molécules

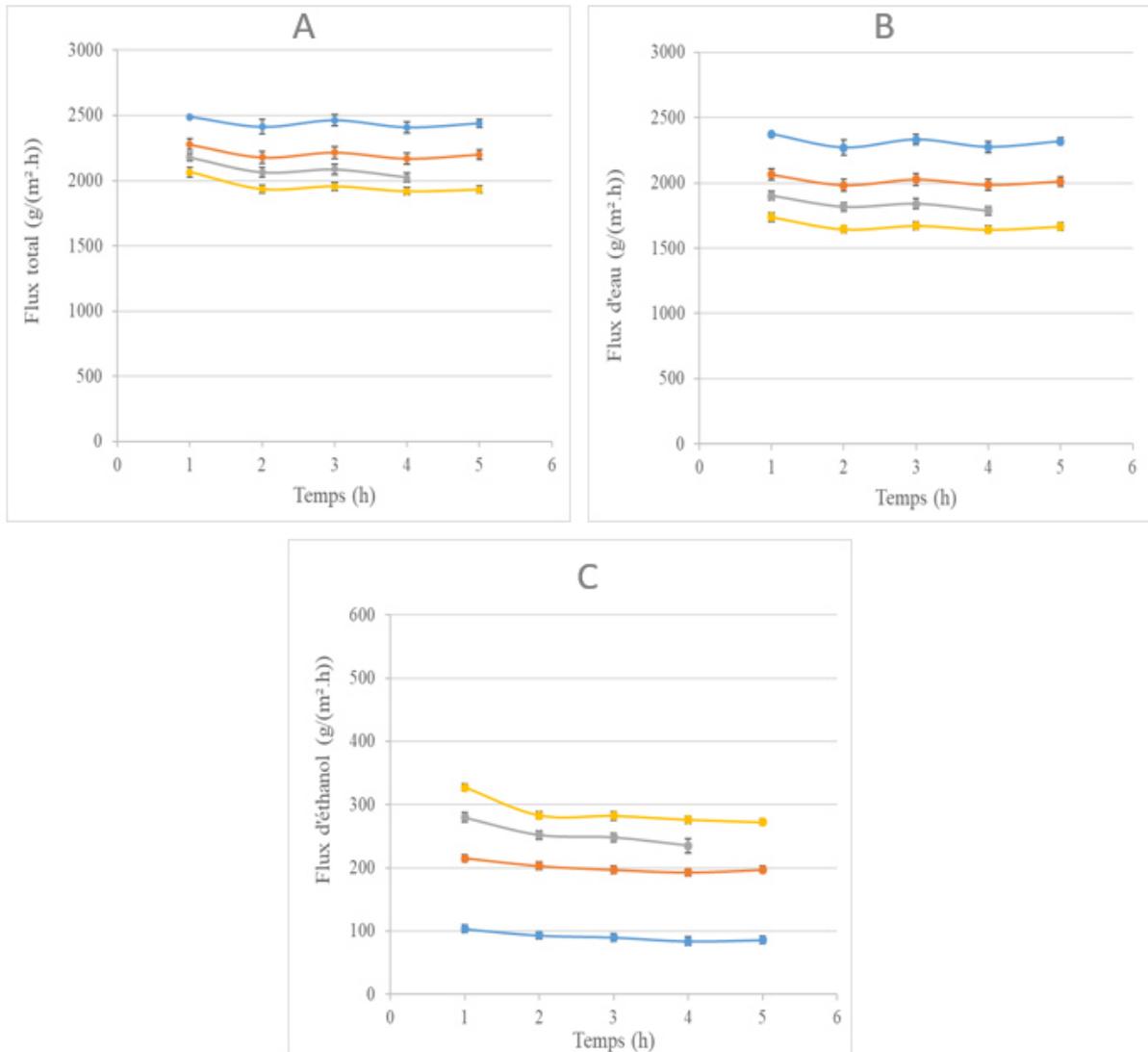
d'eau présentent un plus petit diamètre cinétique (0,296 nm (Vane, 2019)) et peuvent donc passer plus facilement que les molécules d'éthanol (0,430 nm (Vane, 2019)). Par ailleurs, les membranes organiques telles que le PDMS peuvent être sujettes au gonflement, induisant une déformation des chaînes polymère créant ainsi des volumes libres (Chang et al., 2012). Ce phénomène peut en partie expliquer la faible sélectivité de cette membrane.

Pour conclure sur l'étude de la membrane PDMS, la faible efficacité de séparation eau/éthanol observée ne représente pas un avantage pour le procédé de pervaporation pour la cristallisation. En effet, la qualité de séparation sera probablement insuffisante pour induire la cristallisation.

### **III.5.2. Résultats obtenus avec la membrane HybSi®**

De façon identique à la membrane PDMS, l'influence de la fraction massique initiale en éthanol :  $[w_{\text{EtOH}}]_{\text{initiale}} = 0,122 ; 0,252 ; 0,344$  et  $0,441$  dans la solution d'alimentation a été évaluée par le suivi des flux de perméat en fonction du temps (sur une période de 5 h) pour la membrane HybSi®. Les résultats obtenus pour le flux total de perméat et les flux partiels d'éthanol et d'eau en fonction du temps sont présentés sur la Figure III.14.

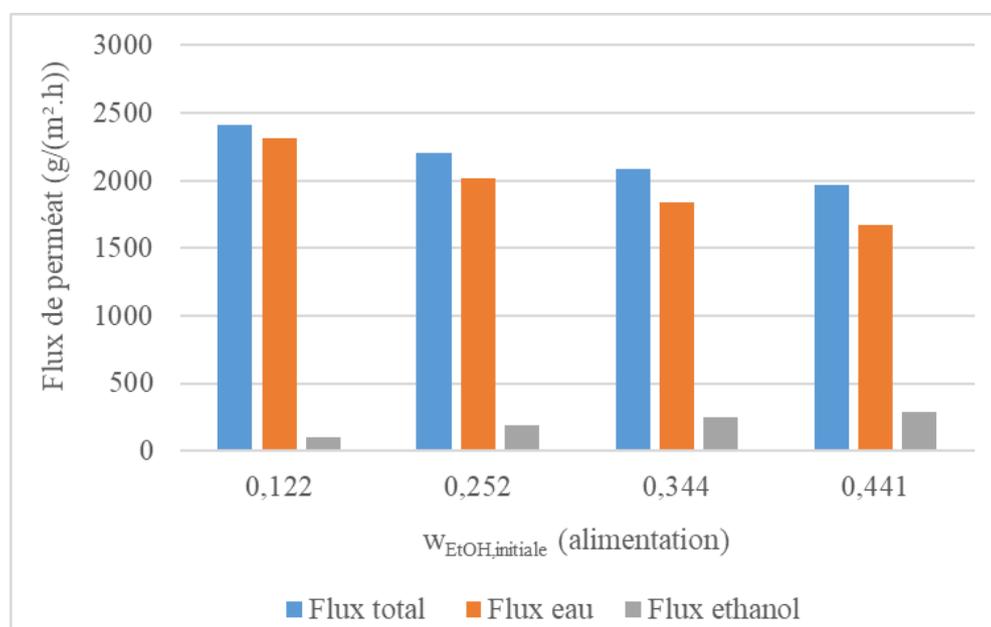
Des échantillons des solutions initiales sont prélevés dans le réacteur avant le début de l'expérience et sont par la suite analysés par réfractométrie pour déterminer la teneur en éthanol initiale réelle. Toutes les mesures de fraction massiques en éthanol présentées dans cette partie ont été réalisées par réfractométrie, car les fractions massiques en éthanol sont relativement faibles.



**Figure III. 14.** Évolution du flux total (A) et des flux partiels en eau (B) et éthanol (C) en fonction du temps pour différentes fractions massiques d'éthanol (●)  $w_{EtOH} = 0,122$  ; (●)  $w_{EtOH} = 0,252$  ; (●)  $w_{EtOH} = 0,344$  ; (●)  $w_{EtOH} = 0,441$  à  $T = 25^{\circ}C$  et  $P_{perméat} = 3$  mbar

Il est à noter que l'évolution des flux de perméat total et partiels d'eau et d'éthanol suit la même tendance pour chacune des compositions étudiées. Une légère diminution du flux d'éthanol est observée pendant la première heure de pervaporation puis les flux se stabilisent. Les faibles valeurs de flux d'éthanol, comprises entre  $100 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$  pour  $w_{EtOH} = 0,122$  et  $300 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$  pour  $w_{EtOH} = 0,441$ , révèlent que la membrane est peu perméable à ce composé, mais très perméable à l'eau. Par conséquent, le flux total et le flux partiel d'eau sont relativement semblables et varient peu durant l'expérience (5 h). L'augmentation de la fraction massique initiale d'éthanol dans la solution d'alimentation induit une augmentation de la teneur en éthanol dans le perméat.

Cette variation est également observée sur la Figure III.15 qui présente les résultats des flux moyens total et partiels en eau et en éthanol pour chacune des compositions étudiées. Les flux moyens ont été calculés comme la moyenne des 5 flux (mesurés toutes les heures entre 1 et 5 h). Le flux total de perméat diminue avec l'augmentation de la fraction massique initiale d'éthanol dans l'alimentation, passant d'un flux moyen de 2 417 g/(m<sup>2</sup>.h) pour  $w_{\text{EtOH}} = 0,122$  à un flux de 1 969 g/(m<sup>2</sup>.h) pour  $w_{\text{EtOH}} = 0,441$ . Par ailleurs, le flux moyen d'éthanol dans le perméat passe de 102 g/(m<sup>2</sup>.h) pour  $w_{\text{EtOH}} = 0,122$  à un flux de 289 g/(m<sup>2</sup>.h) pour  $w_{\text{EtOH}} = 0,441$ . Cette augmentation du flux partiel d'éthanol alors que la membrane HybSi<sup>®</sup> est faiblement perméable à l'éthanol peut s'expliquer par la nature plutôt hydrophile de l'éthanol. En effet, comme indiqué dans le tableau III.1, l'éthanol présente un coefficient de partage octanol/eau (log Kow) de -0.31 (Sabljic et al., 1995).

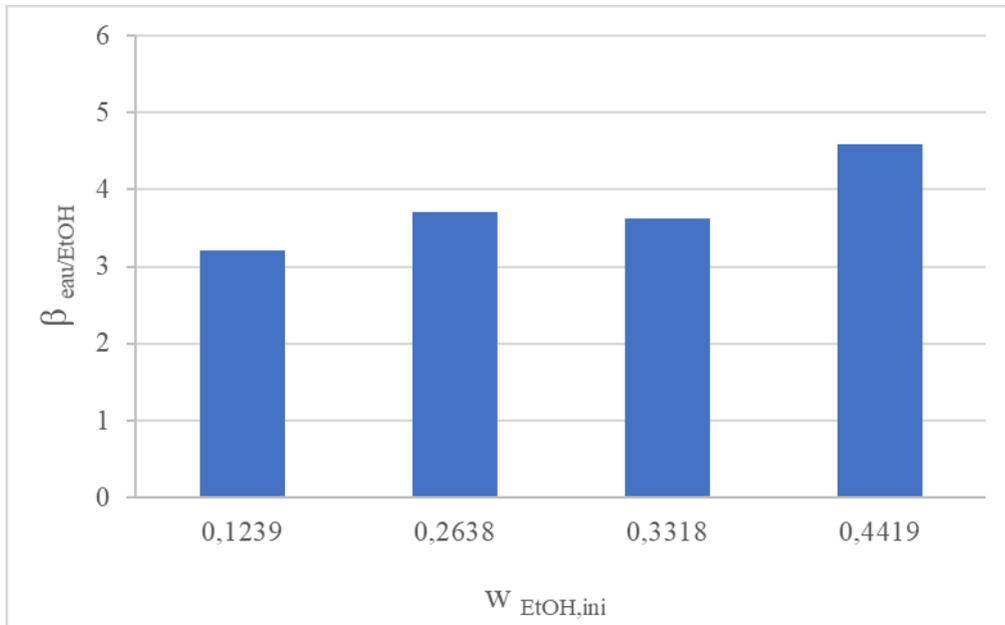


**Figure III. 15.** Comparaison des flux moyens total et partiels dans le perméat en fonction de la fraction massique initiale d'éthanol à  $T = 25^{\circ}\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 3 \text{ mbar}$

Cependant, les flux d'éthanol restent relativement faibles, probablement en raison de la forte sélectivité pour l'eau, ce qui peut s'expliquer par les propriétés physico-chimiques de ces deux molécules. En effet, l'éthanol présente un plus grand diamètre cinétique et un plus faible indice de polarité ( $p' = 4,3$  (Menet and Thiébaud, 1999)) par rapport à celui de l'eau ( $p' = 10,2$  (Menet and Thiébaud, 1999)) ce qui favorise considérablement la sorption et la diffusion préférentielle de cette dernière. Il a d'ailleurs été démontré dans la littérature que la performance de séparation

est meilleure lorsque la différence de taille moléculaire et/ou de polarité entre l'alcool et l'eau est importante (Figoli et al., 2015; Jonquière and Fane, 1997).

La figure III.16 montre l'effet de la composition sur les performances de séparation à travers l'évolution du facteur de séparation.



**Figure III. 16.** Facteur de séparation en fonction de la fraction massique initiale d'éthanol

Le facteur de séparation est de l'ordre de 3,20 pour une fraction massique initiale d'éthanol  $w_{\text{EtOH}} = 0,122$ , 3,48 pour une fraction massique initiale d'éthanol  $w_{\text{EtOH}} = 0,252$ , 3,83 pour une fraction massique initiale d'éthanol  $w_{\text{EtOH}} = 0,344$  et 4,59 pour une fraction massique initiale d'éthanol  $w_{\text{EtOH}} = 0,441$ . Ces valeurs sont cohérentes avec celles obtenues par La Rocca et al. (La Rocca, 2019) lors de la séparation d'un mélange eau/éthanol pour  $w_{\text{EtOH,initiale}} \approx 0,2$  à  $30^\circ\text{C}$ . En effet, les facteurs de sélectivité obtenus par La Rocca et al. (La Rocca, 2019) sont compris entre 3 et 7 ; ces valeurs évoluent au cours de la déshydratation par pervaporation du mélange eau/éthanol. La différence entre les facteurs de sélectivité pourrait s'expliquer par le fait que les membranes HybSi<sup>®</sup> utilisées par La Rocca et al. (La Rocca, 2019) et celles de notre étude ont des compositions différentes de la couche sélective (ajout de précurseur BTESM et d'additifs différents). Dans notre étude, nous avons choisi des membranes de pervaporation avec un flux total plus important ( $2\,209\text{ kg}/(\text{m}^2.\text{h})$ ) pour une fraction massique d'éthanol  $w_{\text{EtOH,initiale}} = 0,252$  par rapport à un flux moyen total d'environ  $660\text{ kg}/(\text{m}^2.\text{h})$  obtenu par La Rocca (La Rocca, 2019)) en dépit d'une sélectivité légèrement plus faible.

En conclusion, les expériences réalisées avec la membrane HybSi<sup>®</sup>, ont montré des résultats prometteurs avec des qualités de séparation, notamment en termes de facteur de séparation, satisfaisantes pour une large gamme de compositions de solutions d'alimentation.

### III.6. Conclusion

L'objectif de ce chapitre de thèse est de déterminer les performances des membranes commerciales sélectionnées pour la séparation de mélanges eau/éthanol : l'une organique (PDMS), de géométrie plane, et l'autre hybride (HybSi<sup>®</sup>), de géométrie tubulaire. Pour se faire, un pilote de pervaporation à l'échelle laboratoire a été conçu et mis en place. Un protocole opératoire a été développé et validé. Les résultats obtenus ont permis de prendre en main et de maîtriser le procédé de pervaporation mais surtout de comprendre l'influence des propriétés physiques des membranes et des conditions opératoires sur le flux de perméat et le facteur de séparation. Ces résultats constitueront également une base de données pour vérifier le bon état du matériau membranaire après cristallisation et lavage de la membrane (voir chapitre IV).

Les travaux préliminaires sur les membranes PDMS et HybSi<sup>®</sup> suggèrent les points suivants :

- Membrane PDMS : la faible séparation eau/éthanol observée ne représente pas un avantage pour le procédé de cristallisation par pervaporation car elle ne sera pas assez efficace pour induire la cristallisation. Les essais réalisés sur ces membranes planes ont mis en avant la fragilité du matériau après plusieurs utilisations. En effet, les membranes ont tendance à se déchirer en raison leur faible épaisseur.
- Membrane HybSi<sup>®</sup> : les résultats sont prometteurs pour notre application. Les qualités de séparation, notamment en termes de facteur de séparation, sont en accord avec la littérature sur la gamme étudiée de compositions de solutions d'alimentation. Par ailleurs, la pervaporation permet bien d'appauvrir le rétentat en eau et devrait donc permettre d'induire la cristallisation de l'acide L-glutamique.

Les essais de répétabilité ont montré que les mélanges eau/éthanol étudiés n'endommageaient pas la membrane puisque des résultats similaires sont obtenus avec la même membrane. De plus, les membranes HybSi ont montré une bonne résistance mécanique de par leur géométrie tubulaire ainsi que le support à base céramique.



# Chapitre IV : Cristallisation par pervaporation membranaire

## IV.1. Introduction

Comme décrit dans le chapitre I, la pervaporation membranaire est un procédé qui présente un intérêt croissant pour la séparation de solvants. Le principal avantage de ce procédé vient de sa capacité à modifier l'équilibre thermodynamique de la charge d'alimentation à traiter.

Appliquée à la cristallisation, cette méthode reste peu étudiée malgré les potentialités d'un procédé intensifié (Böddeker et al., 1997; Li et al., 2015; Zhang et al., 2014). Ce dernier chapitre s'intéresse donc à la mise en place du procédé couplant la pervaporation à la cristallisation.

Dans un mélange approprié de solvant/antisolvant, une quantité connue de soluté est dissoute. Lorsqu'un gradient d'activité est généré de part et d'autre de la membrane, sous l'effet d'une différence de pression, le solvant, ayant une plus grande affinité avec le matériau membranaire, traverse la membrane de façon préférentielle. À mesure que la fraction d'antisolvant dans le mélange augmente par rapport à la composition initiale, la solubilité du soluté diminue, la sursaturation augmente jusqu'à un certain seuil pouvant générer la cristallisation. L'application de la pervaporation à la cristallisation permettrait ainsi un meilleur contrôle du transfert de matière, par l'évaporation sélective du bon solvant. Un contrôle fin du transfert de matière à travers la membrane pourrait ainsi induire un meilleur contrôle de la distribution de taille des cristaux et du polymorphisme.

Ce chapitre présente les données expérimentales obtenues sur l'étude des performances du procédé de pervaporation pour la cristallisation de l'acide L-glutamique. Les objectifs de cette partie sont multiples :

- Valider la faisabilité du procédé membranaire pour la production de cristaux grâce à l'utilisation de membranes HybSi® ;
- Vérifier la possibilité du contrôle de la phase polymorphe produite ;
- Identifier les phénomènes limitants : la polarisation de concentration, la polarisation de température et le colmatage de surface.

Pour cela, les paramètres suivants sont étudiés : la fraction massique initiale du mélange eau/éthanol, la pression de vide appliquée et la température de la solution. L'influence de ces

paramètres sur les performances du procédé est évaluée par la mesure du flux de perméat en fonction du temps, le flux de perméat moyen et la forme polymorphe obtenue. L'influence de ces différents paramètres est analysée dans la partie discussion de ce chapitre.

## IV.2. Matériel et méthodes

### IV.2.1. Produits chimiques et dispositif expérimental

Pour les expériences réalisées ci-après, les produits suivants ont été utilisés :

- Eau ultra-pure (système de purification Millipore Synergy<sup>®</sup>, résistivité = 18,2 mΩ.cm) ;
- Ethanol absolu anhydre (Carlo Erba Reagent S.A.S, ≥ 99,9%) ;
- Le polymorphe β de l'acide L-glutamique correspondant au produit commercial (Sigma Aldrich Co. Ltd, lot BCBT9726, pureté ≥ 99,5%) ;
- La forme métastable α obtenue selon le protocole décrit dans le chapitre II. Partie II.3.3.1.

Le dispositif expérimental utilisé pour mener ces expériences correspond à celui décrit dans le chapitre III, partie III.3.2.

Trois membranes HybSi<sup>®</sup> ont été utilisées pour les expériences qui suivent. Elles sont issues du même lot de fabrication, et correspondent à la gamme standard J05-A-X (cf. tableau IV.1). Des essais de séparation de mélanges eau/éthanol (pour une fraction massique  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ , à 25°C et 3 mbar) ont été réalisés pour estimer les propriétés de séparation de ces trois membranes en terme de facteur de séparation et de flux de perméat moyen. Ces données sont répertoriées dans le tableau IV.1.

**Tableau IV. 1.** Référence des membranes utilisées

Membrane	Référence	Facteur de sélectivité initial	Flux total moyen initial (g/(m <sup>2</sup> .h))
M1	J05-A-10	3,69	2480
M2	J05-A-09	3,61	2447
M3	J05-A-07	4,34	2293

## IV.2.2. Protocole expérimental

### IV.2.2.1. Préparation et démarrage de l'expérience

Les flacons en verre utilisés pour les prélèvements du rétentat, du perméat et les extraits secs de la solution d'acide L-glutamique sont préalablement pesés (balance METTLER PM200, Mettler Toledo, précision de 0,002 g).

La masse correspondant à 1 L d'un mélange eau/éthanol est préalablement pesée sur une balance (METTLER PM6000, Mettler Toledo) puis introduite dans le réacteur. Une quantité connue de cristaux d'acide L-glutamique commercial, définie à partir des courbes de solubilité précédemment déterminées (cf. tableau IV.2), pour une sursaturation initiale  $\beta^*$  fixée à 1,4 est ajoutée au mélange eau/éthanol, selon l'équation I.2 présentée dans le chapitre I (p.33).

**Tableau IV. 2.** Valeurs de solubilité de l'acide L-glutamique (L-glu) en fonction de la composition du mélange eau/éthanol à 25°C et à 40°C

<b>Fraction massique d'EtOH dans le mélange initial</b>	<b>Solubilité de L-glu à 25°C (g/kg de solution)</b>	<b>Solubilité de L-glu à 40°C (g/kg de solution)</b>
<b>0,122</b>	4,989	8,451
<b>0,252</b>	2,815	5,408
<b>0,344</b>	1,920	3,794

**Tableau IV. 3.** Masse de cristaux d'acide L-glutamique (L-glu) dissous en fonction de la composition du mélange eau/éthanol à 25°C et à 40°C avec un taux de sursaturation de 1,4

<b>Fraction massique d'EtOH dans le mélange initial</b>	<b>Masse de L-glu introduite à 25°C (g)</b>	<b>Masse de L-glu introduite à 40°C (g)</b>
<b>0,122</b>	6,818	11,600
<b>0,252</b>	3,707	7,148
<b>0,344</b>	2,469	4,892

Les cristaux sont dissous à une température supérieure de 20°C à la température de travail pendant environ 1 h. La dissolution des cristaux est suivie grâce à la sonde vidéo immergée dans le réacteur. Lorsque tous les cristaux sont dissous, la solution est refroidie pour atteindre la température de travail. Parallèlement, la pompe péristaltique est mise en route à un débit permettant une circulation du mélange en régime turbulent ( $Q_v = 135$  L/h pour toutes les expériences avec  $Re > 7000$ ). La membrane est alors mise en contact avec la solution d'alimentation au débit et à la température souhaités pendant au moins 45 min avant le début de la pervaporation. C'est le temps nécessaire pour que l'équilibre entre la membrane et la solution d'alimentation soit atteint (Mah et al., 2014). Lorsque la température du réacteur est stable, deux échantillons de la solution sont prélevés, l'un est analysé par réfractométrie et par RMN pour déterminer la fraction massique initiale en éthanol, l'autre est introduit dans une étuve à 85°C pendant 24 h pour déterminer la concentration réelle de la solution en acide L-glutamique.

#### **IV.2.2.2. Déroulement de l'expérience**

Le protocole expérimental est identique à celui décrit dans la partie III.3.3.2 du chapitre III, en particulier ce qui concerne la mesure des flux de perméat. Les expériences sont menées pendant 8 h, à partir de l'apparition des premiers germes cristallins, ceci afin de suivre l'évolution des cristaux et les éventuelles transitions de phases.

Le perméat est récupéré et pesé sur une balance analytique (METTLER PM200, Mettler Toledo, précision 0,001 g) toutes les 30 min ou toutes les heures, selon les paramètres étudiés. Environ 2 mL de rétentat sont prélevés toutes les 2 h pour analyse. Un enregistrement vidéo de 45 s est effectué avant chaque changement de piège pour suivre l'apparition et la croissance des cristaux dans le réacteur.

#### **IV.2.2.3. Arrêt de l'installation**

À la fin de l'expérience, après le dernier changement de piège, toutes les vannes sont fermées. La pompe péristaltique, le bain thermostaté ainsi que la pompe à vide sont arrêtés et les Dewar contenant l'azote liquide sont retirés. Le montage expérimental est ensuite remis à pression atmosphérique en commençant par la partie aval avec l'ouverture des vannes V2 et V3, puis la partie amont des pièges avec la vanne V1. Les vannes V4, V5 et V6 restent fermées pour laisser le dernier piège revenir à température ambiante avant d'être récupéré (cf. Figure III.7 du chapitre III).

#### **IV.2.2.4. Lavage du module membranaire**

En fin d'expérience, deux cycles de nettoyage en circuit ouvert avec environ 5 L d'eau déminéralisée chauffée à 60°C puis 2 L d'eau distillée à température ambiante sont effectués. Le système incluant la membrane, la pompe péristaltique et les tuyaux du circuit sont lavés afin d'éliminer les dépôts d'acide L-glutamique ainsi que d'éventuelles impuretés. La membrane est ensuite retirée du module et mise à sécher à l'air libre, sous la hotte.

Le réacteur est également lavé à trois reprises avec de l'eau déminéralisée chauffée (60-70°C) pour dissoudre et éliminer les résidus d'acide L-glutamique.

### **IV.3. Méthodes de quantification**

#### **IV.3.1. Observation in situ par la sonde vidéo EZProbe®**

La sonde vidéo EZ Probe® 12005 (LAGEPP, France) permet le suivi *in situ* de la formation et de la croissance des cristaux au cours de l'expérience. Cette méthode permet d'identifier assez rapidement la phase polymorphe produite et de voir l'évolution de la taille des cristaux. Elle est également utilisée avant le début de l'expérience pour s'assurer que la totalité de l'acide L-glutamique introduit est dissoute.

#### **IV.3.2. Observation par microscopie optique**

Après séchage à l'air libre pendant au moins 24 h, les cristaux sont observés sous microscopie optique (MO) afin d'identifier les phases polymorphes obtenues et d'évaluer, avec le même grossissement, la taille des cristaux en fonction des paramètres étudiés.

### IV.3.3. Diffraction Rayon X

Les cristaux obtenus pour chaque expérience sont analysés par DRX afin de déterminer le polymorphe formé majoritairement. Le protocole expérimental est identique à celui décrit dans le chapitre II, partie II.3.4.a.

Pour certaines expériences, les quantités de cristaux obtenus ont été insuffisantes pour une analyse par DRX. En revanche, le suivi *in situ* grâce à la sonde vidéo permet de voir les germes des cristaux en formation pour toutes les expériences.

### IV.3.4. Mesure de la fraction massique d'éthanol dans le perméat et le rétentat

Comme décrit dans le chapitre précédent, la fraction massique en éthanol est déterminée par réfractométrie et par analyse RMN. Tous les échantillons de perméat analysés présentent une teneur en éthanol largement inférieure à 5-10% mass. et se prêtent donc à une analyse par réfractométrie.

### IV.3.5. Mesure de la masse de cristaux et détermination du rendement de cristallisation

La masse de cristaux est déterminée par pesée (balance analytique PM200, Mettler Toledo, précision 0,001 g) après filtration de la suspension à la fin de l'expérience et son séchage à température ambiante pendant au minimum 24 h dans un dessiccateur. Un bilan matière est ensuite calculé sur le procédé global de cristallisation et sur la masse de cristaux d'acide L-glutamique obtenu.

Le bilan matière global s'écrit :

$$m_E = m_R + m_v \quad \text{Eq. IV.1}$$

Où

$$m_R = m_{\text{sol}} + m_{\text{L-glu}} \quad \text{Eq. IV.2}$$

Avec :

$m_E$  : masse de l'alimentation constituée de la solution claire (entrée) (g)

$m_R$  : masse de rétentat ou masse de la suspension finale (g)

$m_{\text{sol}}$  : masse totale de la solution après filtration (g)

$m_{\text{L-glu}}$  : masse totale de cristaux sec dans le rétentat (g)

$m_v$  : masse totale du perméat (condensat) (g)

Dans ce bilan la masse de solvant évaporé lors du séchage des cristaux est négligée.

Le bilan sur l'acide L-glutamique conduit à :

$$m_E w_E = m_{Sol} w_S + m_{L-glu} w_{L-glu} \quad \text{Eq. IV.3}$$

$w_E$  : fraction massique initiale en acide L-glutamique (-)

$w_S$  : fraction massique de l'acide L-glutamique dissous (solubilité à la température de travail) (-)

$w_{L-glu}$  : pureté massique de l'acide L-glutamique ( $w_{L-glu} = 1$ ) (-)

En éliminant  $m_{Sol}$  entre les équations Eq.IV.1 et Eq.IV.3, on obtient :

$$m_{L-glu,théo} = \frac{m_E (w_E - w_S) + m_V w_S}{w_{L-glu} - w_S} \quad \text{Eq. IV.4}$$

Le rendement de la cristallisation est défini sur les cristaux secs d'acide L-glutamique. Il est égal au rapport entre la masse de cristaux formés et la masse de soluté dans l'alimentation :

$$\eta = \frac{m_{L-glu} w_{L-glu}}{m_E w_E} \quad \text{Eq. IV.5}$$

Enfin pour comparer les résultats, un rendement de synthèse, noté  $R_s$ , est calculé.

$$R_s = \frac{m_{L-glu}}{m_{L-glu,théo}} \quad \text{Eq. IV.6}$$

Pour certaines expériences, afin d'améliorer le contrôle de la sursaturation, la solution a étéensemencée avec des cristaux de la forme métastable  $\alpha$ . L'ensemencement est réalisé 1 h après le début de la pervaporation pour être proche de la limite de la zone métastable et favoriser la production des cristaux de la forme  $\alpha$ . De plus, cet ajout permet le dépôt de soluté par croissance sur les cristaux de semence plutôt que la production de nouveaux nuclei. Ainsi, une masse correspondant à 5% de la quantité théoriquement attendue de cristaux  $m_{L-glu}$ , calculée à partir de l'équation IV.4 est introduite dans le réacteur.

**Tableau IV. 4.** Masse de semence de cristaux  $\alpha$  ajoutée à 25°C et à 40°C

Fraction massique d'EtOH dans le mélange initial	Masse de la semence à 25°C (g)	Masse de la semence à 40°C (g)
0,122	0,098	0,167
0,252	0,053	0,103
0,344	0,035	0,070

#### **IV.4. Résultats**

Dans cette partie sont présentés les résultats obtenus sur l'étude des performances du procédé de pervaporation pour la cristallisation de l'acide L-glutamique. Différents paramètres sont étudiés : la pression de vide appliquée, la température de la solution, la fraction massique en éthanol dans le mélange initial eau/éthanol et l'ajout d'une semence.

Pour chacun des paramètres étudiés, le flux total de perméat est mesuré au cours du temps. Pour toutes les expériences, la fraction massique en éthanol dans le perméat est toujours inférieure à 10%mass. au début de l'expérience puis tend à diminuer au cours du temps. Ainsi, le flux d'éthanol dans le perméat est très faible et le flux d'eau est peu différent du flux total.

Les expériences décrites ci-dessous ont été réalisées avec des membranes HybSi<sup>®</sup> issues du même lot de fabrication et présentant des caractéristiques similaires. L'étude de l'influence des paramètres opératoires a été réalisée avec les membranes M1 et M2 (cf. Tableau IV.1).

##### **IV.4.1. Bilans de matière**

Les bilans de matière pour chacune des expériences réalisées sont donnés en annexe B1. Pour cette partie un exemple de calcul de bilan de matière global et partiel sur l'acide L-glutamique est détaillé ci-dessous, pour deux expériences. Les conditions opératoires sont :  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ , à 40°C pour une pression de 8 mbar avec et sans ensemencement. Les calculs ont été effectués à partir des équations décrites dans la section IV.3.5 et sont présentés dans les tableaux IV.5 à IV.10.

Pour l'expérience réalisée sans ensemencement :

**Tableau IV. 5.** Bilan matière global

<b>Entrée</b>	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	937,00
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L\text{-glu,ini}}$ (g)	7,15
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$7,77 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	944,15
<b>Sortie</b>	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	850,36
Masse de cristaux secs $m_{L\text{-glu}}$ (g)	0,764
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$5,40 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	851,13
<b>Évaporation</b>	
Masse perméat $m_V$ (g)	53,79
<b>Bilan matière global</b>	
Masse en entrée $m_E$ (g)	944,15
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	904,92
Pertes (%)	4,34

La fraction massique d'acide L-glutamique en entrée ( $w_E$ ) prise en compte dans le calcul des bilans de matière a été mesurée par extrait sec en début d'expérience en prélevant un échantillon de la solution. Pour toutes les expériences les valeurs de fractions massiques mesurées sont proches des valeurs théoriques. En revanche, pour les fractions massiques d'acide L-glutamique en sortie ( $w_S$ ), la solubilité a été utilisée comme donnée de calcul car les extraits secs ne correspondaient pas aux valeurs attendues, c'est-à-dire que les résultats obtenus étaient inférieurs à la solubilité.

**Tableau IV. 6.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

<b>Bilan matière sur l'acide L-glutamique</b>	
Masse de cristaux à produire $m_{L\text{-glu,théo}}$ (g)	2,538
Masse de cristaux obtenus $m_{L\text{-glu}}$ (g)	0,764

**Tableau IV. 7.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

<b>Rendements</b>	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	10,41
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	30,10

Pour l'expérience réalisée avec ensemencement :

**Tableau IV. 8.** Bilan matière global

<b>Entrée</b>	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	937,00
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L\text{-glu,ini}}$ (g)	7,25
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$7,740 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	944,25
<b>Sortie</b>	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	842,54
Masse de cristaux secs $m_{L\text{-glu}}$ (g)	0,812
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$5,407 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	843,35
<b>Évaporation</b>	
Masse évaporée $m_V$ (g)	59,14
<b>Bilan matière global</b>	
Masse en entrée $m_E$ (g)	944,49
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	902,48
Pertes (%)	4,63

**Tableau IV. 9.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

<b>Bilan matière sur l'acide L-glutamique</b>	
Masse de cristaux à produire $m_{L\text{-glu,théo}}$ (g)	2,536
Masse de cristaux obtenus $m_{L\text{-glu}}$ (g)	0,812
Masse de cristaux sur la membrane (g) (eau de lavage)	<b>0,225</b>

**Tableau IV. 10.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$

Rendements	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	14,19
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	40,89

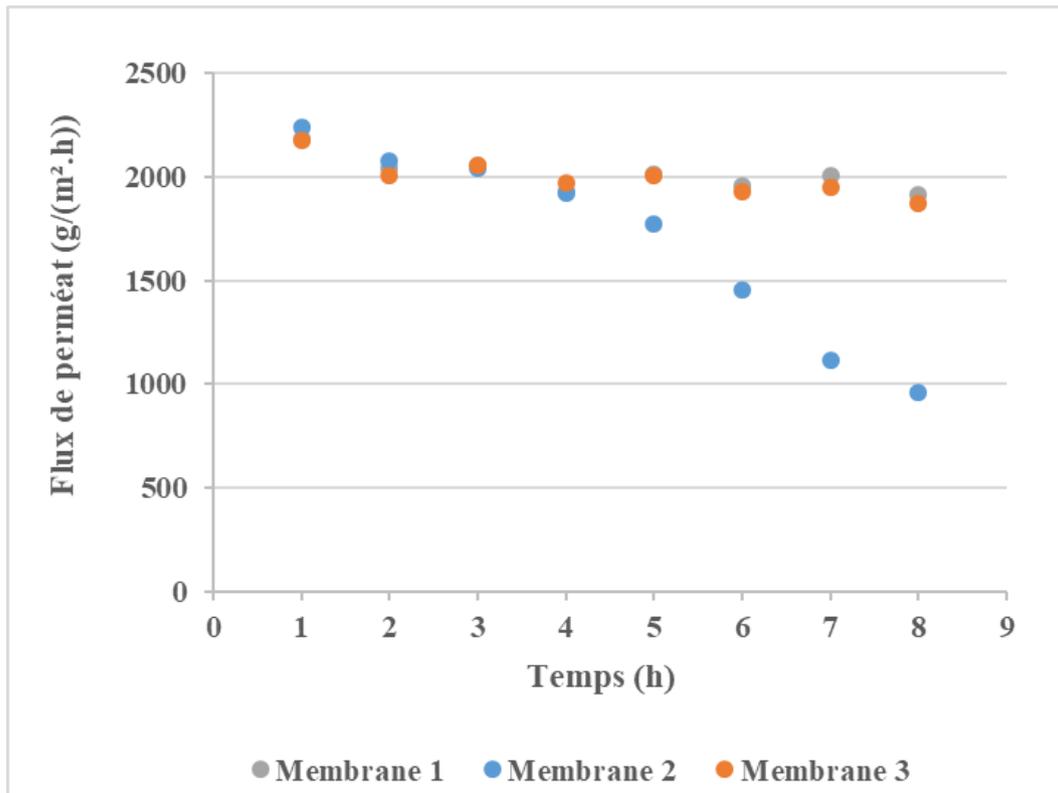
Pour cette expérience, des extraits secs réalisés sur les eaux de rinçage de la membrane ont été effectués pour estimer la quantité de cristaux perdus au niveau de la membrane et des tuyaux qui y sont reliés. Pour cela, 2 L d'eau distillée ont été utilisées et 3 échantillons ont été pesés puis placés à l'étuve pendant 24 h avant d'être retirés, mis dans un dessiccateur puis pesés pour déterminer l'extrait sec.

La quantité moyenne de cristaux récupérés dans les eaux de rinçage est égale à 0,225 g. Pour les deux bilans matières présentés, les masses de cristaux récupérés sont loin des masses de cristaux attendus théoriquement ( $m_{L\text{-glu}} = 0,764$  g et  $m_{L\text{-glu,théo}} = 2,538$  g soit environ 30% de la masse théorique pour l'expérience réalisée sans ensemencement et  $m_{L\text{-glu}} = 0,812$  g et  $m_{L\text{-glu,théo}} = 2,536$  g soit environ 40% de la masse attendue pour l'expérience réalisée avec ensemencement). Les rendements de cristallisation sont également faibles de l'ordre de 10% et 14%.

Ces faibles quantités de cristaux et rendements sont en partie dues au fait que les masses attendues sont très petites et que les risques de pertes dans le système sont élevés (dépôt sur les parois du réacteur, sur l'agitateur, dans les tuyaux pour la circulation de la solution et à la surface de la membrane). Toutefois, ce bilan permet de confirmer, comme attendu, le dépôt de cristaux à la surface de la membrane durant l'expérience et donc la présence d'un phénomène de colmatage en plus du phénomène de polarisation de concentration. Ces deux phénomènes auront probablement une influence sur les performances du procédé, celle-ci pourra être plus ou moins importante en fonction des conditions opératoires étudiées.

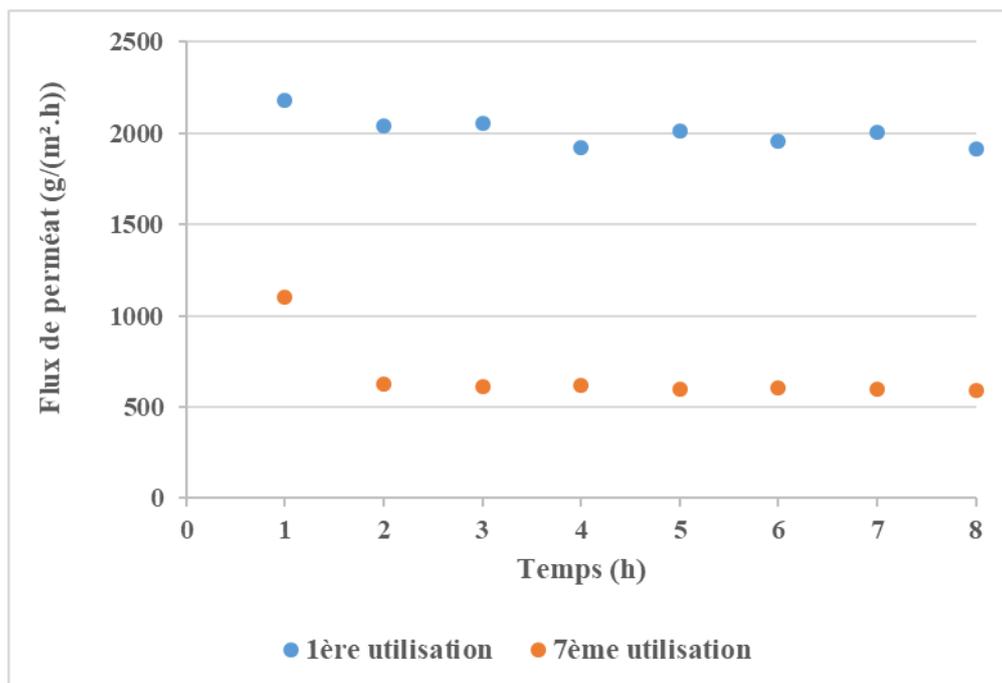
#### **IV.4.2. Évolution des performances des membranes HybSi®**

La comparaison des performances des membranes M1, M2 et M3 a été effectuée avec des membranes « neuves », c'est-à-dire pour une première utilisation en présence d'acide L-glutamique. Les différents essais ont été réalisés dans les mêmes conditions : pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  à 25°C et  $P_{\text{perméat}} = 3$  mbar pour chaque membrane M1, M2 et M3. Ces membranes ont été au préalable caractérisées en pervaporation seule et ont montré des facteurs de séparation eau/éthanol similaires (cf. Chapitre III, section III.5.2).



**Figure IV. 1.** Évolution du flux de perméat en fonction du temps pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  à  $25^{\circ}\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 3$  mbar avec des membranes « neuves »

Comme le montre la figure IV.1, le flux de perméat pour les trois membranes évolue de la même manière jusqu'à 4 h de pervaporation avec un flux initial proche de 2 200 g/(m².h) qui diminue après 2 h jusqu'à un flux de 2 039 g/(m².h) pour M1, 2 075 g/(m².h) pour M2 et 2 006 g/(m².h) pour M3. Le flux de perméat reste ensuite relativement stable pour les membranes M1 et M3 après 8 h. En revanche, une diminution significative est observée pour la membrane M2 après 4 h de pervaporation, le flux diminue de 1 923 g/(m².h) à 960 g/(m².h). Comme mentionné précédemment, la diminution du flux peut s'expliquer par différents phénomènes de polarisation de concentration et/ou de colmatage. Ces phénomènes apparaissent plus ou moins rapidement pour les mêmes conditions expérimentales. La faible variation du flux n'a été observée qu'à la première utilisation des membranes.



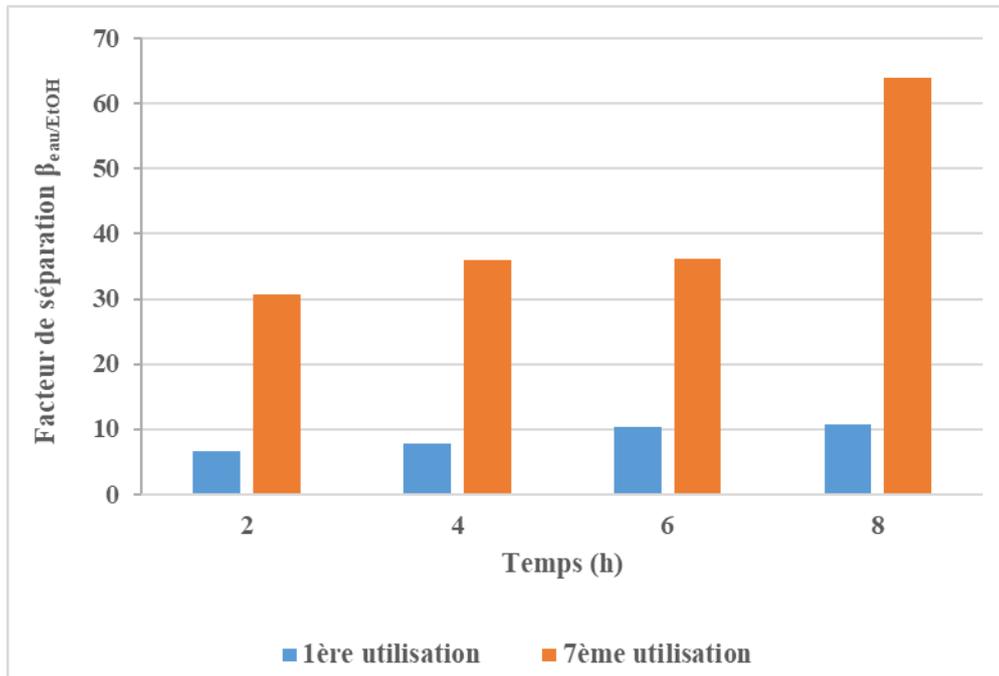
**Figure IV. 2.** Évolution du flux de perméat en fonction du temps pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  à  $25^{\circ}\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 3$  mbar avec la membrane M1 après plusieurs utilisations

Par ailleurs, une diminution des performances de la membrane a été constatée après plusieurs utilisations, ceci malgré un lavage répété de la membrane suivi d'un essai de séparation d'un mélange eau/éthanol par pervaporation. L'objectif de cet essai de pervaporation est de vérifier le facteur de séparation de la membrane et le flux de perméat. La figure IV.2 met en avant les différences de flux obtenues après plusieurs utilisations de la membrane M1. La figure IV.2 montre l'évolution du flux de perméat au cours du temps lors de la 1<sup>ère</sup> utilisation et après 7 utilisations. Les flux initiaux passent de 2 181 g/(m<sup>2</sup>.h) et 1 100 g/(m<sup>2</sup>.h) entre la 1<sup>ère</sup> et la 7<sup>ème</sup> utilisation. Les flux se stabilisent autour de 2 000 g/(m<sup>2</sup>.h) et 600 g/(m<sup>2</sup>.h) après 8 h. Ainsi, le flux est divisé par 3 après 7 utilisations.

Ce résultat suggère un colmatage, une polarisation de concentration ou une modification de la surface des membranes HybSi<sup>®</sup> lors de la pervaporation couplée à la cristallisation par des cristaux d'acide L-glutamique et/ou l'adsorption d'acide L-glutamique à la surface de la membrane.

Cependant, l'importante différence entre le comportement d'une membrane neuve et une membrane déjà utilisée pourrait être liée à un colmatage persistant à la surface de la membrane, ou à un changement des propriétés chimiques du matériau (Truong et al., 2013; van Veen et al.,

2011), mais également à une possible dégradation de la surface sélective liée à la présence de cristaux. Ces phénomènes sont discutés ci-dessous.

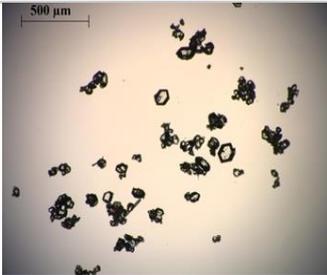
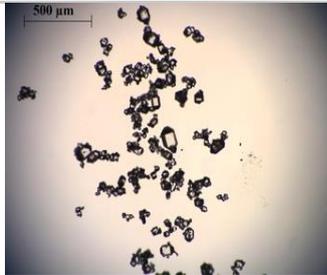
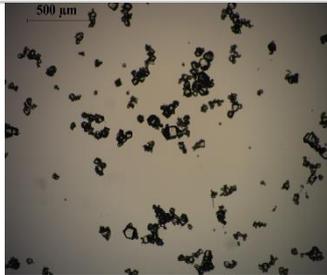


**Figure IV. 3.** Évolution des facteurs de séparation en fonction du temps pour  $w_{EtOH,ini} = 0,252$  à  $25^{\circ}C$  et  $P_{perméat} = 3$  mbar avec la membrane M1 après 7 utilisations

Parallèlement à la diminution du flux total au cours du temps, une diminution du flux d'éthanol, plus importante que celle du flux d'eau, est également observée et par conséquent une augmentation du facteur de séparation eau/éthanol (cf. Figure IV.3). Après 7 utilisations en pervaporation couplée à la cristallisation, la membrane a toujours maintenu une grande sélectivité vis-à-vis de l'eau avec un facteur de séparation jusqu'à 4 fois plus grand après 6 h de pervaporation. Ce résultat, présenté à la figure IV.3, a été systématiquement observé pour toutes les expériences réalisées par la suite. Ainsi, bien que le flux de perméat diminue au cours du temps, les performances de la membrane en terme de séparation eau/éthanol augmentent.

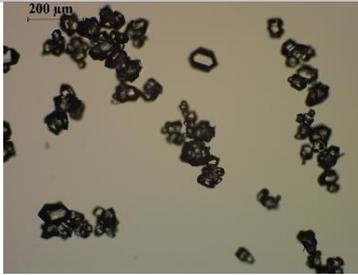
Les résultats obtenus pour ces différentes expériences en terme de formes polymorphes sont résumés dans les tableaux IV.11 et IV.12.

**Tableau IV. 11.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation pour les membranes M1, M2 et M3

Membrane	M1	M2	M3
<b>Flux total moyen (g/(m<sup>2</sup>.h))</b>	2 011	1 699	1 995
<b>Image MO (grossissement x 5)*</b>			
<b>Forme polymorphe obtenue</b>	Majoritairement $\alpha$	Majoritairement $\alpha$	Majoritairement $\alpha$

\*Les images de MO ont la même échelle : 500  $\mu\text{m}$

**Tableau IV. 12.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation pour la membrane M1 à la première et après 7 utilisations

Nombre d'utilisation	1 <sup>ère</sup> utilisation	7 <sup>ème</sup> utilisation
<b>Flux total moyen (g/(m<sup>2</sup>.h))</b>	2 011	669
<b>Image MO (grossissement x 10)*</b>		
<b>Forme polymorphe obtenue</b>	Majoritairement $\alpha$	Majoritairement $\alpha$ et (cristaux $\beta$ visible sonde vidéo, non quantifiable en DRX)

\*Les images de MO ont la même échelle : 200  $\mu\text{m}$ .

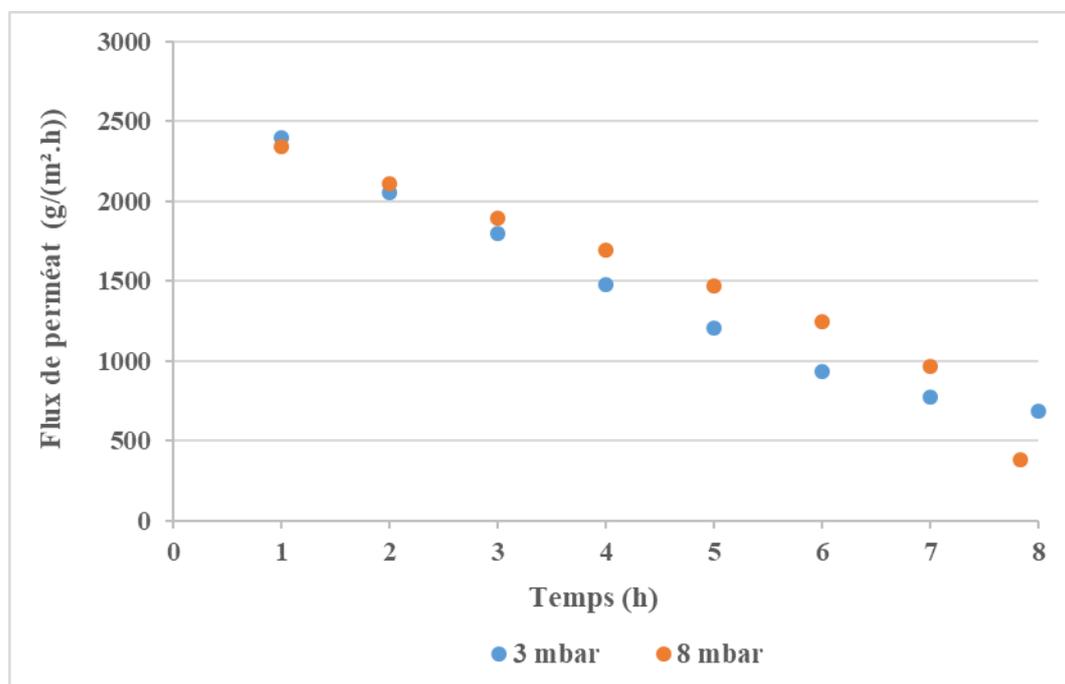
Le tableau IV.12 montre des images obtenues au microscope optique pour les essais réalisés dans les mêmes conditions lors de la 1<sup>ère</sup> et après 7 utilisations. Les deux essais ont permis d'obtenir la même forme polymorphe  $\alpha$ , présentant un faciès prismatique, et ce malgré une différence de flux au cours de l'expérience. Le polymorphe produit dépend donc davantage des

conditions opératoires, en l'occurrence de la composition initiale du mélange et de la température, et peu du flux de perméat et ce, quel que soit la membrane et le nombre d'utilisation. Il est, cependant, possible de voir que des cristaux de la forme  $\beta$  apparaissent sur les images de MO après la 7<sup>ème</sup> utilisation de la membrane. Ils ont également été détectés par la sonde vidéo. Cependant, cette phase n'est pas présente sur le diffractogramme. Comme la limite de détectabilité du diffractomètre utilisé est de 1%mass., il est possible d'en déduire que la fraction massique de  $\beta$  est inférieure à 1%.

#### IV.4.3. Influence de la pression de vide (ou pression au perméat)

L'influence de la pression de perméat est étudiée pour une solution de fraction massique initiale d'éthanol  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ . La température du réacteur est fixée à 25°C, le débit d'alimentation à 135 L/h et les pressions de consigne du côté perméat étudiées sont de 3, 8 et 10 mbar.

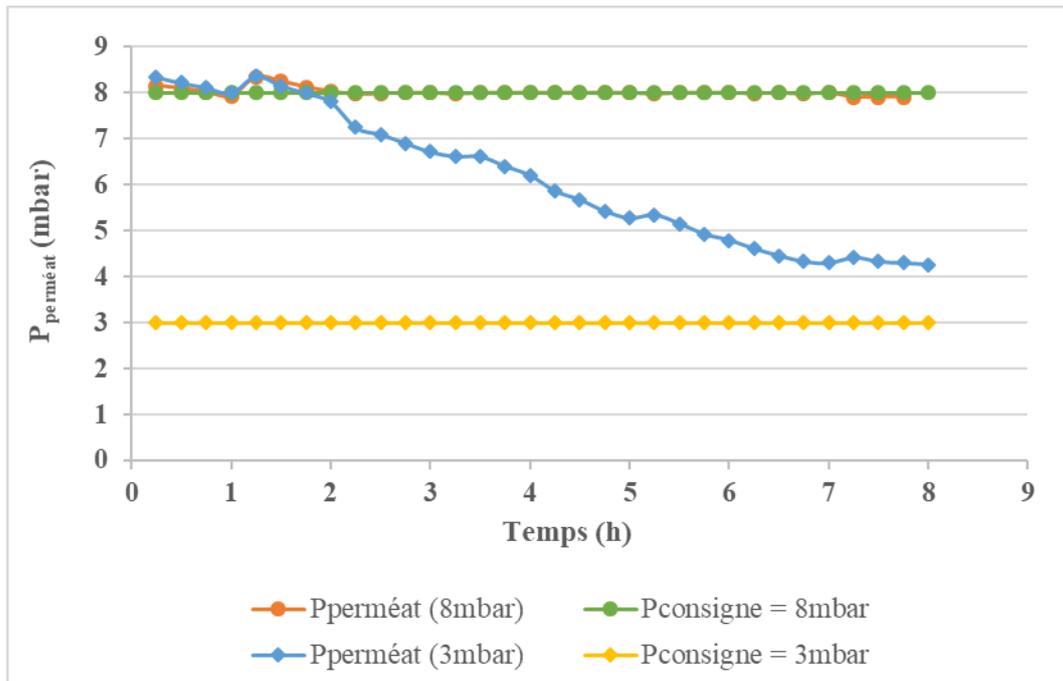
Pour la pression à 10 mbar, le conduit du piège à vide s'est bouché 5 min après le début de la pervaporation, qui marque le début de l'expérience. Plusieurs changements de pièges ont été effectués, sans résoudre ce problème. Ce phénomène est très probablement dû à un flux de vapeur trop élevé. L'étude a donc été limitée à une pression de consigne maximale de 8 mbar.



**Figure IV. 4.** Évolution des flux de perméat en fonction du temps pour  $P_{\text{perméat}} = 3$  mbar et  $P_{\text{perméat}} = 8$  mbar,  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et  $T = 25^\circ\text{C}$

La figure IV.4 montre l'effet de la pression côté perméat sur les flux mesurés au cours du temps. Dans les conditions opératoires testées, l'augmentation de la pression de consigne de 3 à 8 mbar a peu d'effet sur le flux de perméat. Les deux flux sont très proches tout au long de l'expérience (cf. Figure IV.4). Cela est cohérent avec ce qui est reporté sur les membranes HybSi<sup>®</sup>. Mah et al. (2014) ont montré que l'effet de la pression sur le flux de perméat est significatif à température élevée (à partir de 85°C) (Mah et al., 2014).

Cependant, la similarité des flux de perméat observée entre 3 et 8 mbar peut être due au fait que la pression de vide diminue lentement vers la pression de consigne, lorsque celle-ci est fixée à 3 mbar (cf. Figure IV.5). La figure IV.5 montre l'évolution de la pression en fonction du temps pour une pression de consigne de 3 mbar. Durant les deux premières heures, la pression de perméat est proche de 8 mbar alors que la consigne est fixée à 3 mbar, expliquant ainsi que des flux observés soient égaux. La pression côté perméat diminue au cours du temps jusqu'à atteindre une pression proche de la valeur de consigne de 3 mbar. Ceci explique la légère différence entre les flux de perméat observée sur la figure IV.4 après 2 h. Les flux de perméat se rejoignent vers la fin de l'expérience, après 7 h. La cause est probablement un effet de polarisation de concentration des molécules d'éthanol et d'acide L-glutamique qui s'accumulent à la surface de la membrane de manière plus importante à 8 mbar qu'à 3 mbar réduisant ainsi d'autant le flux de perméat. Par ailleurs, la difficulté à atteindre la pression de consigne lorsque celle-ci est de 3 mbar, peut s'expliquer par la forte perméabilité de la membrane HybSi<sup>®</sup> pour l'eau, et qui expliquerait un flux élevé notamment en début d'expérience.



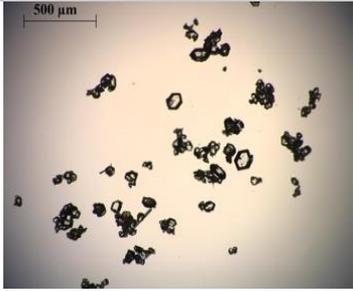
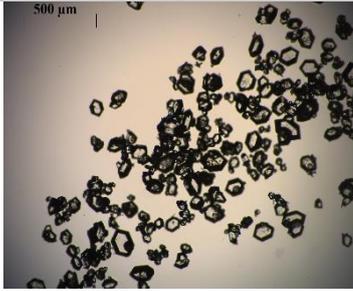
**Figure IV. 5.** Évolution de la pression de perméat en fonction du temps pour des pressions de consigne  $P_{\text{consigne}} = 3 \text{ mbar}$  et  $P_{\text{consigne}} = 8 \text{ mbar}$ ,  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et  $T = 25^\circ\text{C}$

En revanche, lorsque la pression de consigne est fixée à 8 mbar, la pression côté perméat reste constante tout au long de l'expérience. Il faut mentionner que dans ce cas, un bouchage dans le conduit du piège à vide est survenu à 8 h, 10 min avant le dernier prélèvement.

Afin d'éviter le bouchage des pièges à vide, les expériences à  $25^\circ\text{C}$  sont réalisées par la suite à une pression de consigne de 3 mbar.

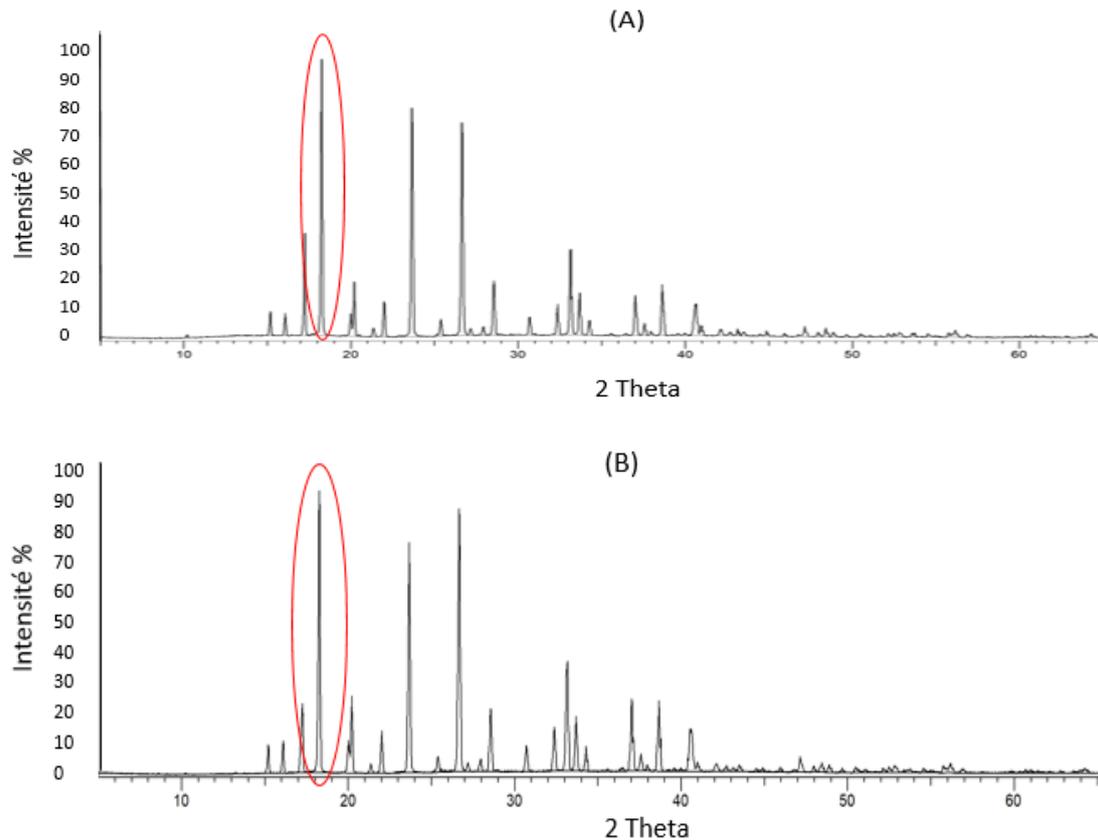
Les principaux résultats obtenus pour les deux pressions étudiées sont répertoriés dans le tableau IV.13.

**Tableau IV. 13.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de la pression de perméat

<b>P<sub>conisgne</sub> (mbar)</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
<b>Membrane (n° utilisations)</b>	M2 (3 <sup>ème</sup> utilisation)	M2 (4 <sup>ème</sup> utilisation)
<b>Flux total moyen sur 8 h (g/(m<sup>2</sup>.h))</b>	1 417	1 675
<b>Image MO après séchage des cristaux à 8 h (grossissement x 5)*</b>		
<b>Forme polymorphe obtenue</b>	Majoritairement $\alpha$	Majoritairement $\alpha$

\*Les images de MO ont la même échelle : 500  $\mu$ m.

Ainsi, l'augmentation de la pression modifie peu le flux de perméat moyen (cf. Tableau IV.13). La forme polymorphe produite dans les deux conditions est la même, il s'agit de la forme métastable  $\alpha$  qui présente un faciès prismatique. Ces résultats sont confirmés par l'analyse DRX (cf. Figure IV.6) où le pic caractéristique de la forme  $\alpha$  est visible à 18,6° (2  $\theta$ ), et par le suivi réalisé *in situ* dans le réacteur ainsi que les observations au microscope optique (cf. Tableau IV.13).



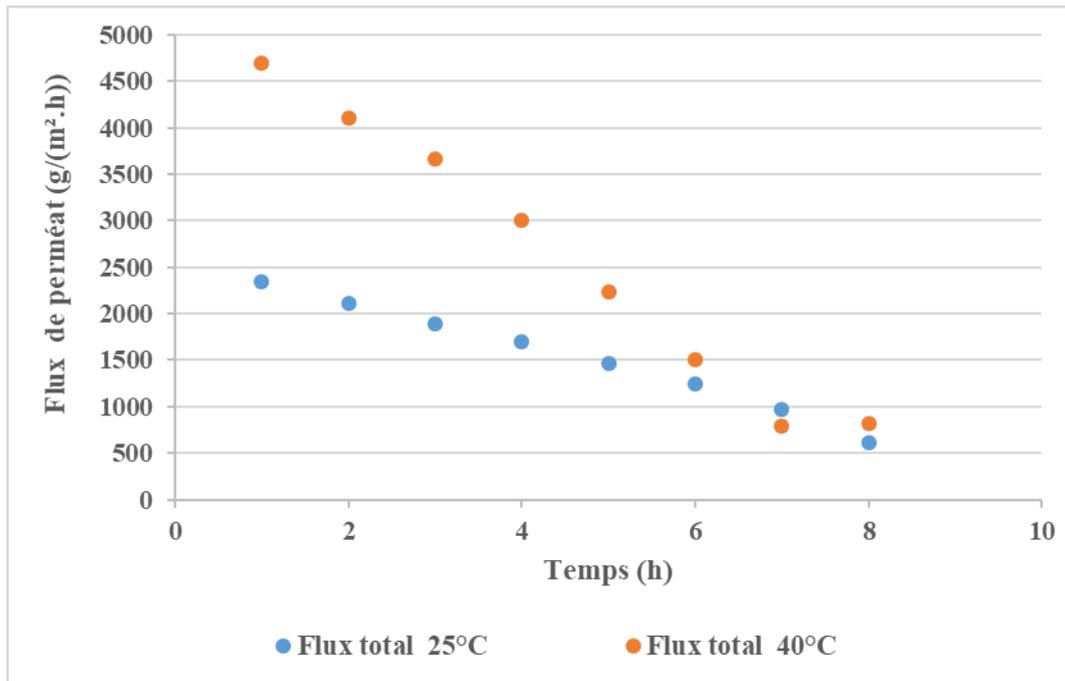
**Figure IV. 6.** Diagramme DRX pour (A)  $P_{\text{perméat}} = 3$  mbar et (B)  $P_{\text{perméat}} = 8$  mbar,  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et  $T = 25^{\circ}\text{C}$

Dans les conditions expérimentales étudiées (fraction massique initiale en éthanol  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ , température de  $25^{\circ}\text{C}$  et sursaturation  $\beta^* = 1,4$ ), la pression de perméat n'a pas d'influence sur le polymorphe formé et la forme métastable  $\alpha$  est préférentiellement obtenue.

#### IV.4.4. Influence de la température de la solution

L'influence de la température de la solution sur la cristallisation de l'acide L-glutamique est étudiée à  $25^{\circ}\text{C}$  et  $40^{\circ}\text{C}$  car le flux de perméat dépend fortement de ce paramètre. Les autres conditions opératoires sont une fraction massique initiale en éthanol  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ , une pression de consigne de 8 mbar et un débit d'alimentation de 135 L/h.

La figure IV.7 présente l'évolution des flux de perméat en fonction du temps.

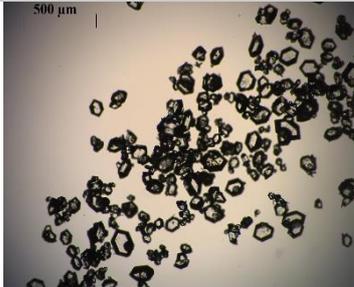
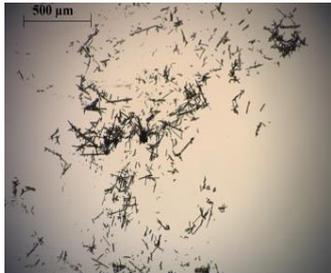


**Figure IV. 7.** Comparaison du flux total dans le perméat en fonction de la température de la solution  $T = 25^{\circ}\text{C}$  et  $T = 40^{\circ}\text{C}$  ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et  $P_{\text{perméat}} = 8 \text{ mbar}$ )

L'effet bénéfique de l'augmentation de la température apparaît clairement en début d'expérience. En effet, l'augmentation de la température engendre une augmentation du flux de perméat initial de  $2\,347 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$  à  $4\,703 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$  respectivement à  $25^{\circ}\text{C}$  et  $40^{\circ}\text{C}$ . Ce résultat est cohérent avec ce qui est observé pour la pervaporation seule (Klinov et al., 2017; Mah et al., 2014; van Veen et al., 2011) où le flux de perméat augmente avec l'augmentation de la température.

La décroissance du flux de perméat est plus prononcée à  $40^{\circ}\text{C}$  qu'à  $25^{\circ}\text{C}$ . Par ailleurs, après 7 h de fonctionnement, les flux de perméat atteignent des valeurs similaires autour  $900 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$ . Ce résultat suggère qu'un flux de perméat plus élevé (comme celui obtenu à  $40^{\circ}\text{C}$ ) engendre une polarisation de concentration et/ou un colmatage plus important de la membrane. Ce phénomène sera commenté plus en détail dans la partie discussion de ce chapitre (section IV.5).

**Tableau IV. 14.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de la température de la solution

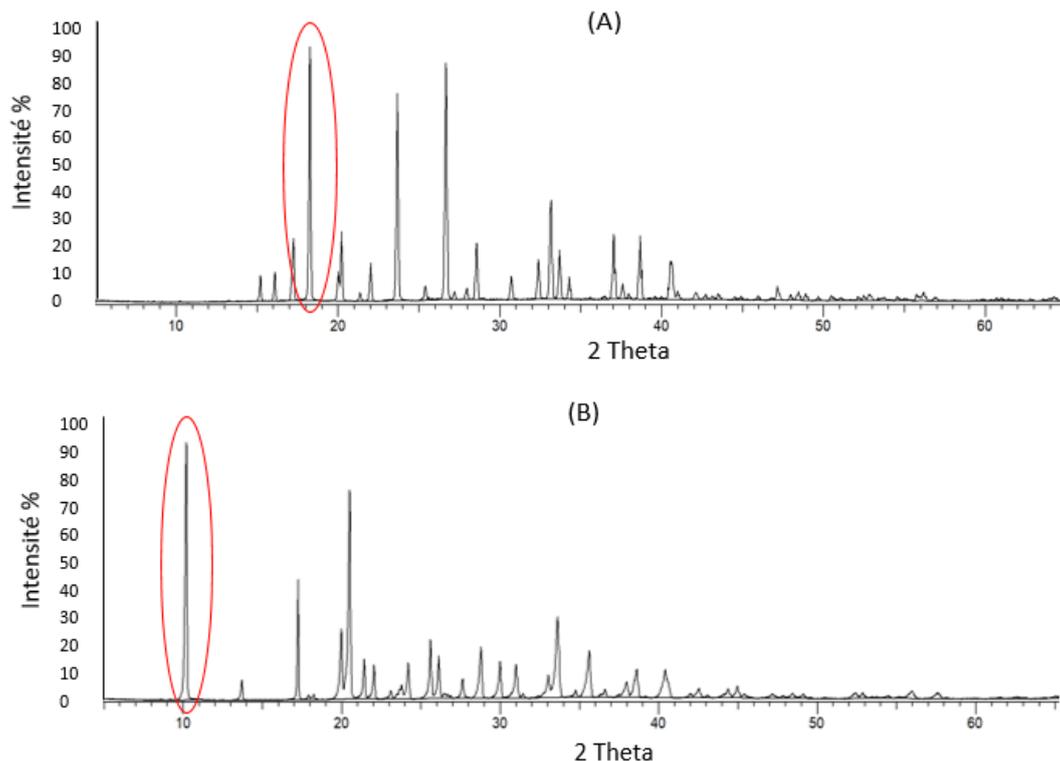
T (°C)	25	40
Membrane (n° utilisations)	M2 (3 <sup>ème</sup> utilisation)	M2 (5 <sup>ème</sup> utilisation)
Flux total moyen (g/(m <sup>2</sup> .h))	1 675	2 606
Image MO (grossissement x 5)*		
Forme polymorphe obtenue	Majoritairement $\alpha$	Majoritairement $\beta$

\*Les images de MO ont la même échelle : 500  $\mu$ m.

Ainsi, l'augmentation de température augmente de manière significative le flux total moyen (moyenne des flux sur 8 h de pervaporation), de 1 675 g/(m<sup>2</sup>.h) à 25°C à 2 606 g/(m<sup>2</sup>.h) à 40°C (cf. Tableau IV.14).

Par ailleurs, la forme polymorphe produite est différente selon la température étudiée. La forme  $\alpha$  est préférentiellement formée à 25°C avec un faciès prismatique, tandis qu'à 40°C, la forme  $\beta$  est obtenue avec un faciès caractéristique en aiguilles très fines. Ces résultats sont confirmés par l'analyse DRX (cf. Figure IV.8) où le pic caractéristique de la forme  $\alpha$  est visible 18,6° (2 $\theta$ ) pour la température de 25°C (cf. Figure IV.5 (A)) et le pic caractéristique de la forme  $\beta$  visible à 10,2° (2 $\theta$ ) pour la température de 40°C (cf. Figure IV.8 (B)). La forme polymorphe obtenue est également confirmée par le suivi réalisé *in situ* dans le réacteur ainsi que les observations au microscope optique (cf. Tableau IV.14).

La température permet donc, pour cette fraction massique d'éthanol ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ ), de produire sélectivement une des deux formes polymorphes.



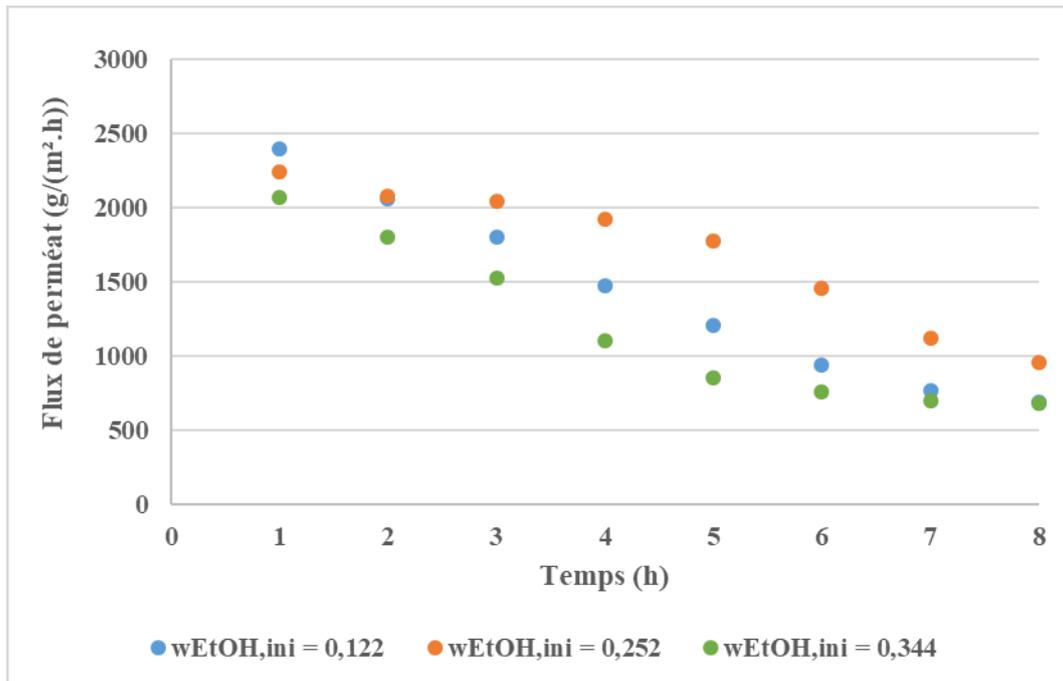
**Figure IV. 8.** Diagramme DRX pour (A)  $T = 25^{\circ}\text{C}$  et (B)  $T = 40^{\circ}\text{C}$  ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et  $P_{\text{perméat}} = 8 \text{ mbar}$ )

#### IV.4.5. Influence de la fraction massique en éthanol dans la solution

Trois fractions massiques d'éthanol dans le mélange initial eau/éthanol sont étudiées afin d'évaluer l'impact de ce paramètre sur le flux de perméat et la production de cristaux. Dans un premier temps, la température du réacteur est fixée à  $25^{\circ}\text{C}$ , le débit d'alimentation à  $135 \text{ L/h}$  et la pression de consigne du côté perméat à  $3 \text{ mbar}$ . Dans un second temps, cette étude est effectuée à une température fixée à  $40^{\circ}\text{C}$ , un débit d'alimentation de  $135 \text{ L/h}$  et une pression de consigne de  $8 \text{ mbar}$ .

##### IV.4.5.1. Influence de la fraction massique en éthanol : expériences réalisées à $25^{\circ}\text{C}$

La figure IV.9 montre l'évolution du flux de perméat au cours du temps pour différentes fractions massiques d'éthanol dans le mélange initial eau/éthanol. Il est important de mentionner que la même membrane est utilisée pour cette série d'expérience (M2) dans l'ordre d'utilisation suivant : la première expérience est réalisée pour la fraction massique d'éthanol  $0,252$  puis pour celle à  $0,344$  et enfin  $0,122$ .



**Figure IV. 9.** Évolution du flux de perméat en fonction du temps pour les différentes fractions massiques d'éthanol à  $T = 25^\circ\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 3 \text{ mbar}$

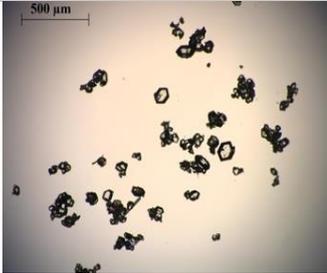
Quelle que soit la fraction massique initiale en éthanol, le flux total de perméat diminue continuellement au cours du temps. Après 1 h d'expérience, le flux passe de  $2\,395 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$  à  $2\,056 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$  pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  ; de  $2\,241 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$  à  $2\,079 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$  pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  ; de  $2\,070 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$  à  $1\,798 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$  pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,344$ . Cette diminution peut s'expliquer par l'établissement d'une couche polarisée d'acide L-glutamique dissous et d'éthanol ainsi que l'apparition des premiers cristaux dans le réacteur (observations réalisées grâce à la sonde vidéo 2 h après le début de l'expérience).

Le flux total de perméat pour la fraction massique  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  est légèrement supérieur à ceux obtenus avec une fractions massique initiale d'éthanol de  $0,344$  et de  $0,122$ . Le résultat attendu serait d'avoir un flux qui diminue lorsque la fraction massique en éthanol augmente, comme observé en pervaporation seule (cf. chapitre III section III.5.2) et avec une tendance qui suit celle obtenue 1 h après le début de l'expérience.

Le résultat obtenu à  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  est probablement dû au fait que la membrane a été utilisée en premier pour cette fraction massique initiale d'éthanol de  $0,252$  puis pour les fractions massique initiale d'éthanol de  $0,344$  et de  $0,122$ . Ce phénomène lié au nombre d'utilisation de la membrane, décrit dans la section IV.4.2, n'est pas un résultat attendu après seulement 3 utilisations.

Les flux de perméat moyens ainsi que les phases polymorphes produites sont répertoriés dans le tableau IV.15.

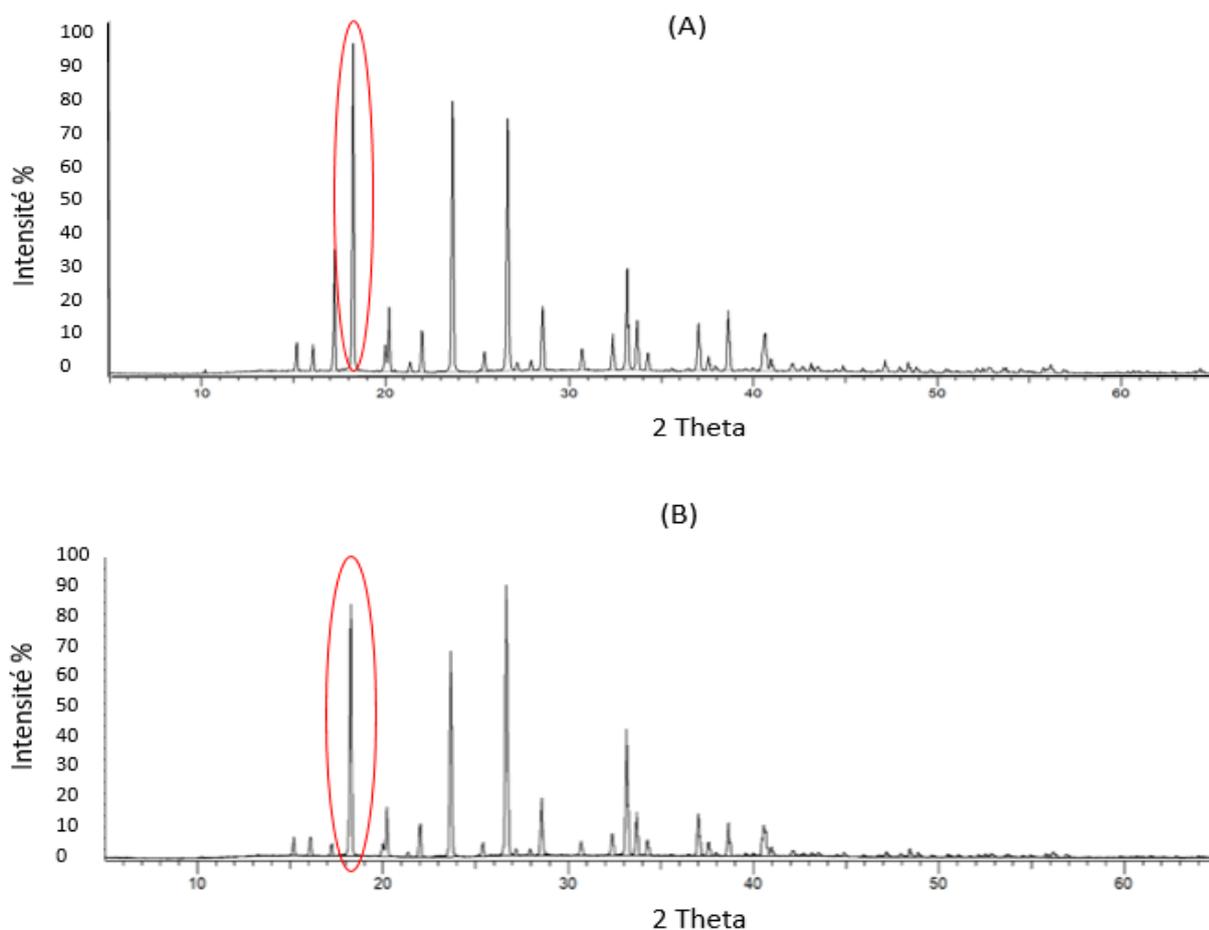
**Tableau IV. 15.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de la composition du mélange initial à 25°C

W <sub>EtOH,initiale</sub>	0,122	0,252	0,344
Membrane (n° utilisations)	M2 (3 <sup>ème</sup> utilisation)	M2 (1 <sup>ème</sup> utilisation)	M2 (2 <sup>ème</sup> utilisation)
Flux total moyen (g/(m <sup>2</sup> .h))	1 417	1 699	1 187
Image MO (grossissement x 5)*			Pas suffisamment de cristaux récupérés
Forme polymorphe obtenue	Majoritairement $\alpha$	Majoritairement $\alpha$	/

\*Les images de MO ont la même échelle : 500 µm.

Le flux total moyen de perméat le plus important est obtenu pour la fraction massique 0,252, soit 1 699 g/(m<sup>2</sup>.h), avec des flux d'eau et d'éthanol respectivement de 1 647 g/(m<sup>2</sup>.h) et 52 g/(m<sup>2</sup>.h).

Les cristaux obtenus pour les fractions massiques d'éthanol 0,122 et 0,252 correspondent à la forme  $\alpha$  ; ils présentent un faciès prismatique et sont de taille hétérogène. Ces résultats sont confirmés par l'analyse DRX (cf. Figure IV.10) où le pic caractéristique de la forme  $\alpha$  est visible à 18,6° (2  $\theta$ ), et par le suivi réalisé *in situ* dans le réacteur ainsi que les observations au microscope optique.

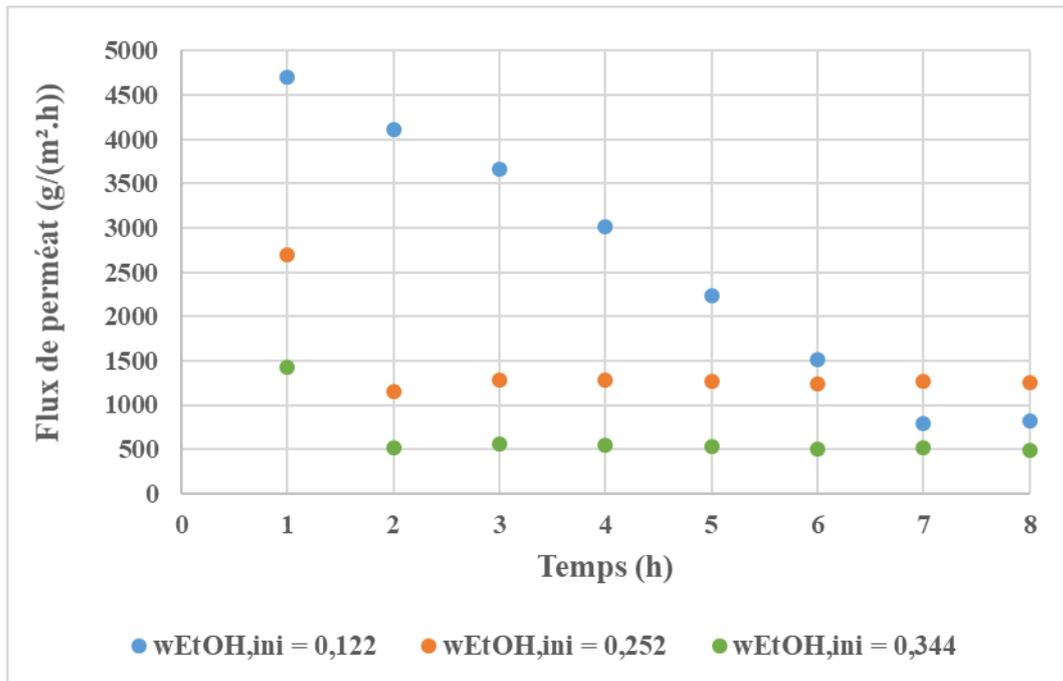


**Figure IV. 10.** Diagramme DRX pour (A)  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et (B)  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  à  $T = 25^{\circ}\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 3 \text{ mbar}$

#### IV.4.5.2. Influence de la fraction massique en éthanol : expériences réalisées à $40^{\circ}\text{C}$

De même que précédemment, les expériences ont été menées pour les trois fractions massiques d'éthanol 0,122 ; 0,252 et 0,344 à une température de  $40^{\circ}\text{C}$  et une pression de consigne de 8 mbar. La même membrane est utilisée pour cette série d'expérience (M2).

Les résultats obtenus montrent que le flux de perméat le plus important est obtenu pour la fraction massique  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ , avec, après 1 h d'expérience, un flux de  $4\,703 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$  (cf. Figure IV.11). Cela représente environ deux fois le flux de perméat initial pour la fraction massique initiale d'éthanol de 0,252 ( $J_{\text{tot}} = 2\,690 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$ ) et environ trois fois le flux initial pour la fraction massique de 0,344 ( $J_{\text{tot}} = 1\,420 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$ ).



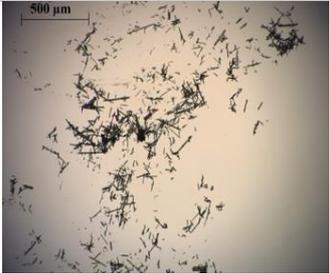
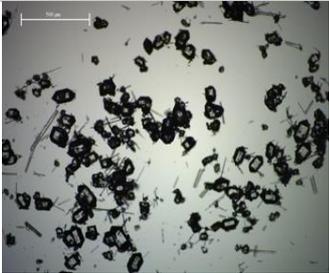
**Figure IV. 11.** Évolution des flux de perméat en fonction du temps pour les différentes fractions massiques d'éthanol à  $T = 40^{\circ}\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 8 \text{ mbar}$

Tout comme pour l'évolution des flux à  $25^{\circ}\text{C}$ , une diminution nette du flux de perméat, au cours du temps est observée à  $40^{\circ}\text{C}$  entre 1 h et 2 h d'expérience, en particulier pour les fractions massiques initiales 0,252 et 0,344 où les flux se stabilisent respectivement autour de  $1\,250 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$  et de  $500 \text{ g}/(\text{m}^2.\text{h})$ . Cette stabilisation du flux est souvent la conséquence de l'établissement d'une couche de polarisation à la surface de la membrane, ce phénomène est particulièrement bien détaillé pour les procédés d'ultrafiltration et d'osmose inverse (Sablani et al., 2001). En effet, l'adsorption ou l'accumulation de molécules présentes dans la solution sur la surface de la membrane peuvent se produire, entraînant une diminution du flux de perméat au cours de l'expérience (Giacobbo et al., 2018). Par ailleurs, ce phénomène de polarisation de concentration peut être concomitant avec l'apparition, après la première heure de pervaporation, des premiers cristaux, qui « bloqueraient » un peu plus le passage de l'eau jusqu'à une valeur limite.

En revanche, une diminution du flux plus importante est constatée pour la fraction massique 0,122. Dans ce cas, le flux de perméat initial est plus élevé, et les phénomènes de polarisation de concentration et/ou de colmatage sont moins rapides. Toutefois, après 8 h de pervaporation/cristallisation, les flux de perméat ont des valeurs similaires quel que soit la fraction massique d'éthanol.

Les flux de perméat moyens pour chacune des fractions massiques initiales d'éthanol étudiées ainsi que les phases polymorphes produites sont reportés dans le tableau IV.16.

**Tableau IV. 16.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de la composition du mélange initial à 40°C

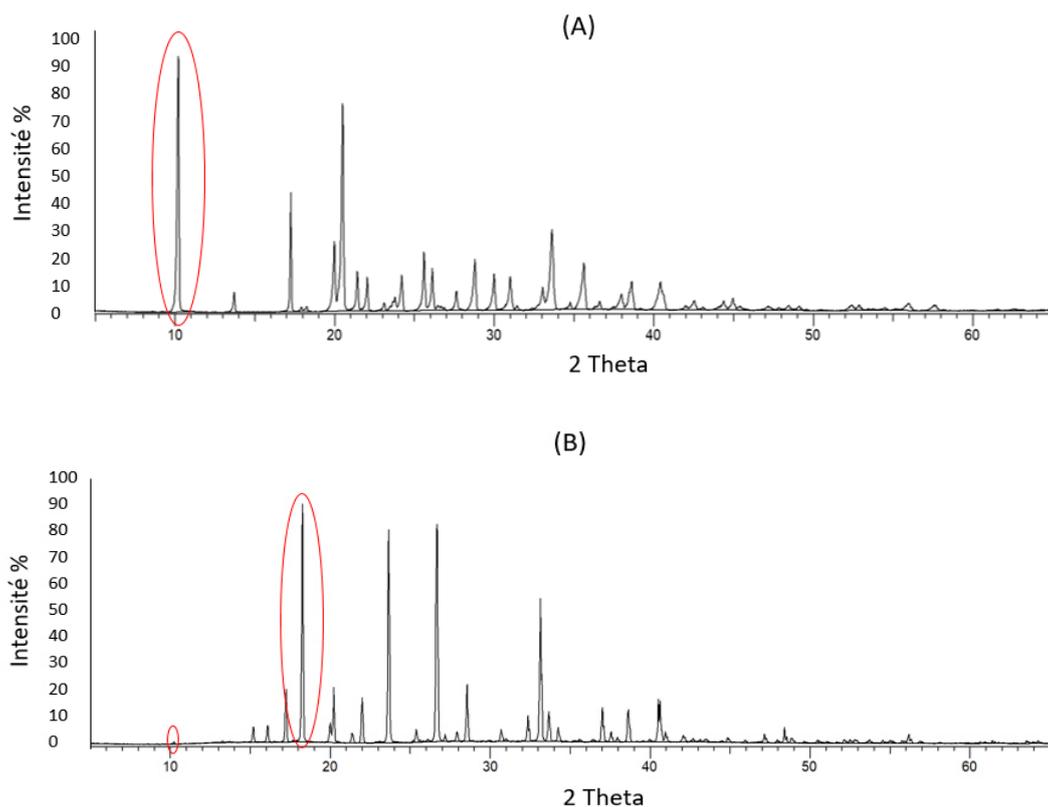
W <sub>EtOH,initiale</sub>	0,122	0,252	0,344
Membrane (n° utilisations)	M2 (5 <sup>ème</sup> utilisation)	M2 (9 <sup>ème</sup> utilisation)	M2 (10 <sup>ème</sup> utilisation)
Flux total moyen (g/(m <sup>2</sup> .h))	2 606	1 431	636
Image MO (grossissement x 5)*			
Forme polymorphe obtenue	Majoritairement β Aiguilles fines	Mélange α + β α : prismes β : aiguilles fines	Majoritairement β Aiguilles fine + bâtonnets

\*Les images de MO ont la même échelle : 500 μm.

Concernant les phases polymorphes produites, il est à noter que pour les fractions massiques initiales d'éthanol de 0,122 et de 0,344, la forme β est présente majoritairement avec des cristaux de taille assez hétérogène et un faciès en aiguille fine.

En revanche, pour une fraction massique initiale d'éthanol de 0,252 la forme α est prédominante avec des cristaux de forme prismatique.

Ces résultats sont confirmés par l'analyse DRX pour les deux premières expériences (cf. Figure IV.12) où le pic caractéristique de la forme β est visible à 10,2° (2 θ) et celui de la forme α à 18,6 θ. La quantité de cristaux produits pour la fraction massique de 0,344 étant très faible, l'analyse DRX n'a pas pu être effectuée pour cet échantillon. Ces résultats sont en accord avec les observations au microscope optique et le suivi réalisé *in situ* dans le réacteur.



**Figure IV. 12.** Digramme DRX pour (A)  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et (B)  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  à  $40^{\circ}\text{C}$

#### IV.4.6. Influence de l'ajout d'une semence de cristaux

L'ajout d'une semence de cristaux de la forme métastable  $\alpha$  est étudié. La forme  $\alpha$  est préférable dans l'industrie et son ajout comme semence doit permettre de produire préférentiellement cette forme polymorphe. La semence est ajoutée à la sursaturation ( $\beta^* = 1,4$ ), 1 h après le début de l'expérience. La quantité introduite correspond à 5% de la masse finale théorique attendue (cf. Tableau IV.4).

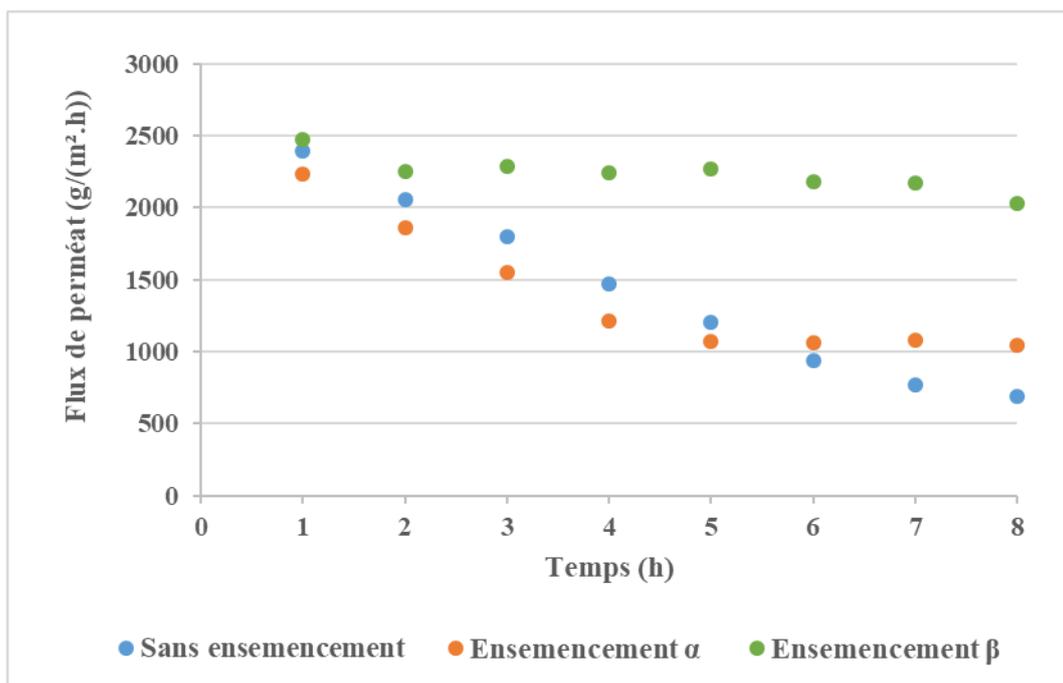
L'ensemencement permet dans une certaine mesure d'éviter la nucléation hétérogène en favorisant le dépôt de soluté par croissance sur les cristaux de semence plutôt que la production de nouveaux nuclei et notamment de nucléi hétérogènes. Par conséquent, l'ensemencement permet d'augmenter la taille des cristaux mais également d'accroître la maîtrise des polymorphes. Pour cela, la température du réacteur est, dans un premier temps, fixée à  $25^{\circ}\text{C}$ , le débit de circulation de l'alimentation à 135 L/h et la pression de consigne du côté perméat à 3 mbar. Dans un second temps, l'ensemencement est effectué à une température fixée à  $40^{\circ}\text{C}$ , pour un débit de circulation de l'alimentation de 135 L/h et une pression de consigne du côté perméat de 8 mbar.

De plus, un essai avec une semence de  $\beta$  est réalisé à  $25^{\circ}\text{C}$  pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ , ceci afin de confirmer que l'ajout de la semence est effectué au bon moment et de voir si le contrôle de la phase polymorphe peut être maîtrisé par l'ensemencement.

#### IV.4.6.1. Influence de l'ajout d'une semence de cristaux : expériences réalisées à $25^{\circ}\text{C}$

Dans un premier temps, l'influence de l'ajout d'une semence de cristaux de la forme  $\alpha$  et de la forme  $\beta$  est étudiée pour une fraction massique initiale d'éthanol de 0,122 ; les autres paramètres sont fixés à  $25^{\circ}\text{C}$ , le débit d'alimentation à 135 L/h et la pression de consigne du côté perméat à 3 mbar. Ces résultats sont comparés à ceux obtenus sans ensemencement. L'objectif est de voir s'il est possible de mieux contrôler le polymorphe produit lorsqu'il y a ensemencement par l'une ou l'autre phase.

Pour les expériences réalisées avec une semence de la forme  $\alpha$  ou de la forme  $\beta$ , la même membrane (M1) est utilisée. En revanche l'expérience réalisée sans ensemencement est effectuée avec une membrane différente (M2).



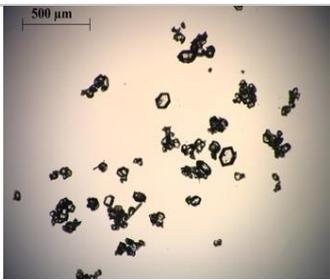
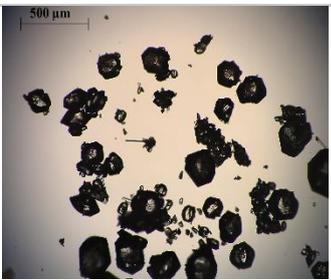
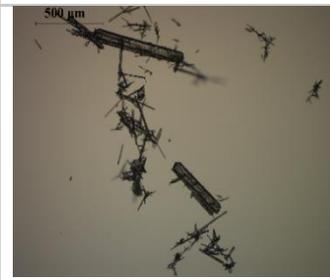
**Figure IV. 13.** Évolution des flux de perméat sans et avec ensemencement  $\alpha$  et  $\beta$  pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  à  $T = 25^{\circ}\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 3$  mbar

Ainsi, les flux sans ensemencement et avec une semence de  $\alpha$  sont très proches, alors qu'un flux supérieur et quasi constant est obtenu avec l'ensemencement par des cristaux de  $\beta$  (cf. Figure IV.13). Les deux expériences avec ensemencement, avec la membrane M1, sont réalisées dans l'ordre suivant : en premier celle avec l'ajout d'une semence de  $\beta$  puis celle avec

$\alpha$ . La solution estensemencée 1 h après le début de l'expérience. L'objectif de l'ensemencement est de favoriser le dépôt du soluté par croissance sur les cristaux de semence plutôt que la production de nouveaux nuclei permettant ainsi de limiter l'adsorption de l'acide L-glutamique à la surface de la membrane et donc son encrassement. Cette différence est visible entre l'expérience réalisée avec la semence de  $\beta$  et celle sans ensemencement. En revanche, cela n'est pas le cas de l'expérience avec l'ajout d'une semence de  $\alpha$  qui présente le flux de perméat le plus faible. Cette différence peut être expliquée par le vieillissement de la membrane, comme décrit dans la section IV.4.2, où le nombre d'utilisation de la membrane s'avère être un facteur important dans la diminution des flux de perméat.

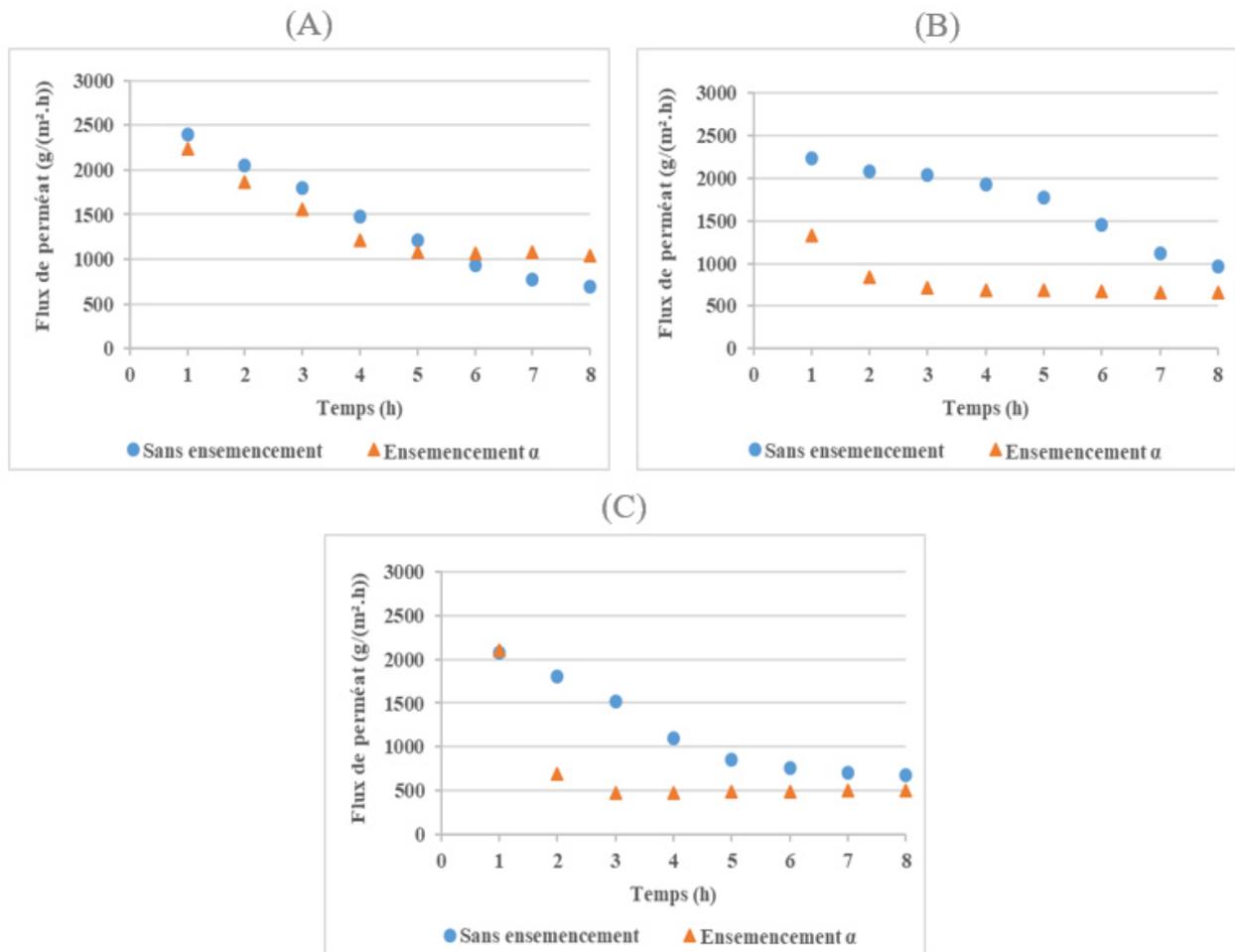
Concernant les phases polymorphes, l'ensemencement avec des cristaux de la forme  $\beta$  a permis d'obtenir majoritairement la forme  $\beta$  avec des cristaux de taille assez hétérogène ainsi qu'un faciès en aiguilles fines et en bâtonnets (cf. Tableau IV.17). L'ensemencement avec la forme  $\alpha$  a permis de conserver le polymorphe préférentiellement obtenu sans ensemencement dans les mêmes conditions tout en augmentant la taille des cristaux produits (comparaison des observations réalisées au microscope optique). Ces résultats sont confirmés par l'analyse DRX (cf. annexe B2.1).

**Tableau IV. 17.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation avec et sans ensemencement pour  $w_{EtOH,ini} = 0,122$  à 25°C

	$w_{EtOH,ini} = 0,122$		
	Sans ensemencement	Ensemencement $\alpha$	Ensemencement $\beta$
<b>Membrane (n° utilisation)</b>	M2 (3 <sup>ème</sup> utilisation)	M1 (5 <sup>ème</sup> utilisation)	M1 (4 <sup>ème</sup> utilisation)
<b>Flux total moyen (g/(m<sup>2</sup>.h))</b>	<b>1 417</b>	<b>1 390</b>	<b>2 241</b>
<b>Image MO (grossissement x 5)*</b>			
<b>Forme polymorphe obtenue</b>	Majoritairement $\alpha$	Majoritairement $\alpha$	Majoritairement $\beta$

\*Les images de MO ont la même échelle : 500  $\mu$ m

Dans un second temps, les flux de perméat obtenus à 25°C sans et avec ensemencement de cristaux de la forme métastable  $\alpha$  sont présentés sur la figure IV.14 pour les différentes fractions massiques d'éthanol dans le mélange initial eau/éthanol.



**Figure IV. 14.** Évolution des flux de perméat en fonction du temps (▲) avec ensemencement et (●) sans ensemencement à 25°C et  $P_{perméat} = 3$  mbar pour les fractions massiques d'éthanol (A)  $w_{EtOH,ini} = 0,122$  ; (B)  $w_{EtOH,ini} = 0,252$  et (C)  $w_{EtOH,ini} = 0,344$

Pour chaque fraction massique étudiée, le flux de perméat diminue suite à l'ajout de la semence. Cette diminution est toutefois plus marquée pour les fractions massiques initiales d'éthanol de 0,252 et 0,344. Pour  $w_{EtOH,ini} = 0,122$ , les flux de perméat avec et sans ensemencement sont très proches, alors que, comme pour les deux autres fractions massiques, une diminution du flux serait attendue.

Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que pour les fractions massiques  $w_{EtOH,ini} = 0,252$  et  $w_{EtOH,ini} = 0,344$ , la même membrane (M2) est utilisée pour les expériences avec et sans ensemencement. En revanche, pour  $w_{EtOH,ini} = 0,122$ , deux membranes différentes (M1 et M2)

ont été utilisées, ce qui pourrait expliquer la différence de flux observée avec les deux autres fractions massiques.

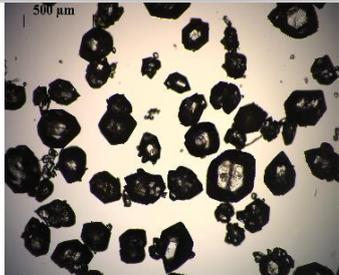
Les principaux résultats obtenus pour chacune des fractions massiques initiales d'éthanol avec et sans ensemencement sont répertoriés dans les tableaux IV.18, IV.19 et IV.20.

**Tableau IV. 18.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation avec et sans ensemencement pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  à  $25^\circ\text{C}$

	Sans ensemencement	Avec ensemencement
$w_{\text{EtOH,ini}}$	<b>0,122</b>	
Membrane (n° utilisation)	M2 (3 <sup>ème</sup> utilisation)	M1 (5 <sup>ème</sup> utilisation)
Flux total moyen (g/(m <sup>2</sup> .h))	1 417	1 390
Image MO (grossissement x 5)*		
Forme polymorphe obtenue	Majoritairement $\alpha$	

\*Les images de MO ont la même échelle : 500  $\mu\text{m}$ .

**Tableau IV. 19.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation avec et sans ensemencement pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  à  $25^\circ\text{C}$

	Sans ensemencement	Avec ensemencement
$w_{\text{EtOH,ini}}$	<b>0,252</b>	
Membrane (n° utilisation)	M2 (1 <sup>ème</sup> utilisation)	M2 (6 <sup>ème</sup> utilisation)
Flux total moyen (g/(m <sup>2</sup> .h))	1 699	781
Image MO (grossissement x 5)*		
Forme polymorphe obtenue	Majoritairement $\alpha$	

\*Les images de MO ont la même échelle : 500  $\mu\text{m}$ .

**Tableau IV. 20.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation avec et sans ensemencement pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,344$  à 25°C

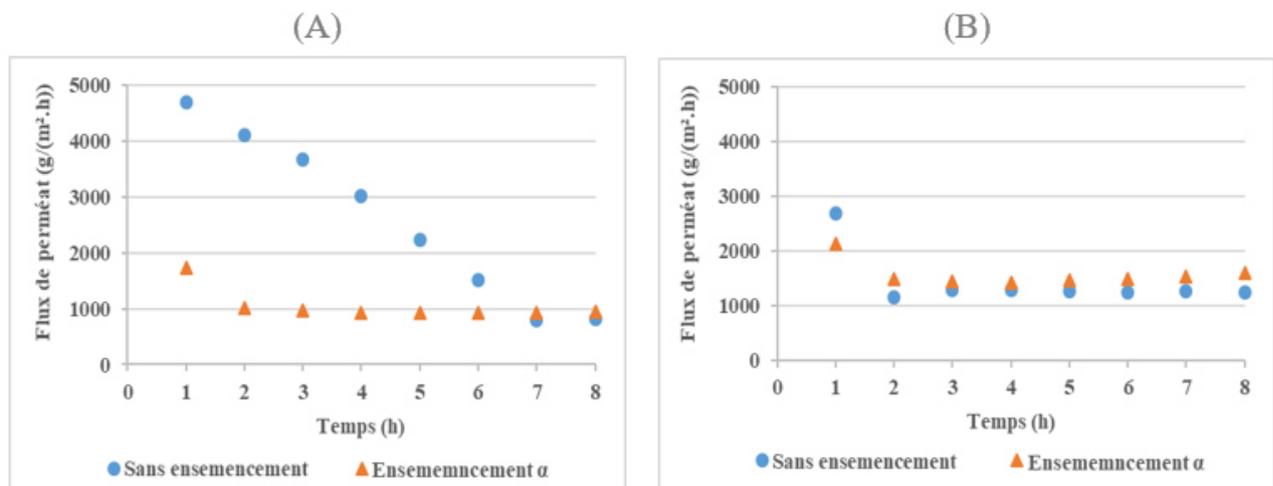
	Sans ensemencement	Avec ensemencement
$w_{\text{EtOH,ini}}$	<b>0,344</b>	
<b>Membrane (n° utilisation)</b>	M2 (2 <sup>ème</sup> utilisation)	M2 (7 <sup>ème</sup> utilisation)
<b>Flux total moyen (g/(m<sup>2</sup>.h))</b>	1 187	715
<b>Image MO (grossissement x 5)*</b>	Pas suffisamment de cristaux	
<b>Forme polymorphe obtenue</b>	/	Majoritairement $\alpha$

\*Les images de MO ont la même échelle : 500  $\mu\text{m}$ .

Comme le montrent les tableaux IV.18, IV.19 et IV.20, la phase métastable  $\alpha$  est majoritairement présente à 25°C pour chacune des compositions étudiées avec et sans ensemencement. À même échelle, une nette augmentation de la taille des cristaux est constatée après ensemencement (cf. Tableaux IV.18, IV.19 et IV.20). Par ailleurs, pour les expériences réalisées avec ensemencement, des traces de cristaux de la forme stable  $\beta$  sont détectées grâce au suivi *in situ* dans le réacteur et quelques cristaux ont pu être observés par MO. Ces résultats sont confirmés par analyse DRX (cf. annexe B2.1 et B2.2).

#### IV.4.6.2. Influence de l'ajout d'une semence de cristaux : expériences réalisées à 40°C

De même que précédemment, les expériences ont été menées pour deux fractions massiques d'éthanol (0,122 et 0,252) à une température de 40°C avec l'ajout d'une semence de  $\alpha$ . Les flux de perméat en fonction de temps sont présentés sur la figure IV.15.

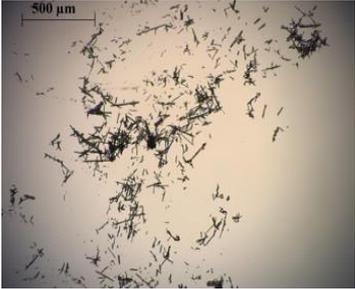
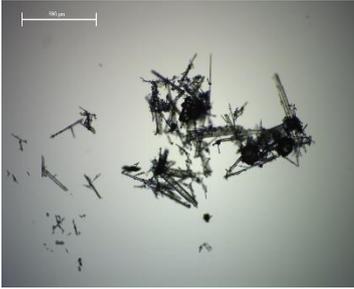


**Figure IV. 15.** Évolution des flux de perméat en fonction du temps (▲) avec ensemencement et (●) sans ensemencement à 40°C et  $P_{\text{perméat}} = 8 \text{ mbar}$  pour les fractions massiques d'éthanol (A)  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et (B)  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$

Les résultats obtenus pour une fraction massique initiale  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  montrent que le flux de perméat est fortement influencé par l'ajout d'une semence. Sans ensemencement, le flux diminue progressivement, d'une valeur initiale de 4 703 g/(m².h), à un flux constant autour de 800 g/(m².h) après 7 h de pervaporation. L'ajout d'une semence de cristaux après 1 h de pervaporation a eu pour effet une diminution brusque du flux qui était initialement de 1 734 g/(m².h) jusqu'à 1 005 g/(m².h), avant de se stabiliser à environ 900 g/(m².h).

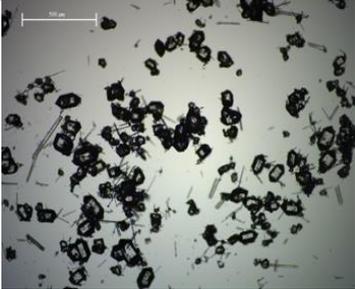
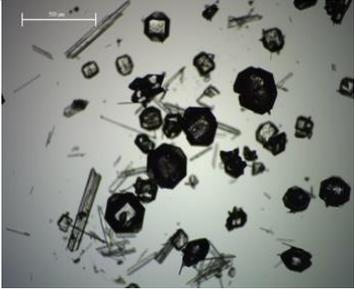
Cet effet n'est pas observé pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  où, au contraire, le flux de perméat est légèrement plus élevé pour l'expérience avec ensemencement. Une légère diminution du flux est observée après la deuxième heure, puis les flux se stabilisent autour de 1 200 g/(m².h) sans ensemencement et 1 500 g/(m².h) lorsqu'il y a ensemencement. Cette stabilisation du flux de perméat est souvent la conséquence de l'établissement d'une couche de polarisation à la surface de la membrane. Pour conclure, l'ajout d'une semence n'a pas eu l'effet escompté dans le sens où cela n'a pas permis d'augmenter le flux de perméat et/ou de réduire la polarisation de concentration et le colmatage en surface puisque des flux plus faibles que les expériences réalisées sans ensemencement sont obtenus (en particulier pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ ). De plus, l'effet du vieillissement de la membrane impacte significativement les flux de perméat rendant les résultats difficiles à comparer.

**Tableau IV. 21.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de l'ajout d'une semence de  $\alpha$ ,  $w_{EtOH,ini} = 0,122$  à  $40^{\circ}C$

	Sans ensemencement	Avec ensemencement
$w_{EtOH,ini}$	<b>0,122</b>	
Membrane (n° utilisation)	M2 (5 <sup>ème</sup> utilisation)	M2 (11 <sup>ème</sup> utilisation)
Flux total moyen (g/(m <sup>2</sup> .h))	2 606	1 045
Image MO (grossissement x 5)**		
Forme polymorphe obtenue	Majoritairement $\beta$	Mélange $\alpha$ et $\beta$

\*Les images de MO ont la même échelle : 500µm

**Tableau IV. 22.** Résumé des principaux résultats obtenus lors de la cristallisation de l'acide L-glutamique par pervaporation en fonction de l'ajout d'une semence de  $\alpha$  pour  $w_{EtOH,ini} = 0,252$  à  $40^{\circ}C$

	Sans ensemencement	Avec ensemencement
$w_{EtOH,ini}$	<b>0,252</b>	
Membrane (n° utilisation)	M2 (9 <sup>ème</sup> utilisation)	M2 (11 <sup>ème</sup> utilisation)
Flux total moyen (g/(m <sup>2</sup> .h))	1 431	1 573
Image MO (grossissement x 5)*		
Forme polymorphe obtenue	Mélange $\alpha$ et $\beta$	Mélange $\alpha$ et $\beta$

\*Les images de MO ont la même échelle : 500 µm

Comme le montrent les tableaux IV.21 et IV.22, pour les expériences réalisées à  $w_{EtOH,ini} = 0,122$ , l'ensemencement avec des cristaux de  $\alpha$  n'a pas permis de produire la forme

$\alpha$  à 40°C mais d'avoir un mélange des deux formes polymorphes. Dans ce cas, il aurait été préférable d'ensemencer avec des cristaux de  $\beta$  pour améliorer la quantité de cristaux produits, car la forme stable  $\beta$  correspond au polymorphe préférentiellement obtenu dans ces conditions. Concernant l'essai avec une fraction massique  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ , sans ensemencement, une présence importante de cristaux de la forme métastable  $\alpha$  est observée. L'ajout d'une semence du polymorphe  $\alpha$  en début d'expérience devrait favoriser préférentiellement la formation de cette phase. Cependant, comme le montrent les images réalisées par MO (cf. Tableaux IV.21 et IV.22) ainsi que les analyses DRX, de plus gros cristaux des deux formes polymorphes sont obtenus (cf. DRX en annexe B2.3 et B2.4).

En résumé de cette partie, l'ajout d'une semence de cristaux de la forme  $\alpha$ , pour les expériences réalisées à 25 et à 40°C avait pour objectif d'éviter la nucléation hétérogène, augmenter la taille des cristaux et accroître la maîtrise des polymorphes.

À 25°C, l'ajout de la semence de  $\alpha$  a permis, dans une certaine mesure, d'augmenter la taille des cristaux qui, initialement, étaient de la forme  $\alpha$  pour les fractions massiques  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ .

Une seule expérience avec l'ajout d'une semence de  $\beta$  a été réalisée pour la fraction massique d'éthanol  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  à 25°C, cette expérience a conduit à la formation de la phase stable  $\beta$  alors qu'initialement, pour cette fraction massique et à cette température, la forme  $\alpha$  est préférentiellement obtenue.

Enfin, à 40°C, la semence de  $\alpha$  a permis de conserver la forme métastable initialement obtenue et d'augmenter la taille des cristaux pour la fraction massique 0,252. En revanche, pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$ , il n'a pas été possible d'obtenir la forme  $\alpha$ .

## IV.5. Discussion

La discussion des résultats présentés précédemment porte successivement sur la variation du flux de perméat, l'adsorption d'acide L-glutamique à la surface des membranes (i.e. le colmatage de la membrane), l'influence des paramètres opératoires sur la masse de cristaux produits et sur les formes polymorphes obtenues.

### IV.5.1. Variation du flux de perméat

Lors de la première utilisation d'une membrane HybSi<sup>®</sup> pour une expérience de pervaporation/cristallisation, le flux de perméat reste constant pendant 8 h, avec seulement une légère diminution au cours du temps, sauf dans le cas de la membrane M2 (cf. Figure IV.13).

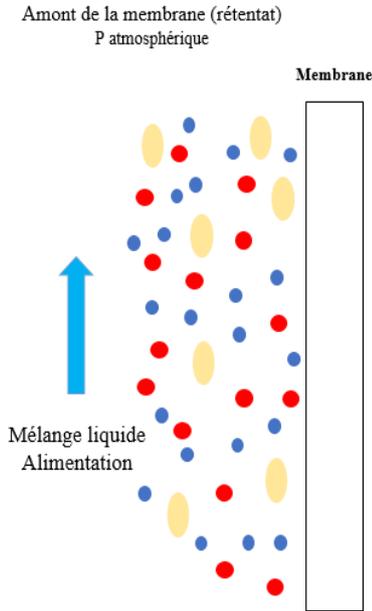
Une diminution plus importante du flux au cours de temps est observée après la première utilisation. Un comportement similaire a été décrit dans la littérature pour la déshydratation de solvants organiques par pervaporation (Mah et al., 2014; van Veen et al., 2011) mais pas de manière aussi importante et difficilement comparable puisque, dans notre cas, la pervaporation est associée à la cristallisation.

Les résultats expérimentaux décrits dans le chapitre III, sur la pervaporation de mélanges eau/éthanol, n'ont pas montré de variation significative du flux après 5 h, quelle que soit la fraction massique étudiée. Ceci indique que l'éthanol n'est pas à l'origine de cette importante diminution du flux au cours du temps. Ainsi, la présence de l'acide L-glutamique dans la solution influence directement le flux de perméat.

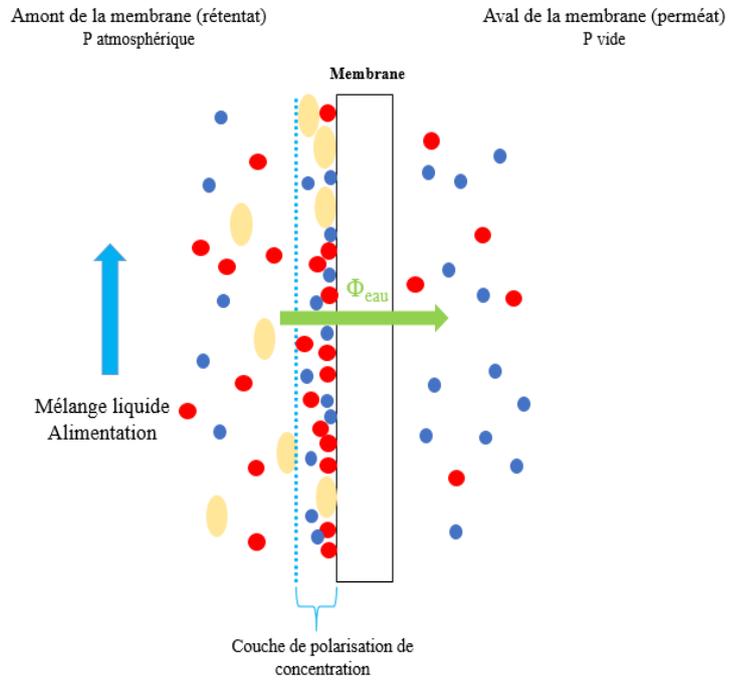
Une explication possible est que l'adsorption d'acide L-glutamique et la formation de cristaux à la surface de la membrane ralentissent progressivement le transport de l'eau à travers la membrane, comme représenté sur la figure IV.16.

Plusieurs phénomènes peuvent expliquer la diminution du flux de perméat :

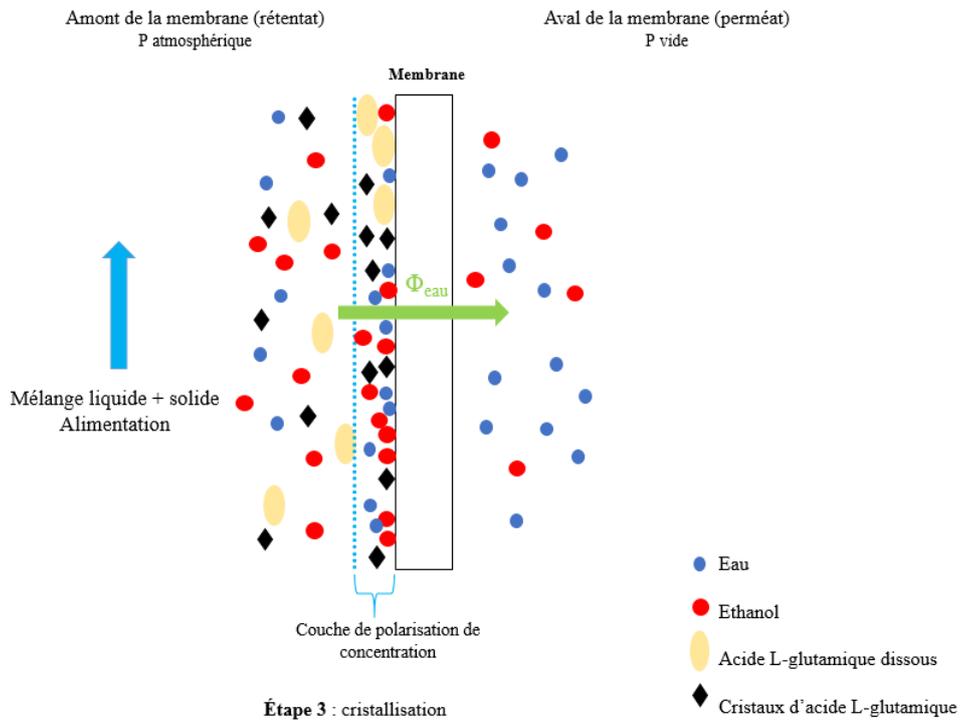
- (i) la diffusion préférentielle des molécules d'eau à travers la membrane hydrophile contribue à créer une couche de molécules d'éthanol et d'acide L-glutamique polarisée et concentrée à la surface de la membrane. Cette couche condensée de molécules, accumulée à la surface de la membrane, provoque, dans une certaine mesure, « un blocage » et réduit considérablement la disponibilité de la surface effective de la membrane. La formation de cette couche limite permettrait d'expliquer l'obtention d'un flux de perméat stable après 1 h ou 2 h, pour certaines conditions expérimentales.
- (ii) l'écoulement tangentiel ne permet pas de fournir une force de cisaillement suffisante pour "balayer" les molécules qui sont accumulées en une fine couche à la surface de la membrane, et ce, même si le régime d'écoulement est turbulent ;
- (iii) parallèlement, la formation des cristaux au voisinage et à la surface de la membrane, puisque c'est le lieu où la sursaturation est la plus élevée, contribue davantage à la diminution du flux au cours du temps par l'ajout d'un phénomène de colmatage de surface. Ce phénomène est d'autant plus plausible car lors de l'évaporation de l'eau à travers de la membrane, un refroidissement local à la surface est obtenu, conduisant ainsi à une cristallisation au voisinage de la membrane plus rapide.



Étape 1 : mise en contact de la solution avec la membrane



Étape 2 : mise sous vide



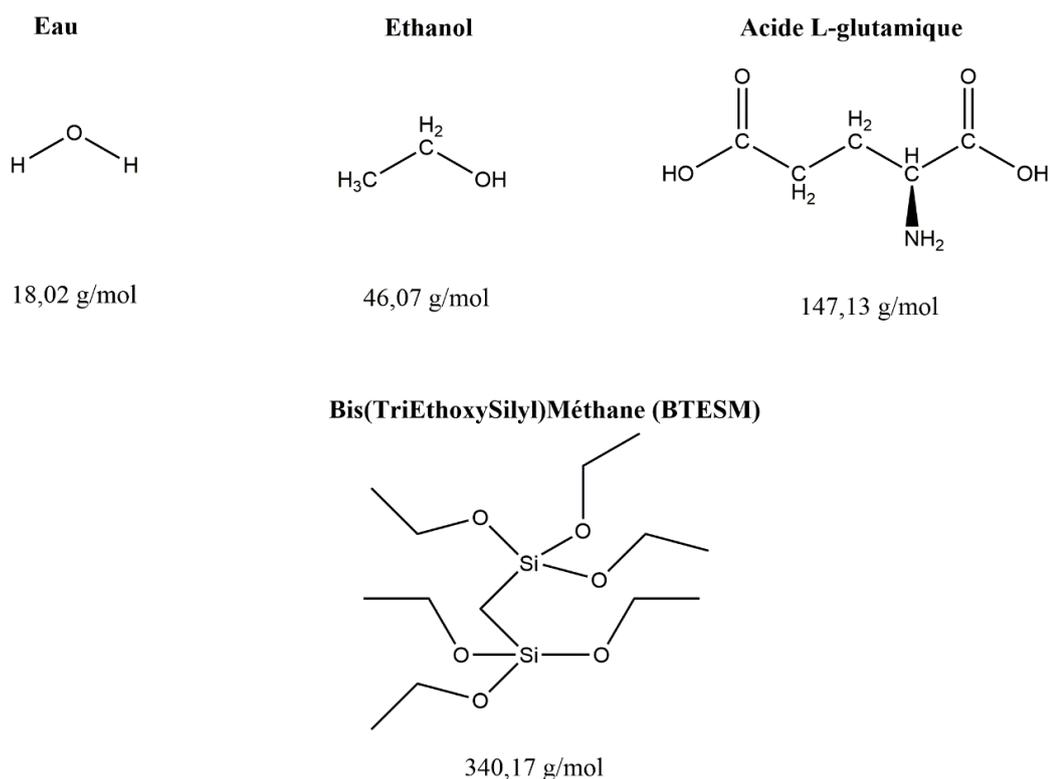
**Figure IV. 16.** Illustration du processus de pervaporation couplé à la cristallisation avec polarisation de la concentration

Lorsque ces phénomènes sont irréversibles, la régénération de la membrane n'est pas suffisante pour restaurer le flux initial et les performances de la membrane diminuent avec le nombre d'utilisation.

#### IV.5.2 Adsorption de l'acide L-glutamique à la surface des membranes HybSi®

Comme mentionné dans la section IV.4.6, une diminution du flux de perméat est observée au cours des expériences mais également après plusieurs utilisations des membranes HybSi®. L'adsorption d'acide L-glutamique à la surface de la membrane pourrait être une explication à ce phénomène de colmatage de surface.

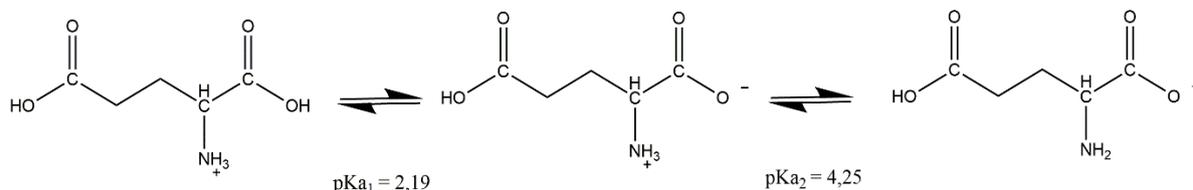
La figure IV.17 montre la structure chimique de l'eau, de l'éthanol, de l'acide L-glutamique et du BTESM (précurseur de la membrane HybSi®).



**Figure IV. 17.** Structure chimique de l'eau, l'éthanol, l'acide L-glutamique et du BTESM (précurseur de la membrane HybSi®)

L'acide L-glutamique est présent en solution sous différentes formes (cf. Figure IV.18). Pour un pH inférieur à 2,19, l'acide L-glutamique est cationique avec une charge positive sur l'atome

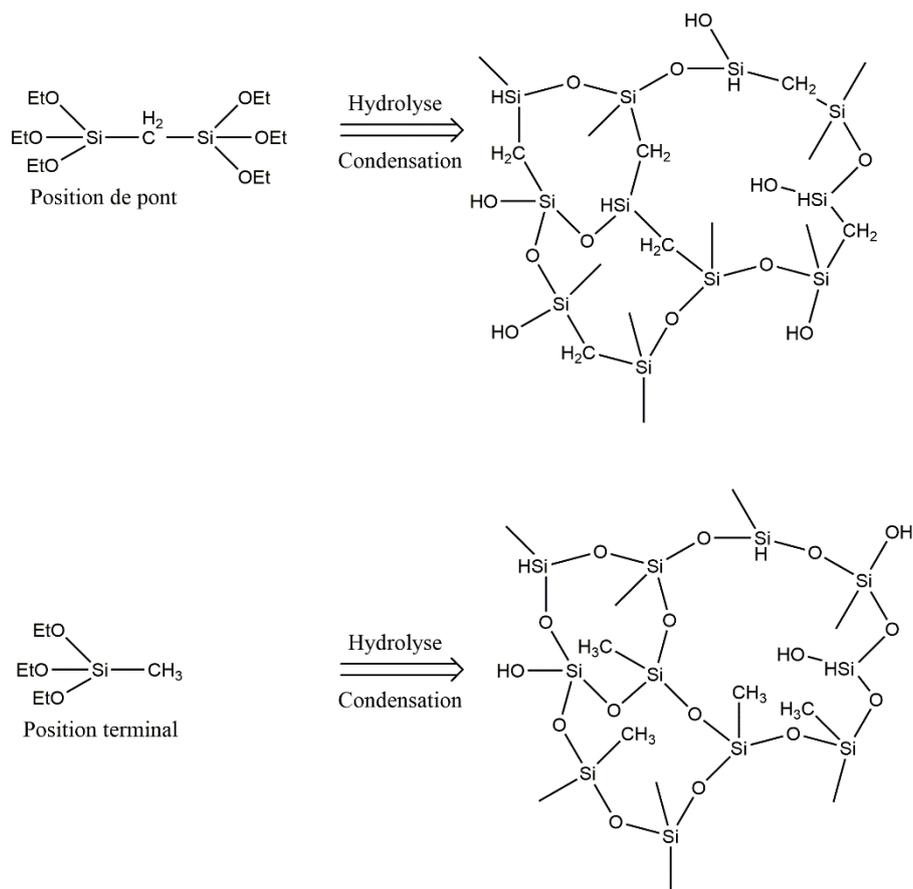
d'azote. Pour un pH supérieur à 4,25, il est présent sous sa forme anionique avec une charge négative sur le groupement carboxyle. Enfin, pour un pH compris entre 2,19 et 4,25, l'acide L-glutamique est sous forme zwitterionique avec une charge positive sur l'atome d'azote et une charge négative sur le groupement carboxyle. Des mesures de pH de solutions d'acide L-glutamique dans les mélanges eau/éthanol étudiés ont été effectuées pour déterminer la forme



présente en solution. Comme le pH mesuré est autour de 3,5, l'acide L-glutamique est présent sous sa forme zwitterionique. Cette forme favorise des interactions de type ionique ou hydrogène.

**Figure IV. 18.** Structures chimiques des formes de l'acide L-glutamique obtenues pour différents pH

Par ailleurs, le BTESM, dont la structure chimique est représentée sur la figure IV.17, est un précurseur appartenant à la famille des organoalkoxysilanes. Selon les différentes positions des groupes organiques ( $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}_3$ ) dans les réseaux d'organosilice, le BTESM peut être divisé en deux catégories : (1) en position de pont ( $\text{Si-CH}_2\text{-Si}$ ) et (2) en position terminale ( $\text{Si-CH}_3$ ) (Zhang et al., 2021). Ces deux catégories sont présentées sur la figure IV.19. Les groupes organiques de type pont peuvent être considérés comme des "espaceurs" entre les atomes de Si qui font partie de la structure des réseaux d'organosilice. Si les groupes organiques sont placés en position terminale ( $\text{Si-CH}_3$ ), ils n'agissent pas comme des espaceurs entre les atomes de Si adjacents et remplissent facilement les pores créés par la structure de la silice (cf. Figure IV.19) (Dral and ten Elshof, 2018).



**Figure IV. 19.** Schéma des précurseurs organoalkoxysilanes de type pont et terminal et de leurs réseaux organosiliciés dérivés (Zhang et al., 2021)

Dans les deux cas, il y a des groupements  $-\text{OH}$  libres à la surface de la membrane, responsables de sa nature hydrophile. Ces derniers sont capables d'interagir avec les molécules d'acide L-glutamique et former des liaisons hydrogènes avec les groupements  $-\text{COOH}$ . Ce phénomène a été décrit précédemment pour la déshydratation d'un système couplant réaction-estérification de l'acrylate d'éthyle à partir de l'acide acrylique grâce à des membranes en PVA (Truong et al., 2013). L'étude de stabilité de ces membranes a été réalisée en comparant les résultats obtenus avec une membrane neuve et une membrane vieillie artificiellement. Les analyses effectuées, par spectroscopie infrarouge de la couche active de membrane, ont montré un changement après un mois de pervaporation en continue. Les groupements  $-\text{OH}$  ont diminué tandis qu'une présence importante du groupement  $\text{C}=\text{O}$  a été détectée. Cela est probablement dû à une réaction entre le groupement  $-\text{OH}$  de la membrane avec l'acide acrylique (Truong et al., 2013).

De ce fait, l'adsorption des molécules d'acide L-glutamique sur la membrane peut conduire à une diminution conséquente du flux de perméat au cours de l'expérience. De plus, les molécules

dissoutes d'acide L-glutamique peuvent favoriser la formation de nucléi hétérogènes à la surface de la membrane, car la solution est localement très sursaturée. Ces nucléi pourraient ensuite s'étaler contribuant ainsi à diminuer davantage le flux à travers la membrane. Cette adsorption peut conduire à une diminution des performances de la membrane après un certain nombre d'utilisation, voir même à la dégradation de la fine couche sélective des membranes HybSi® (après une douzaine d'utilisation pour la membrane M2, les flux et facteurs de séparation ont été divisés par 2).

#### IV.5.3. Influence des paramètres opératoires sur la phase polymorphe obtenue

Les tableaux IV.23 et IV.24 présentent un récapitulatif des formes polymorphes obtenues pour les fractions massiques en éthanol dans le mélange initial de 0,122 et 0,252.

**Tableau IV. 23.** Récapitulatif des formes polymorphes obtenues pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$

Paramètres opératoires	Polymorphes obtenus	
Pression de perméat (mbar)	3	Majoritairement la forme $\alpha$
	8	Majoritairement la forme $\alpha$
Température (°C)	25	Majoritairement la forme $\alpha$
	40	Majoritairement la forme $\beta$
Ensemencement à 25°C	sans	Majoritairement la forme $\alpha$
	$\alpha$	Majoritairement la forme $\alpha$
	$\beta$	Majoritairement la forme $\beta$
Ensemencement à 40°C	sans	Majoritairement la forme $\beta$
	$\alpha$	Mélange $\alpha$ et $\beta$ mais majoritairement $\beta$

**Tableau IV. 24.** Récapitulatif des formes polymorphes obtenues pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ 

Paramètres opératoires	Polymorphes obtenus	
Ensemencement à 25°C	sans	Majoritairement la forme $\alpha$
	$\alpha$	Majoritairement la forme $\alpha$
Ensemencement à 40°C	sans	Mélange $\alpha$ et $\beta$ mais majoritairement $\alpha$
	$\alpha$	Mélange $\alpha$ et $\beta$ mais majoritairement $\alpha$

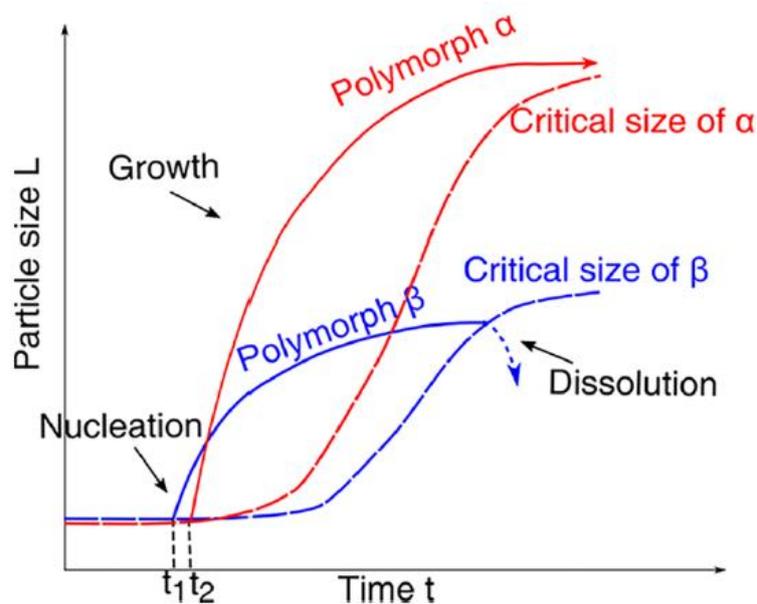
La température a une influence significative sur l'apparition de la forme polymorphe  $\alpha$  ou  $\beta$  notamment pour la fraction massique 0,122.

En effet, à 25°C, la forme métastable  $\alpha$  est majoritairement présente tandis qu'à 40°C, le polymorphe majoritairement obtenu est la forme stable  $\beta$ . En revanche, l'augmentation de la pression de 3 à 8 mbar ne modifie pas la forme polymorphique obtenue, qui est la forme métastable  $\alpha$  pour cette même fraction massique (cf. tableau IV.23).

Toutefois, pour la fraction massique initiale d'éthanol  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ , c'est un mélange des deux formes polymorphes  $\alpha$  et  $\beta$  qui est obtenu avec majoritairement la forme  $\alpha$  à 25 et à 40°C (cf. DRX en annexe C2.2 et C2.4 et tableau IV.24).

Ces observations sont en accord avec les résultats de la littérature (Schöll et al., 2006; Tahri et al., 2016). En effet, l'un des paramètres clés dans la cristallisation des polymorphes de l'acide L-glutamique semble être la température. Selon les travaux de Tahri et al. (2019) à basse température ( $\approx 5^\circ\text{C}$ ) et à faible sursaturation, la nucléation et la croissance du polymorphe  $\alpha$  étant beaucoup plus rapides, une cristallisation préférentielle de cette forme est observée. Ce comportement suit la règle des phases d'Ostwald. À haute température ( $\geq 40^\circ\text{C}$ ) et à faible sursaturation, le taux de nucléation de la forme  $\alpha$  est lent et le taux de croissance de la forme  $\beta$  est plus important, ce qui peut justifier la prédominance de la forme  $\beta$  (Tahri et al., 2016). Dans notre cas, des cristaux de la forme métastable  $\alpha$  se sont formés spontanément à 25°C pour les fractions massique  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  et à 40°C pour  $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ . L'ajout de l'antisolvant dans le mélange initial décale donc sensiblement le domaine de nucléation de la forme métastable  $\alpha$ . C'est pourquoi à haute température et à fraction massique d'éthanol plus grande ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$ ), la forme  $\alpha$  est observée.

Tahri et al. (2019) proposent une explication cinétique de la règle des phases d'Ostwald, basée sur un mécanisme de mûrissement original se produisant entre les différents clusters de polymorphes (Tahri et al., 2019). Selon les auteurs, dans les premiers stades de la cristallisation, à l'échelle nanométrique, les deux polymorphes nucléent en même temps. Cependant, en raison de la croissance rapide des clusters de la phase métastable qui consomment la sursaturation, les clusters à croissance lente du polymorphe stable se retrouvent sous-saturés et se dissolvent. Ce comportement est illustré par la figure IV.20. Par conséquent, dans les cas où la différence des cinétiques de croissances entre les polymorphes est élevée alors que leurs concentrations à l'équilibre sont proches, l'effet Gibbs-Thomson peut favoriser la cristallisation du polymorphe métastable au détriment du polymorphe stable, conduisant ainsi à l'observation macroscopique de la règle des phases d'Ostwald.



**Figure IV. 20.** Illustration de la compétition entre les formes  $\alpha$  et  $\beta$  de l'acide L-glutamique (Tahri et al., 2019)

Parmi les nombreux paramètres impliqués dans la cristallisation des polymorphes, le mécanisme de mûrissement suggéré qui se produit entre les polymorphes semble jouer un rôle important. La prise en compte du mécanisme de mûrissement entre les polymorphes pourrait être utile pour leur criblage ou pour le contrôle de la phase polymorphe obtenue dans les procédés industriels.

## IV.6. Conclusion

Ce chapitre décrit le procédé de pervaporation appliqué à la cristallisation de l'acide L-glutamique. Les objectifs sont de déterminer les paramètres expérimentaux permettant de mieux contrôler les propriétés finales du produit à cristalliser (taille des cristaux et forme polymorphe) et d'identifier les paramètres limitant du procédé.

Les membranes hydrophiles hybrides HybSi<sup>®</sup> permettent d'obtenir un flux d'eau suffisant pour générer la cristallisation. Cependant la surface effective de la membrane est très petite, les temps de manipulation sont par conséquent longs et les rendements de cristallisation restent faibles.

La température s'avère être le paramètre ayant le plus d'effets sur la sélectivité de la membrane ainsi que sur la sélectivité des phases polymorphes produites.

Par ailleurs, une diminution importante du flux de perméat en fonction de temps est obtenue pour des conditions expérimentales où le flux initial est élevé. Une stabilisation du flux après 1 h ou 2 h de pervaporation est en revanche observée, pour des valeurs initiales de flux plus faibles. Le flux de perméat diminue également avec le nombre d'utilisation de la membrane, la régénération ne permettant pas de retrouver la valeur initiale du flux. L'obtention d'un flux stabilisé après 1 h ou 2 h de pervaporation/cristallisation peut s'expliquer par la formation d'une couche limite à la surface de la membrane. Ce résultat est la conséquence de deux principaux phénomènes : la polarisation de concentration des molécules d'éthanol et d'acide L-glutamique + l'adsorption des molécules d'acide L-glutamique dissoutes associées à un colmatage de la membrane par leur cristallisation à sa surface (sursaturation localement très élevée).

Ces deux phénomènes, colmatage et polarisation de concentration, contribuent après plusieurs utilisations, à diminuer les performances de la membrane et par conséquent du procédé.

En conclusion, les résultats obtenus ont permis de démontrer la faisabilité du procédé de pervaporation appliqué à la cristallisation. L'obtention préférentielle d'une forme polymorphe est réalisée par un choix approprié de la température et de la fraction massique en éthanol dans le mélange initial eau/éthanol.

Il a été constaté que le polymorphe formé n'est pas directement dépendant du flux de perméat récupéré mais dépend davantage des conditions opératoires et particulièrement de la fraction massique d'éthanol initiale et de la température.

## Conclusion générale et perspectives

La cristallisation est l'un des procédés de production, purification et séparation le plus couramment mis en œuvre dans les industries chimique et pharmaceutique. Un grand nombre de produits d'usage quotidien comme les additifs, les produits pharmaceutiques, les produits chimiques fins, les pigments... sont commercialisés sous forme cristalline. Afin d'obtenir un produit de haute qualité, il est important de contrôler les propriétés d'usage du produit telles que la morphologie du cristal (forme, taille moyenne, distribution de taille), la structure (polymorphisme) et la pureté. Ces différentes propriétés ont une influence considérable sur l'utilisation finale du produit cristallisé.

Ainsi, le polymorphisme du cristal joue un rôle primordial, notamment dans l'industrie pharmaceutique car les différentes formes polymorphes d'une même substance présentent des caractéristiques physico-chimiques différentes, et chaque forme polymorphe peut être considérée comme un produit spécifique, différent des autres.

Bien que la cristallisation ait un rôle majeur pour de nombreuses applications industrielles, les procédés mis en œuvre présentent certaines limitations qui affectent à la fois la qualité des produits et l'efficacité du procédé. Celles-ci peuvent être associées à un contrôle local limité de la sursaturation, à un mélange imparfait, et à une distribution non homogène sur le volume de la solution des points d'élimination du solvant ou d'ajout d'antisolvant. Afin d'obtenir le faciès et la taille de cristaux désirés, il est donc nécessaire d'assurer un contrôle précis des conditions expérimentales pour maîtriser la force motrice induisant la cristallisation : la sursaturation.

Dans une optique d'intensification, par des procédés plus performants, fonctionnant en continu ou semi-continu et facilement extrapolables, de nouveaux concepts de cristallisation, basés sur l'utilisation de technologies membranaires, sont proposés.

Un certain nombre d'avantages rendent cette méthodologie intéressante : des cinétiques de nucléation et de croissance bien contrôlées, une cristallisation rapide et un temps d'induction réduit, une surface d'échange, correspondant à la surface de la membrane, favorisant la nucléation hétérogène, un contrôle fin du niveau de sursaturation et une sélectivité des formes polymorphes (Drioli et al., 2012).

Dans le cadre de cette étude, la pervaporation membranaire a été choisie comme procédé innovant pour la cristallisation. Dans le domaine pharmaceutique, la pervaporation est principalement utilisée pour la déshydratation d'effluents, la récupération de solvants et

l'élimination d'eau. En ce qui concerne la cristallisation, cette technique reste relativement peu étudiée malgré les potentialités industrielles d'un procédé intensifié. Elle offre plusieurs avantages comme un contrôle fin du transfert de matière, par l'évaporation sélective du bon solvant, fournissant ainsi la sursaturation nécessaire à la cristallisation. Les objectifs de cette thèse sont de valider la faisabilité du procédé de pervaporation membranaire pour la production de cristaux d'acide L-glutamique, choisi comme composé modèle, de vérifier la possibilité du contrôle de la phase polymorphe produite et d'identifier les phénomènes limitants les performances du procédé.

La première partie de ce travail de thèse a porté sur l'étude de la solubilité des deux formes polymorphes  $\alpha$  et  $\beta$  de l'acide L-glutamique. Cette étude a été réalisée dans différents mélanges eau/éthanol pour des températures comprises entre 283 K et 343 K et la solubilité a été mesurée par une méthode gravimétrique. Les résultats ont montré que la solubilité de la forme stable  $\beta$  est inférieure à celle de la forme métastable  $\alpha$  quel que soit le milieu étudié (eau ou mélanges eau/éthanol). Il a également été mis en évidence que la solubilité des deux formes diminue avec l'augmentation de la fraction massique en antisolvant et augmente avec l'élévation de la température. Ces données de solubilité ont également été modélisées par l'équation CNIBS/Redlich. Trois paramètres liés aux interactions binaires et ternaires entre les trois espèces (soluté, antisolvant et solvant) ont été déterminés par une analyse des moindres carrés pour chaque système solvant binaire. Ce modèle a donné une concordance satisfaisante pour un mélange binaire avec des paramètres optimisés. Enfin, les résultats de solubilité obtenus dans cette partie donnent des valeurs de référence pour l'étude de la cristallisation par le procédé de pervaporation dans la gamme de fractions massiques en éthanol du mélange initial  $w_{\text{EtOH}} = 0,122, 0,252, 0,344$  et  $0,441$ .

La deuxième partie de cette thèse a porté sur la détermination des performances des membranes commerciales sélectionnées pour la séparation de mélanges eau/éthanol : une membrane organique (PDMS), de géométrie plane, et une membrane hybride (HybSi<sup>®</sup>), de géométrie tubulaire. Pour se faire, un pilote de pervaporation à l'échelle laboratoire a été mis en place. Un protocole opératoire a été développé et validé. Les résultats obtenus et présentés au chapitre III ont permis de prendre en main et de maîtriser le procédé de pervaporation et surtout de comprendre l'influence des propriétés des membranes et des conditions opératoires sur le flux de perméat et le facteur de séparation. Ces résultats ont également permis d'obtenir des valeurs de référence pour vérifier par la suite le bon état du matériau membranaire après cristallisation et lavage. Les résultats expérimentaux obtenus dans cette partie ont suggéré que les membranes

HybSi<sup>®</sup> sont plus adaptées pour l'application visée de cristallisation ; les qualités de séparation, notamment en termes de facteur de séparation, sont supérieures à celles de la membrane PDMS (facteur de séparation eau/éthanol de 0,19 pour les membranes PDMS et 3,48 pour les membranes HybSi<sup>®</sup> pour  $w_{\text{EtOH}} = 0,122$ ). Les résultats obtenus avec la membrane HybSi<sup>®</sup> sont en accord avec la littérature sur la gamme étudiée de compositions de solution d'alimentation. Par ailleurs, la pervaporation permet d'appauvrir le rétentat en eau et devrait donc induire la cristallisation.

Enfin, la dernière partie de ce travail de thèse décrit les résultats obtenus en pervaporation appliquée à la cristallisation de l'acide L-glutamique. Les objectifs sont de déterminer les paramètres expérimentaux permettant de contrôler les propriétés finales du produit à cristalliser (taille des cristaux et forme polymorphe) et d'identifier les paramètres limitant le procédé. Les membranes HybSi<sup>®</sup> ont permis d'obtenir un flux d'eau suffisant pour générer la cristallisation. Cependant, la surface effective de la membrane est très petite (47 cm<sup>2</sup>), les temps de manipulation sont par conséquent longs (8 h). Par ailleurs, une diminution importante du flux de perméat en fonction de temps est obtenue pour des conditions expérimentales où le flux initial est élevé (par exemple à 40°C et  $w_{\text{EtOH}} = 0,122$  où le flux initial passe de 4 703 g/(m<sup>2</sup>.h) à 821 g/(m<sup>2</sup>.h). Une stabilisation du flux après 1 h ou 2 h de pervaporation est en revanche observée, pour des valeurs initiales de flux plus faibles. Le flux de perméat diminue également avec le nombre d'utilisations de la membrane, sa régénération ne permettant pas de retrouver sa valeur initiale comme l'ont montré les expériences réalisées à la première utilisation de la membrane et après 7 utilisations. En effet, les flux initiaux (1<sup>ère</sup> heure de pervaporation) passaient de 2 181 g/(m<sup>2</sup>.h) et 1 100 g/(m<sup>2</sup>.h) entre la 1<sup>ère</sup> et la 7<sup>ème</sup> utilisation. Ces flux se stabilisent ensuite autour de 2 000 g/(m<sup>2</sup>.h) et 600 g/(m<sup>2</sup>.h) après 8 h. Ainsi, le flux est divisé par 3 après 7 utilisations. La stabilisation du flux après 1 h ou 2 h de pervaporation/cristallisation peut s'expliquer par la formation d'une couche de polarisation à la surface de la membrane générée par les molécules d'éthanol et d'acide L-glutamique dissoutes. Ce phénomène de polarisation est probablement associé à du colmatage à la surface de la membrane (sursaturation localement très élevée et température plus basse en raison de la vaporisation de l'eau). Ces deux phénomènes contribuent à diminuer le flux d'eau dans le perméat. D'un point de vue production, leur effet sur la masse de cristaux produites, et donc sur le rendement de cristallisation, sera très probablement significatif. En effet, la masse de cristaux produite dépend de la sursaturation générée et celle-ci est directement fonction du flux de solvant traversant la membrane.

Concernant le polymorphisme, les deux polymorphes ont pu être obtenus préférentiellement suivant les conditions expérimentales testées. Il a été constaté que le polymorphe formé n'est pas directement dépendant du flux de perméat récupéré mais dépend davantage des conditions opératoires et particulièrement de la fraction massique d'éthanol initiale et de la température.

En conclusion, les résultats obtenus ont démontré la faisabilité du procédé de pervaporation appliqué à la cristallisation. L'obtention préférentielle d'une forme polymorphe est réalisée par un choix approprié des conditions opératoires. Toutefois, des phénomènes de polarisation de concentration et de colmatage apparaissent et sont responsables de la diminution des performances du procédé.

## **Perspectives**

Le développement d'un procédé de cristallisation continu et intensifié constitue un grand enjeu industriel. La cristallisation par procédé membranaire, ici par pervaporation, s'inscrit dans cette axe et propose le développement d'une technologie de rupture et les résultats obtenus ouvrent des perspectives importantes.

Cette étude a validé la faisabilité de ce procédé pour la cristallisation de l'acide L-glutamique dans des mélanges eau/éthanol de différentes compositions. Cependant, les résultats obtenus ont montré que le choix des conditions opératoires, notamment hydrodynamiques, ainsi que la compréhension fondamentale des interactions physico-chimiques entre la membrane, le soluté et de la couche limite de polarisation, sont cruciales pour améliorer les performances du procédé.

Ainsi, il serait intéressant de réaliser une étude approfondie sur les potentielles interactions entre les membranes et les produits d'intérêt à cristalliser. En effet, les baisses de flux de perméat et le vieillissement rapide des membranes HybSi<sup>®</sup> après leur utilisation pour une application en cristallisation suggèrent l'adsorption d'acide L-glutamique à la surface de la membrane ainsi que le colmatage par des cristaux. L'observation de l'état de la surface d'une membrane utilisée et d'une membrane neuve, par microscopie électronique à balayage et/ou spectroscopie infrarouge (Truong et al., 2013) pourrait être envisagée. De même, une caractérisation poussée de la surface du matériau avant et après différents temps d'utilisation permettrait de quantifier la modification des propriétés de surface de la membrane en fonction du temps (réorientation des groupements en surface, rugosité de la surface, ...).

D'autre part, l'augmentation du débit d'alimentation (et du taux de cisaillement à la surface de la membrane) pourrait permettre de créer des conditions hydrodynamiques favorables pour limiter les phénomènes de polarisation de concentration et de colmatage. D'autres alternatives pourraient être envisagées comme une amélioration du protocole de lavage.

Les expériences réalisées ont également mis en lumière la durée importante (8 h) de fonctionnement pour obtenir un résultat quantifiable. Aussi, il serait intéressant d'étudier dans quelle mesure l'augmentation de la surface effective de la membrane permettrait de diminuer dans un premier temps cette durée d'expérience. En effet, des flux de perméat plus importants induiraient des temps d'induction plus courts et par conséquent une cristallisation plus rapide. Quel effet cela aurait-il sur la phase polymorphe cristallisée et sur son faciès ?

Dans un second temps, lorsque le procédé sera plus développé, il faudra certainement faire un compromis entre le coût d'investissement du procédé et le coût opératoire : un grand nombre de membrane pèsera probablement sur le coût d'investissement et son entretien pèsera également sur le coût opératoire. La question sera de savoir où se situe l'équilibre entre durée d'expérience (coût énergétique) et surface de membrane importante (durée d'expérience plus courte) tout en maintenant des propriétés d'usages conformes au cahier des charges initiales ? Les conditions d'ajout d'une semence (temps, quantité...) doivent par ailleurs être affinées. Certaines expériences réalisées n'ont pas permis d'isoler la phase polymorphe ensemencée.

La validation du procédé pour d'autres composés est également à prévoir et notamment avec des composés présentant une solubilité plus élevée. D'une part, les masses de cristaux produites devraient être supérieures ; d'autre part, cela permettrait surtout de travailler avec des taux de sursaturation plus importants. Ceci peut engendrer une croissance plus rapide de l'une des faces du cristal.

Enfin, la viabilité du procédé à l'échelle industrielle passera par la caractérisation des propriétés d'usage du solide formé mais également par une comparaison des performances avec la technologie de référence. Toutefois, la difficulté de cette tâche réside dans la détermination de données et conditions expérimentales comparables entre les deux technologies.



## Références bibliographiques

Acree, W.E. (1992). Mathematical representation of thermodynamic properties Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing model. *Thermochimica Acta* 198, 71–79.

Agarwal, P., and Berglund, K.A. (2003). In Situ Monitoring of Calcium Carbonate Polymorphs during Batch Crystallization in the Presence of Polymeric Additives Using Raman Spectroscopy. *Crystal Growth & Design* 3, 941–946.

Agirre, I., Güemez, M.B., van Veen, H.M., Motelica, A., Vente, J.F., and Arias, P.L. (2011). Acetalization reaction of ethanol with butyraldehyde coupled with pervaporation. Semi-batch pervaporation studies and resistance of HybSi® membranes to catalyst impacts. *Journal of Membrane Science* 371, 179–188.

Akberov, R.R., Fazlyev, A.R., Klinov, A.V., Malygin, A.V., Farakhov, M.I., Maryakhina, V.A., and Kirichenko, S.M. (2014). Dehydration of diethylene glycol by pervaporation using HybSi ceramic membranes. *Theor Found Chem Eng* 48, 650–655.

Al-Amoudi, A.S. (2010). Factors affecting natural organic matter (NOM) and scaling fouling in NF membranes: A review. *Desalination* 259, 1–10.

Alatalo, H., Hatakka, H., Kohonen, J., Reinikainen, S., and Louhi-kultanen, M. (2009). Process control and monitoring of reactive crystallization of L-glutamic acid. *AIChE J. NA-NA*.

Alharbi, W.N., Saeed, W.S., Alwarthan, A.A., Badjah-Hadj-Ahmed, A.Y., and Aouak, T. (2021). Extraction of Organic Volatile Pollutants in Over-Saturated Water by Pervaporation Technique Using a Poly (Dimethylsiloxane)-Based Sealer as a Membrane. *Water* 13, 1049.

Aptel, P., Challard, N., Cuny, J., and Neel, J. (1976). Application of the pervaporation process to separate azeotropic mixtures. *Journal of Membrane Science* 1, 271–287.

Azoury, R., Garside, J., and Robertson, W.G. (1986). Crystallization processes using reverse osmosis. *Journal of Crystal Growth* 79, 654–657.

Baker, R.W. (2004). *Membrane technology and applications* (Chichester ; New York: J. Wiley).

Baker, J.S., Judd, S.J., and Parsons, S.A. (1997). Antiscale magnetic pretreatment of reverse osmosis feedwater. *Desalination* 110, 151–165.

Baker, R.W., Wijmans, J.G., and Huang, Y. (2010). Permeability, permeance and selectivity: A preferred way of reporting pervaporation performance data. *Journal of Membrane Science* 348, 346–352.

Basile, A., Figoli, A., and Khayet, M.S. (2015). *Pervaporation, vapour permeation and membrane distillation: principles and applications* (Amsterdam: WP, Woodhead Publ./Elsevier).

Bauer, M. (2004). *Cristallisation et polymorphisme - Description du phénomène*. *Techniques de l'ingénieur* 15.

Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., and Morris, J. (2001). *Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism*. 8.

Beckmann, W. (2000). Seeding the Desired Polymorph: Background, Possibilities, Limitations, and Case Studies. *Org. Process Res. Dev.* 4, 372–383.

Bernstein, J. (2002). *Polymorphism in molecular crystals* (OxfordClarendon Press ; New York: Oxford University Press).

Binning, R., Lee, R., Jennings, J., and Martin, E. (1961). Separation of Liquid Mixtures by Permeation. *Ind. Eng. Chem.* 53, 45–50.

Böddeker, K.W., Gatfield, I.L., Jähnig, J., and Schorm, C. (1997). Pervaporation at the vapor pressure limit: Vanillin. *Journal of Membrane Science* 137, 155–158.

Boistelle, R., and Astier, J.P. (1988). Crystallization mechanisms in solution. *Journal of Crystal Growth* 90, 14–30.

Borjigin, T., Sun, F., Zhang, J., Cai, K., Ren, H., and Zhu, G. (2012). A microporous metal–organic framework with high stability for GC separation of alcohols from water. *Chemical Communications* 48, 7613–7615.

Brittain, H.G., Arora, K.K., Boerrigter, S.X.M., Byrn, S.R., Cains, P.W., Florence, A.J., and Grant, D.J.R. (2009). *Polymorphism in pharmaceutical solids* (New York: Informa Healthcare).

Brun, J.-P. (1989). *Procédés de séparation par membranes: transport, techniques membranaires, applications* (Paris: Masson).

del Campo, G., Berregi, I., Caracena, R., and Santos, J.I. (2006). Quantitative analysis of malic and citric acids in fruit juices using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Analytica Chimica Acta* 556, 462–468.

del Campo, G., Zuriarrain, J., Zuriarrain, A., and Berregi, I. (2016). Quantitative determination of carboxylic acids, amino acids, carbohydrates, ethanol and hydroxymethylfurfural in honey by <sup>1</sup>H NMR. *Food Chemistry* 196, 1031–1039.

Castel, C., Favre, E., Rode, S., Roizard, D., Carretier, E., Arnal-Hérault, C., Clément, R., and Jonquières, A. (2020). Pervaporation - Des matériaux membranaires aux procédés et à leurs applications industrielles : Principales caractéristiques de la pervaporation. *Techniques de l'ingénieur*.

Castricum, H.L., Kreiter, R., van Veen, H.M., Blank, D.H.A., Vente, J.F., and ten Elshof, J.E. (2008). High-performance hybrid pervaporation membranes with superior hydrothermal and acid stability. *Journal of Membrane Science* 324, 111–118.

Castricum, H.L., Paradis, G.G., Mittelmeijer-Hazeleger, M.C., Kreiter, R., Vente, J.F., and Elshof, J.E. ten (2011). Tailoring the Separation Behavior of Hybrid Organosilica Membranes by Adjusting the Structure of the Organic Bridging Group. *Advanced Functional Materials* 21, 2319–2329.

Castro-Muñoz, R. (2019). Pervaporation: The emerging technique for extracting aroma compounds from food systems. *Journal of Food Engineering* 253, 27–39.

Chabanon, E., Mangin, D., and Charcosset, C. (2016). Membranes and crystallization processes: State of the art and prospects. *Journal of Membrane Science* 509, 57–67.

Chang, K.-S., Chung, Y.-C., Yang, T.-H., Lue, S.J., Tung, K.-L., and Lin, Y.-F. (2012). Free volume and alcohol transport properties of PDMS membranes: Insights of nano-structure and interfacial affinity from molecular modeling. *Journal of Membrane Science* 417–418, 119–130.

Chapman, P.D., Oliveira, T., Livingston, A.G., and Li, K. (2008). Membranes for the dehydration of solvents by pervaporation. *Journal of Membrane Science* 318, 5–37.

Charcosset, C. (2006). Membrane processes in biotechnology: An overview. *Biotechnology Advances* 24, 482–492.

Charcosset, C. (2009). A review of membrane processes and renewable energies for desalination. *Desalination* 245, 214–231.

Charcosset, C., Kieffer, R., Mangin, D., and Puel, F. (2010). Coupling between Membrane Processes and Crystallization Operations. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 49, 5489–5495.

Chen, Q., Wang, Y., Wu, X., and Wang, J. (2008). Solubility of 11 $\beta$ -Hydroxypregna-1,4,16-triene-3,20-dione in Different Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data* 53, 1414–1416.

Cheng, X., Pan, F., Wang, M., Li, W., Song, Y., Liu, G., Yang, H., Gao, B., Wu, H., and Jiang, Z. (2017). Hybrid membranes for pervaporation separations. *Journal of Membrane Science* 541, 329–346.

Chovau, S., Dobrak, A., Figoli, A., Galiano, F., S.Simone, Drioli, E., Sikdar, S.K., and Van der Bruggen, B. (2010). Pervaporation performance of unfilled and filled PDMS membranes and novel SBS membranes for the removal of toluene from diluted aqueous solutions. *Chemical Engineering Journal* 159, 37–46.

Chovau, S., Gaykawad, S., Straathof, A.J.J., and Van der Bruggen, B. (2011). Influence of fermentation by-products on the purification of ethanol from water using pervaporation. *Bioresource Technology* 102, 1669–1674.

Clément, R., and Jonquière, A. (2001). Pervaporation. *Techniques de l'ingénieur*.

Conidi, C., Cassano, A., Caiazzo, F., and Drioli, E. (2017). Separation and purification of phenolic compounds from pomegranate juice by ultrafiltration and nanofiltration membranes. *Journal of Food Engineering* 195, 1–13.

Cornel, J., Lindenberg, C., and Mazzotti, M. (2009). Experimental Characterization and Population Balance Modeling of the Polymorph Transformation of l-Glutamic Acid. *Crystal Growth & Design* 9, 243–252.

Cubillas, P., and Anderson, M.W. (2010). Synthesis Mechanism: Crystal Growth and Nucleation. In *Zeolites and Catalysis*, (Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA), pp. 1–55.

Cuellar, M.C., Herreilers, S.N., Straathof, A.J.J., Heijnen, J.J., and van der Wielen, L.A.M. (2009). Limits of Operation for the Integration of Water Removal by Membranes and Crystallization of L-Phenylalanine. *Ind. Eng. Chem. Res.* *48*, 1566–1573.

Curcio, E., Criscuoli, A., and Drioli, E. (2001). Membrane Crystallizers. *Ind. Eng. Chem. Res.* *40*, 2679–2684.

Di Profio, G., Curcio, E., and Drioli, E. (2005). Trypsin crystallization by membrane-based techniques. *Journal of Structural Biology* *150*, 41–49.

Di Profio, G., Tucci, S., Curcio, E., and Drioli, E. (2007a). Controlling Polymorphism with Membrane-Based Crystallizers: Application to Form I and II of Paracetamol. *Chemistry of Materials* *19*, 2386–2388.

Di Profio, G., Tucci, S., Curcio, E., and Drioli, E. (2007b). Selective Glycine Polymorph Crystallization by Using Microporous Membranes. *Crystal Growth & Design* *7*, 526–530.

Di Profio, G., Curcio, E., Ferraro, S., Stabile, C., and Drioli, E. (2009a). Effect of Supersaturation Control and Heterogeneous Nucleation on Porous Membrane Surfaces in the Crystallization of L-Glutamic Acid Polymorphs. *Crystal Growth & Design* *9*, 2179–2186.

Di Profio, G., Stabile, C., Caridi, A., Curcio, E., and Drioli, E. (2009b). Antisolvent membrane crystallization of pharmaceutical compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences* *98*, 4902–4913.

Di Profio, G., Grosso, V., Caridi, A., Caliandro, R., Guagliardi, A., Chita, G., Curcio, E., and Drioli, E. (2011). Direct production of carbamazepine–saccharin cocrystals from water/ethanol solvent mixtures by membrane-based crystallization technology. *CrystEngComm* *13*, 5670.

Di Profio, G., Reijonen, M.T., Caliandro, R., Guagliardi, A., Curcio, E., and Drioli, E. (2013). Insights into the polymorphism of glycine: membrane crystallization in an electric field. *Physical Chemistry Chemical Physics* *15*, 9271.

Dral, A.P., and ten Elshof, J.E. (2018). Organic groups influencing microporosity in organosilicas. *Microporous and Mesoporous Materials* 267, 267–273.

Drioli, E. (1987). Membrane Development for Seawater Desalination. *Desalination* 63, 57–69.

Drioli, E., Curcio, E., Criscuoli, A., and Profio, G.D. (2004). Integrated system for recovery of CaCO<sub>3</sub>, NaCl and MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O from nanofiltration retentate. *Journal of Membrane Science* 239, 27–38.

Drioli, E., Di Profio, G., and Curcio, E. (2012). Progress in membrane crystallization. *Current Opinion in Chemical Engineering* 1, 178–182.

Drioli, E., Di Profio, G., and Curcio, E. (2015). Membrane-assisted crystallization technology (London ; Hackensack, NJ: World Scientific).

Edwie, F., and Chung, T.-S. (2013). Development of simultaneous membrane distillation–crystallization (SMDCC) technology for treatment of saturated brine. *Chemical Engineering Science* 98, 160–172.

El Bazi, W. (2011). Cristallisation discontinue et semi-continue de la glycine: Etude de l'influence d'un anti-solvant. 163.

Fadeev, A.G., Selinskaya, Ya.A., Kelley, S.S., Meagher, M.M., Litvinova, E.G., Khotimsky, V.S., and Volkov, V.V. (2001). Extraction of butanol from aqueous solutions by pervaporation through poly(1-trimethylsilyl-1-propyne). *Journal of Membrane Science* 186, 205–217.

Farber, L. (1935). Applications of Pervaporation. *Science* 82, 158–158.

Favre, E. (2003). Temperature polarization in pervaporation. *Desalination* 154, 129–138.

Favre, E., Nguyen, Q.T., and Bruneau, S. (1996). Extraction of 1-butanol from aqueous solutions by pervaporation. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 65, 221–228.

Feng, X., and Huang, R.Y.M. (1997). Liquid Separation by Membrane Pervaporation: A Review. *Ind. Eng. Chem. Res.* 36, 1048–1066.

Figoli, A., Santoro, S., Galiano, F., and Basile, A. (2015). Pervaporation membranes: preparation, characterization, and application. In *Pervaporation, Vapour Permeation and*

Membrane Distillation, A. Basile, A. Figoli, and M. Khayet, eds. (Oxford: Woodhead Publishing), pp. 19–63.

Flanders, C.L., Tuan, V.A., Noble, R.D., and Falconer, J.L. (2000). Separation of C6 isomers by vapor permeation and pervaporation through ZSM-5 membranes. *Journal of Membrane Science* 176, 43–53.

Gagnière, E., Mangin, D., Puel, F., Rivoire, A., Monnier, O., Garcia, E., and Klein, J.P. (2009). Formation of co-crystals: Kinetic and thermodynamic aspects. *Journal of Crystal Growth* 311, 2689–2695.

García, V., Pongrácz, E., Phillips, P.S., and Keiski, R.L. (2013). From waste treatment to resource efficiency in the chemical industry: recovery of organic solvents from waters containing electrolytes by pervaporation. *Journal of Cleaner Production* 39, 146–153.

Garcia Villaluenga, J.P., and Tabe-Mohammadi, A. (2000). A review on the separation of benzene/cyclohexane mixtures by pervaporation processes. *Journal of Membrane Science* 169, 159–174.

Garside, J. (1985). Industrial crystallization from solution. *Chemical Engineering Science* 40, 3–26.

Garti, N., and Zour, H. (1997). The effect of surfactants on the crystallization and polymorphic transformation of glutamic acid. *Journal of Crystal Growth* 172, 486–498.

Giacobbo, A., Moura Bernardes, A., Filipe Rosa, M.J., and De Pinho, M.N. (2018). Concentration Polarization in Ultrafiltration/Nanofiltration for the Recovery of Polyphenols from Winery Wastewaters. *Membranes* 8, 46.

Greenstein, G.R. (2006). *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals* (Whitehouse Station, N.J: Merck).

Gryta, M. (2001). Membrane distillation of NaCl solution containing natural organic matter. *Journal of Membrane Science* 181, 279–287.

Gryta, M. (2008). Fouling in direct contact membrane distillation process. *Journal of Membrane Science* 325, 383–394.

Gu, C.-H., Chatterjee, K., Young, V., and Grant, D.J.W. (2002). Stabilization of a metastable polymorph of sulfamerazine by structurally related additives. *Journal of Crystal Growth* 235, 471–481.

Gugliuzza, A., Aceto, M.C., and Drioli, E. (2009). Interactive functional poly(vinylidene fluoride) membranes with modulated lysozyme affinity: a promising class of new interfaces for contactor crystallizers. *Polymer International* 58, 1452–1464.

Gwon, E., Yu, M., Oh, H., and Ylee, Y. (2003). Fouling characteristics of NF and RO operated for removal of dissolved matter from groundwater. *Water Research* 37, 2989–2997.

Hatakka, H., Alatalo, H., Louhi-Kultanen, M., Lassila, I., and Hæggström, E. (2010). Closed-Loop Control of Reactive Crystallization PART II: Polymorphism Control of L-Glutamic Acid by Sonocrystallization and Seeding. *Chemical Engineering & Technology* 33, 751–756.

Haynes, W.M. (2014). *CRC Handbook of Chemistry and Physics: a ready-reference book of chemical and physical data* (Boca Raton; London; New York: CRC Press).

Heisler, E.G., Hunter, A.S., Siciliano, J., and Treadway, R.H. (1956). Solute and Temperature Effects in the Pervaporation of Aqueous Alcoholic Solutions. *Science* 124, 77–79.

Heymes, F., Demoustier, P.M., Charbit, F., Fanlo, J.-L., and Moulin, P. (2007). Treatment of gas containing hydrophobic VOCs by a hybrid absorption–pervaporation process: The case of toluene. *Chemical Engineering Science* 62, 2576–2589.

Hilfiker, R. (2006). *Polymorphism in the pharmaceutical industry* (Weinheim: Wiley-VCH).

Jonquière, A., and Fane, A. (1997). Filled and unfilled composite GFT PDMS membranes for the recovery of butanols from dilute aqueous solutions: influence of alcohol polarity. *Journal of Membrane Science* 125, 245–255.

Jonquière, A., Clément, R., Lochon, P., Néel, J., Dresch, M., and Chrétien, B. (2002). Industrial state-of-the-art of pervaporation and vapour permeation in the western countries. *Journal of Membrane Science* 206, 87–117.

Jouyban, A., Chan, H.-K., Chew, N.Y.K., Khoubnasabjafari, M., and William Eugene Acree, Jr. (2006). Solubility Prediction of Paracetamol in Binary and Ternary Solvent Mixtures Using Jouyban–Acree Model. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 54, 428–431.

- Karlsson, H.O.E., and Tragardh, G. (1996). Applications of pervaporation in food processing. *Trends in Food Science & Technology* 7, 78–83.
- Kieffer, R., Mangin, D., Puel, F., and Charcosset, C. (2009). Precipitation of barium sulphate in a hollow fiber membrane contactor, Part I: Investigation of particulate fouling. *Chemical Engineering Science* 64, 1759–1767.
- Kim, K.-J., and Mersmann, A. (2001). Estimation of metastable zone width in different nucleation processes. *Chemical Engineering Science* 10.
- Kim, J., Kim, J., and Hong, S. (2018). Recovery of water and minerals from shale gas produced water by membrane distillation crystallization. *Water Research* 129, 447–459.
- Kita, H., Horii, K., Ohtoshi, Y., Tanaka, K., and Okamoto, K.-I. (1995). Synthesis of a zeolite NaA membrane for pervaporation of water/organic liquid mixtures. *J Mater Sci Lett* 14, 206–208.
- Kitamura, M. (1989). Polymorphism in the crystallization of L-glutamic acid. *Journal of Crystal Growth* 96, 541–546.
- Kitao, S., and Asaeda, M. (1990). Separation of Organic Acid/Water Mixtures by Thin Porous Silica Membrane. *Journal of Chemical Engineering of Japan* 23, 367–370.
- Klinov, A.V., Akberov, R.R., Fazlyev, A.R., and Farakhov, M.I. (2017). Experimental investigation and modeling through using the solution-diffusion concept of pervaporation dehydration of ethanol and isopropanol by ceramic membranes HybSi. *Journal of Membrane Science* 524, 321–333.
- Kober, P.A. (1917). Pervaporation, perstillation and percrystallization. *Journal of Membrane Science* 100, 4.
- Kuhn, J., Lakerveld, R., Kramer, H.J.M., Grievink, J., and Jansens, P.J. (2009). Characterization and Dynamic Optimization of Membrane-Assisted Crystallization of Adipic Acid. *Ind. Eng. Chem. Res.* 48, 5360–5369.
- Kujawa, J., Cerneaux, S., and Kujawski, W. (2015a). Removal of hazardous volatile organic compounds from water by vacuum pervaporation with hydrophobic ceramic membranes. *Journal of Membrane Science* 474, 11–19.

Kujawa, J., Cerneaux, S., and Kujawski, W. (2015b). Highly hydrophobic ceramic membranes applied to the removal of volatile organic compounds in pervaporation. *Chemical Engineering Journal* 260, 43–54.

Kulprathipanja, S., Neuzil, R.W., and Li, N.N. (1988). Separation of fluids by means of mixed matrix membranes.

Kusumocahyo, S.P., Kanamori, T., Sumaru, K., Iwatsubo, T., and Shinbo, T. (2004). Pervaporation of xylene isomer mixture through cyclodextrins containing polyacrylic acid membranes. *Journal of Membrane Science* 231, 127–132.

La Rocca, T. (2019). Développement du procédé de pervaporation : application à la régénération de solvants. These de doctorat. Aix-Marseille.

Lai, T.-T.C., Ferguson, S., Palmer, L., Trout, B.L., and Myerson, A.S. (2014). Continuous Crystallization and Polymorph Dynamics in the L -Glutamic Acid System. *Org. Process Res. Dev.* 18, 1382–1390.

Lakerveld, R., Kramer, H.J.M., Jansens, P.J., and Grievink, J. (2009). The application of a task-based concept for the design of innovative industrial crystallizers. *Computers & Chemical Engineering* 33, 1692–1700.

Lamer, T., Spinnler, H.E., Souchon, I., and Voilley, A. (1996). Extraction of benzaldehyde from fermentation broth by pervaporation. *Process Biochemistry* 31, 533–542.

Lee, C.-Y., Sportiello, M.G., Cape, S.P., Ferree, S., Todd, P., Kundrot, C.E., Lietzke, S., and Barnes, C. (1997). Characterization and Application of Osmotic Dewatering to the Crystallization of Oligonucleotides. *Biotechnology Progress* 13, 77–81.

Li, C., Zhang, X., Hao, X., Feng, X., Pang, X., and Zhang, H. (2015). Thermodynamic and mechanistic studies on recovering phenol crystals from dilute aqueous solutions using pervaporation–crystallization coupling (PVCC) system. *Chemical Engineering Science* 127, 106–114.

Li, L., Dong, J., Nenoff, T.M., and Lee, R. (2004). Desalination by reverse osmosis using MFI zeolite membranes. *Journal of Membrane Science* 243, 401–404.

- Lindenberg, C., and Mazzotti, M. (2009). Effect of temperature on the nucleation kinetics of  $\alpha$ -l-glutamic acid. *Journal of Crystal Growth* 311, 1178–1184.
- Liu, H.-X., Wang, N., Zhao, C., Ji, S., and Li, J.-R. (2018). Membrane materials in the pervaporation separation of aromatic/aliphatic hydrocarbon mixtures — A review. *Chinese Journal of Chemical Engineering* 26, 1–16.
- Liu, Z., Zhong, L., Ying, P., Feng, Z., and Li, C. (2008). Crystallization of metastable  $\beta$  glycine from gas phase via the sublimation of  $\alpha$  or  $\gamma$  form in vacuum. *Biophysical Chemistry* 132, 18–22.
- Long, B., Li, J., Song, Y., and Du, J. (2011). Temperature Dependent Solubility of  $\alpha$ -Form L - Glutamic Acid in Selected Organic Solvents: Measurements and Thermodynamic Modeling. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 50, 8354–8360.
- Madaeni, S.S. (1999). The application of membrane technology for water disinfection: a review. *Water Research* 33, 301–308.
- Mah, S.-K., Chai, S.-P., and Wu, T.Y. (2014). Dehydration of glycerin solution using pervaporation: HybSi and polydimethylsiloxane membranes. *Journal of Membrane Science* 450, 440–446.
- Makhloufi, C., Roizard, D., and Favre, E. (2013). Reverse selective  $\text{NH}_3/\text{CO}_2$  permeation in fluorinated polymers using membrane gas separation. *Journal of Membrane Science* 441, 63–72.
- Mangin, D., Puel, F., and Veessler, S. (2008). Polymorphisme et transition de phases solides en solution. *Techniques de l'ingénieur* 15.
- Mangin, D., Puel, F., and Veessler, S. (2009). Polymorphism in Processes of Crystallization in Solution: A Practical Review. *Organic Process Research & Development* 13, 1241–1253.
- Manzurola, E., and 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. *The Journal of Chemical Thermodynamics* 34, 1127–1136.
- Martínez-Díez, L., and Vázquez-González, M.I. (1996). Temperature polarization in mass transport through hydrophobic porous membranes. *AIChE J.* 42, 1844–1852.

- Martínez-Díez, L., and Vázquez-González, M.I. (1999). Temperature and concentration polarization in membrane distillation of aqueous salt solutions. *Journal of Membrane Science* 156, 265–273.
- Matsuura, T. (2001). Progress in membrane science and technology for seawater desalination — a review. *Desalination* 134, 47–54.
- Matsuura, T., and Sourirajan, S. (1972). Studies on reverse osmosis for water pollution control. *Water Research* 6, 1073–1086.
- Matthiasson, E., and Sivik, B. (1980). Concentration polarization and fouling. *Desalination* 35, 59–103.
- McClements, D.J. (2012). Crystals and crystallization in oil-in-water emulsions: Implications for emulsion-based delivery systems. *Advances in Colloid and Interface Science* 174, 1–30.
- McLeod, A., Buzatu, P., Autin, O., Jefferson, B., and McAdam, E. (2015). Controlling shell-side crystal nucleation in a gas–liquid membrane contactor for simultaneous ammonium bicarbonate recovery and biogas upgrading. *Journal of Membrane Science* 473, 146–156.
- Menet, J.-M., and Thiébaud, D. (1999). *Countercurrent chromatography* (New York: Marcel Dekker).
- Mersmann, A. (2001). *Crystallization Technology Handbook* (CRC Press).
- Mo, Y., Dang, L., and Wei, H. (2011). Solubility of  $\alpha$ -form and  $\beta$ -form of l-glutamic acid in different aqueous solvent mixtures. *Fluid Phase Equilibria* 300, 105–109.
- Mohammad, A.W., Teow, Y.H., Ang, W.L., Chung, Y.T., Oatley-Radcliffe, D.L., and Hilal, N. (2015). Nanofiltration membranes review: Recent advances and future prospects. *Desalination* 356, 226–254.
- Mohammadi, T., Aroujalian, A., and Bakhshi, A. (2005). Pervaporation of dilute alcoholic mixtures using PDMS membrane. *Chemical Engineering Science* 60, 1875–1880.
- Motuzas, J., Yacou, C., Madsen, R.S.K., Fu, W., Wang, D.K., Julbe, A., Vaughan, J., and Diniz da Costa, J.C. (2018). Novel inorganic membrane for the percrystallization of mineral, food and pharmaceutical compounds. *Journal of Membrane Science* 550, 407–415.

- Mulder, M.H.V., Kruitx, F., and Smolders, C.A. (1982). Separation of isomeric xylenes by pervaporation through cellulose ester membranes. *Journal of Membrane Science* 11, 349–363.
- Mulder, M.H.V., Hendrickman, J.O., Hegeman, H., and Smolders, C.A. (1983). Ethanol—water separation by pervaporation. *Journal of Membrane Science* 16, 269–284.
- Mullin, J.W. (2001). *Crystallization* (Oxford ; Boston: Butterworth-Heinemann).
- Naik, P.V., Kerkhofs, S., Martens, J.A., and Vankelecom, I.F.J. (2016). PDMS mixed matrix membranes containing hollow silicalite sphere for ethanol / water separation by pervaporation. *Journal of Membrane Science* 502, 48–56.
- Néel, J. (1991). *Pervaporation membrane separation processes* (Amsterdam: Elsevier).
- Néel, J. (1997). *Pervaporation* (Paris: Tec & Doc - Lavoisier).
- Nguyen, T.Q., and Nobe, K. (1987). Extraction of organic contaminants in aqueous solutions by pervaporation. *Journal of Membrane Science* 30, 11–22.
- Ong, Y.K., Shi, G.M., Le, N.L., Tang, Y.P., Zuo, J., Nunes, S.P., and Chung, T.-S. (2016). Recent membrane development for pervaporation processes. *Progress in Polymer Science* 57, 1–31.
- Ono, T., ter Horst, J.H., and Jansens, P.J. (2004). Quantitative Measurement of the Polymorphic Transformation of l-Glutamic Acid Using In-Situ Raman Spectroscopy. *Crystal Growth & Design* 4, 465–469.
- Orehek, J., Teslić, D., and Likozar, B. (2021). Continuous Crystallization Processes in Pharmaceutical Manufacturing: A Review. *Org. Process Res. Dev.* 25, 16–42.
- Ortiz, I., Alonso, P., and Urtiaga, A. (2002). Pervaporation of azeotropic mixtures ethanol/ethyl tert-butyl ether: influence of membrane conditioning and operation variables on pervaporation flux. *Desalination* 149, 67–72.
- Pabby, A.K., Sastre, A.M., and Rizvi, S.S.H. (2009). *Handbook of membrane separations: chemical, pharmaceutical, food, and biotechnological applications* (Boca Raton: CRC Press).

Paquien, J.-N., Galy, J., Gérard, J.-F., and Pouchelon, A. (2005). Rheological studies of fumed silica–polydimethylsiloxane suspensions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 260, 165–172.

Paradis, G.G., Kreiter, R., Tuel, M.M.A. van, Nijmeijer, A., and F. Vente, J. (2012). Amino-functionalized microporous hybrid silica membranes. *Journal of Materials Chemistry* 22, 7258–7264.

Paradis, G.G., Shanahan, D.P., Kreiter, R., van Veen, H.M., Castricum, H.L., Nijmeijer, A., and Vente, J.F. (2013). From hydrophilic to hydrophobic HybSi® membranes: A change of affinity and applicability. *Journal of Membrane Science* 428, 157–162.

Peng, F., Jiang, Z., Hu, C., Wang, Y., Xu, H., and Liu, J. (2006). Removing benzene from aqueous solution using CMS-filled PDMS pervaporation membranes. *Separation and Purification Technology* 48, 229–234.

Puel, F., Veessler, S., and Mangin, D. (2005). Cristallisation - Aspects théoriques. *Techniques de l'ingénieur* 21.

Quist-Jensen, C.A., Ali, A., Mondal, S., Macedonio, F., and Drioli, E. (2016). A study of membrane distillation and crystallization for lithium recovery from high-concentrated aqueous solutions. *Journal of Membrane Science* 505, 167–173.

Ravindra Babu, B., Rastogi, N.K., and Raghavarao, K.S.M.S. (2008). Concentration and temperature polarization effects during osmotic membrane distillation. *Journal of Membrane Science* 322, 146–153.

Remigy, J.-C., and Desclaux, S. (2007). Filtration membranaire (OI, NF, UF) - Présentation des membranes et modules. *Techniques de l'ingénieur* 27.

Resende de Azevedo, J. (2015). Etude de la cristallisation d'une nouvelle molécule à efficacité cardiotonique dans un mélange liquide ionique - eau. 326.

Rodríguez-Spong, B. (2004). General principles of pharmaceutical solid polymorphism A supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56, 241–274.

- Roelands, C.P.M., ter Horst, J.H., Kramer, H.J.M., and Jansens, P.J. (2005). The unexpected formation of the stable beta phase of l-glutamic acid during pH-shift precipitation. *Journal of Crystal Growth* 275, e1389–e1395.
- Roizard, D., and Favre, E. (2012). Trends in Design and Preparation of Polymeric Membranes for Pervaporation. In *Advanced Materials for Membrane Preparation*, M.G. Buonomenna, and G. Golemme, eds. (Bentham Science Publishers Ltd.), pp. 163–204.
- Sablani, S., Goosen, M., Al-Belushi, R., and Wilf, M. (2001). Concentration polarization in ultrafiltration and reverse osmosis: a critical review. *Desalination* 141, 269–289.
- Sabljić, A., Gulsten, H., Verhaar, H., and Hermens, J. (1995). QSAR modelling of soil sorption. Improvements and systematics of log KOC vs. log KOW correlations. *Chemosphere* 31, 4489–4514.
- Sadrzadeh, M., Shahidi, K., and Mohammadi, T. (2010). Synthesis and gas permeation properties of a single layer PDMS membrane. *Journal of Applied Polymer Science* 117, 33–48.
- Sander, U., and Soukup, P. (1988). Design and operation of a pervaporation plant for ethanol dehydration. *Journal of Membrane Science* 36, 463–475.
- Schöll, J., Bonalumi, D., Vicum, L., Mazzotti, M., and Müller, M. (2006). In Situ Monitoring and Modeling of the Solvent-Mediated Polymorphic Transformation of L -Glutamic Acid. *Crystal Growth & Design* 6, 881–891.
- Schöll, J., Lindenberg, C., Vicum, L., Brozio, J., and Mazzotti, M. (2007). Precipitation of  $\alpha$ -glutamic acid: determination of growth kinetics. *Faraday Discuss.* 136, 247–264.
- Servel, C. (2014). Potentialités de la pervaporation dans les procédés hybrides de séparation. 270.
- Shao, P., and Huang, R.Y.M. (2007). Polymeric membrane pervaporation. *Journal of Membrane Science* 287, 162–179.
- Sheikholeslami, R., and Zhou, S. (2000). Performance of RO membranes in silica bearing waters. *Desalination* 132, 337–344.

- Shi, H., Li, F., Huang, X., Wang, T., Bao, Y., Yin, Q., Xie, C., and Hao, H. (2020). Screening and Manipulation of L-Glutamic Acid Polymorphs by Antisolvent Crystallization in an Easy-to-Use Microfluidic Device. *Ind. Eng. Chem. Res.* 59, 6102–6111.
- Smith, Q.R. (2000). Transport of Glutamate and Other Amino Acids at the Blood-Brain Barrier. *The Journal of Nutrition* 130, 1016S-1022S.
- Smitha, B., Suhanya, D., Sridhar, S., and Ramakrishna, M. (2004). Separation of organic/organic mixtures by pervaporation : a review. *Journal of Membrane Science* 241, 1–21.
- Sommer, S., and Melin, T. (2005). Performance evaluation of microporous inorganic membranes in the dehydration of industrial solvents. *Chem. Eng. Process.* 44, 1138–1156.
- Stern, R.D., Strathmann, H., Mulder, M.H.V., and Néel, J. (1995). *Membrane separations technology: principles and applications* (Amsterdam ; New York: Elsevier).
- Strathmann, H. (2011). *Introduction to membrane science and technology* (Germany).
- Su, P.-C., and Ward, J.D. (2019). Modeling of Membrane-Assisted Seeded Batch Crystallization. *Ind. Eng. Chem. Res.* 58, 16787–16797.
- Sun, L.-M., and Thonnellier, J.-Y. (2004). Perméation gazeuse. *Techniques de l'ingénieur* 21.
- Tahri, Y. (2016). Vers une meilleure compréhension de la cristallisation en solution de polymorphes: étude expérimentale et modélisation par bilan de population et par équations cinétiques. 214.
- Tahri, Y., Gagnière, E., Chabanon, E., Bounahmidi, T., and Mangin, D. (2016). Investigation of the L-Glutamic acid polymorphism: Comparison between stirred and stagnant conditions. *Journal of Crystal Growth* 435, 98–104.
- Tahri, Y., Gagnier, E., and Candoni, N. (2019). Multiscale Experimental Study and Modeling of L-Glutamic acid Crystallization: Emphasis on a Kinetic Explanation of the Ostwald Rule of Stages. *Cryst. Growth Des.* 9.
- Takács, L., Vatai, G., and Korány, K. (2007). Production of alcohol free wine by pervaporation. *Journal of Food Engineering* 78, 118–125.

- Tamaddondar, M., Pahlavanzadeh, H., Saeid Hosseini, S., Ruan, G., and Tan, N.R. (2014). Self-assembled polyelectrolyte surfactant nanocomposite membranes for pervaporation separation of MeOH/MTBE. *Journal of Membrane Science* 472, 91–101.
- Tansel, B., Sager, J., Garland, J., Xu, S., Levine, L., and Bisbee, P. (2006). Deposition of extracellular polymeric substances (EPS) and microtopographical changes on membrane surfaces during intermittent filtration conditions. *Journal of Membrane Science* 285, 225–231.
- Thompson, J., Lin, N., Lyster, E., Arbel, R., Knoell, T., Gilron, J., and Cohen, Y. (2012). RO membrane mineral scaling in the presence of a biofilm. *Journal of Membrane Science* 415–416, 181–191.
- T'Joel, C., Park, Y., Wang, Q., Sommers, A., Han, X., and Jacobi, A. (2009). A review on polymer heat exchangers for HVAC&R applications. *International Journal of Refrigeration* 32, 763–779.
- Todd, P., Sikdar, S.K., and Walker, C. (1991). Application of osmotic dewatering to the controlled crystallization of biological macromolecules and organic compounds. 10.
- Trinh, L.T.P., Cho, E.J., Lee, Y.J., Bae, H.-J., and Lee, H.-J. (2013). Pervaporative separation of bioethanol produced from the fermentation of waste newspaper. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 19, 1910–1915.
- Truong, H.T., Rode, S., Roizard, D., Mouzon-Pelletier, S., and Tretjak, S. (2013). Dehydration of reactive industrial mixtures by pervaporation: An innovative approach in acrylic esters processes. *Separation and Purification Technology* 120, 24–34.
- Tun, C.M., Fane, A.G., Matheickal, J.T., and Sheikholeslami, R. (2005). Membrane distillation crystallization of concentrated salts—flux and crystal formation. *Journal of Membrane Science* 257, 144–155.
- Uragami, T., Matsuoka, Y., and Miyata, T. (2016). Permeation and separation characteristics in removal of dilute volatile organic compounds from aqueous solutions through copolymer membranes consisted of poly(styrene) and poly(dimethylsiloxane) containing a hydrophobic ionic liquid by pervaporation. *Journal of Membrane Science* 506, 109–118.

Van der Bruggen, B., and Luis, P. (2015). Chapter 4 - Pervaporation. In *Progress in Filtration and Separation*, S. Tarleton, ed. (Oxford: Academic Press), pp. 101–154.

Van Hoof, V., Van den Abeele, L., Buekenhoudt, A., Dotremont, C., and Leysen, R. (2004). Economic comparison between azeotropic distillation and different hybrid systems combining distillation with pervaporation for the dehydration of isopropanol. *Separation and Purification Technology* 37, 33–49.

Vane, L.M. (2019). Review: membrane materials for the removal of water from industrial solvents by pervaporation and vapor permeation: Removal of water from industrial solvents by pervaporation and vapor permeation. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 94, 343–365.

van Veen, H.M., Rietkerk, M.D.A., Shanahan, D.P., van Tuel, M.M.A., Kreiter, R., Castricum, H.L., ten Elshof, J.E., and Vente, J.F. (2011). Pushing membrane stability boundaries with HybSi® pervaporation membranes. *Journal of Membrane Science* 380, 124–131.

Veesler, S., and Puel, F. (2015). Crystallization of Pharmaceutical Crystals. In *Handbook of Crystal Growth*, (Elsevier), pp. 915–949.

Vrentas, J.S., and Duda, J.L. (1977). Diffusion in polymer–solvent systems. II. A predictive theory for the dependence of diffusion coefficients on temperature, concentration, and molecular weight. *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition* 15, 417–439.

Vrentas, J.S., Duda, J.L., and Huang, W.J. (1986). Regions of Fickian diffusion in polymer-solvent systems. *Macromolecules* 19, 1718–1724.

Wesseling, M., Werner, U., and Hwang, S.T. (1991). Pervaporation of aromatic C8-isomers. *Journal of Membrane Science* 57, 257–270.

Wu, Y., and Drioli, E. (1989). The behaviour of membrane distillation of concentrated aqueous solution. *Water Treatment* 4, 399–415.

Wu, H., Gong, Q., Olson, D.H., and Li, J. (2012). Commensurate Adsorption of Hydrocarbons and Alcohols in Microporous Metal Organic Frameworks. *Chem. Rev.* 112, 836–868.

Wu, Y., Kong, Y., Liu, J., Zhang, J., and Xu, J. (1991). An experimental study on membrane distillation-crystallization for treating waste water in taurine production. *Desalination* 80, 235–242.

Yang, D., Yang, S., Jiang, Z., Yu, S., Zhang, J., Pan, F., Cao, X., Wang, B., and Yang, J. (2015). Polydimethyl siloxane–graphene nanosheets hybrid membranes with enhanced pervaporative desulfurization performance. *Journal of Membrane Science C*, 152–161.

Ye, W., Lin, J., Shen, J., Luis, P., and Van der Bruggen, B. (2013). Membrane Crystallization of Sodium Carbonate for Carbon Dioxide Recovery: Effect of Impurities on the Crystal Morphology. *Crystal Growth & Design* 13, 2362–2372.

Zaheed, L., and Jachuck, R.J.J. (2004). Review of polymer compact heat exchangers, with special emphasis on a polymer film unit. *Applied Thermal Engineering* 24, 2323–2358.

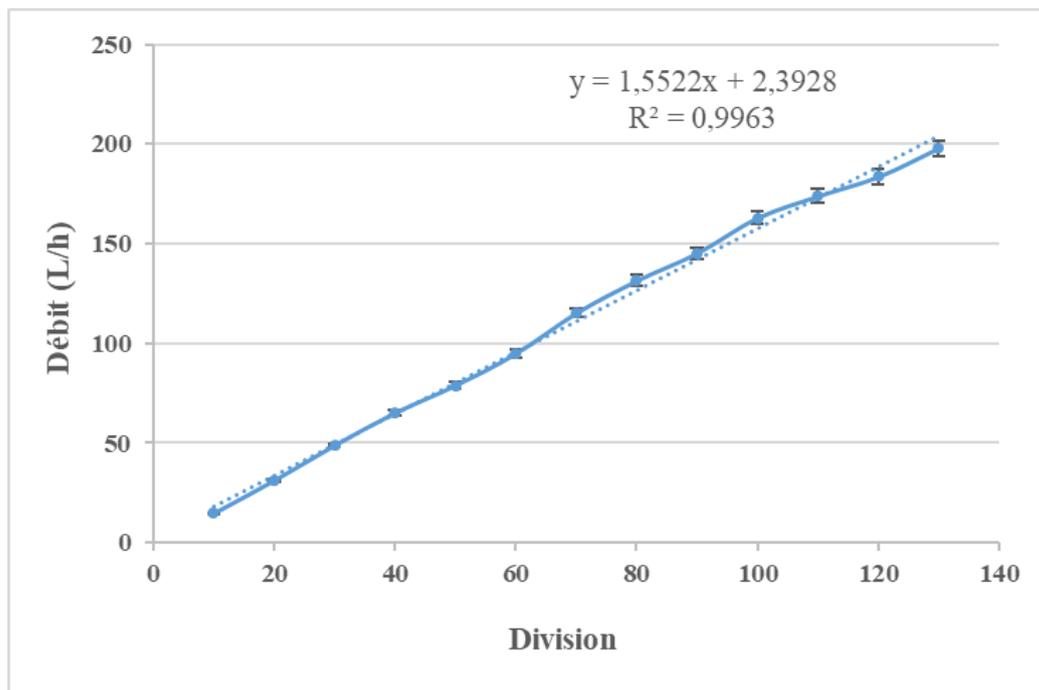
Zhang, H., He, D., Niu, S., and Qi, H. (2021). Tuning the microstructure of organosilica membranes with improved gas permselectivity via the co-polymerization of 1,2-bis(triethoxysilyl)ethane and 1,2-bis(triethoxysilyl)methane. *International Journal of Hydrogen Energy* 46, 17221–17230.

Zhang, X., Li, C., Hao, X., Feng, X., Zhang, H., Hou, H., and Liang, G. (2014). Recovering phenol as high purity crystals from dilute aqueous solutions by pervaporation. *Chemical Engineering Science* 108, 183–187.

# Annexe A

## Chapitre III

La courbe d'étalonnage reliant la lecture faite avec la pompe péristaltique et le débit de liquide est réalisée en calibrant le débit massique, c'est-à-dire en mesurant la masse de liquide délivrée par unité de temps en fonction de chaque division.



**Figure A. 1.** Courbe d'étalonnage de la pompe péristaltique

# Annexe B

## Chapitre IV

### B1. Bilans de matières

a) Pour l'expérience réalisée sansensemencement avec  $w_{EtOH,ini} = 0,122$ ,  $T = 25^{\circ}C$  et  $P_{perméat} = 3$  mbar.

Tableau B1. 1. Bilan matière global

Entrée	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	968,50
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	6,817
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$7,32 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	975,31
Sortie	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	876,95
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	0,42
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$4,99 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	877,37
Évaporation	
Masse perméat $m_V$ (g)	53,26
Bilan matière global	
Masse en entrée $m_E$ (g)	975,31
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	930,68
Pertes (%)	4,80

Tableau B1. 2. Bilan matière sur l'acide L-glutamique

Bilan matière sur l'acide L-glutamique	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	2,552
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	0,420

**Tableau B1. 3.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

<b>Rendements</b>	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	5,88
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	16,45

**b) Pour l'expérience réalisée sans ensemencement avec  $w_{EtOH,ini} = 0,252$ ,  $T = 25^\circ C$  et  $P_{perméat} = 3$  mbar.**

**Tableau B1. 4.** Bilan matière global

<b>Entrée</b>	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	937,00
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	3,708
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$4,07 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	940,71
<b>Sortie</b>	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	828,791
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	0,224
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$2,81 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	829,01
<b>Évaporation</b>	
Masse perméat $m_V$ (g)	63,89
<b>Bilan matière global</b>	
Masse en entrée $m_E$ (g)	940,71
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	892,91
Pertes (%)	5,35

**Tableau B1. 5.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

<b>Bilan matière sur l'acide L-glutamique</b>	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	1,360
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	0,224

**Tableau B1. 6.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

<b>Rendements</b>	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	5,86
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	16,47

c) Pour l'expérience réalisée sans ensemencement avec  $w_{EtOH,ini} = 0,344$ ,  $T = 25^\circ C$  et  $P_{perméat} = 3$  mbar.

**Tableau B1. 7.** Bilan matière global

<b>Entrée</b>	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	916,00
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	2,471
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$2,74 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	918,47
<b>Sortie</b>	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	833,009
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	0,020
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$1,92 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	833,03
<b>Évaporation</b>	
Masse perméat $m_V$ (g)	44,63
<b>Bilan matière global</b>	
Masse en entrée $m_E$ (g)	918,47
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	877,66
Pertes (%)	4,65

**Tableau B1. 8.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

<b>Bilan matière sur l'acide L-glutamique</b>	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	0,839
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	0,020

**Tableau B1. 9.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

<b>Rendements</b>	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	0,80
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	2,38

d) Pour l'expérience réalisée avec ensemencement de  $\beta$  pour  $w_{EtOH,ini} = 0,122$ ,  $T = 25^\circ C$  et  $P_{perméat} = 3$  mbar.

**Tableau B1. 10.** Bilan matière global

<b>Entrée</b>	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	968,50
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	7,793
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$7,24 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	979,29
<b>Sortie</b>	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	837,76
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	1,050
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$4,99 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	838,81
<b>Évaporation</b>	
Masse perméat $m_V$ (g)	84,25
<b>Bilan matière global</b>	
Masse en entrée $m_E$ (g)	976,29
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	923,06
Pertes (%)	5,77

**Tableau B1. 11.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

<b>Bilan matière sur l'acide L-glutamique</b>	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	2,637
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	1,050

**Tableau B1. 12.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

<b>Rendements</b>	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	14,84
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	39,81

e) Pour l'expérience réalisée avec ensemencement de  $\alpha$  pour  $w_{EtOH,ini} = 0,122$ ,  $T = 25^\circ C$  et  $P_{perméat} = 3$  mbar.

**Tableau B1. 13.** Bilan matière global

<b>Entrée</b>	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	968,50
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	7,799
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$7,99 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	979,30
<b>Sortie</b>	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	877,68
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	0,859
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$4,99 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	878,53
<b>Évaporation</b>	
Masse perméat $m_V$ (g)	84,25
<b>Bilan matière global</b>	
Masse en entrée $m_E$ (g)	976,30
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	930,81
Pertes (%)	4,89

**Tableau B1. 14.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

<b>Bilan matière sur l'acide L-glutamique</b>	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	3,206
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	0,859

**Tableau B1. 15.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

Rendements	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	11,01
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	26,80

f) Pour l'expérience réalisée avec ensemencement de  $\alpha$  pour  $w_{EtOH,ini} = 0,252$ ,  $T = 25^\circ C$  et  $P_{perméat} = 3$  mbar.

**Tableau B1. 16.** Bilan matière global

Entrée	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	937,00
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	3,742
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$4,06 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	940,74
Sortie	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	877,17
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	0,312
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$2,81 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	887,48
Évaporation	
Masse perméat $m_V$ (g)	29,37
Bilan matière global	
Masse en entrée $m_E$ (g)	940,4
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	916,85
Pertes (%)	2,61

**Tableau B1. 17.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

Bilan matière sur l'acide L-glutamique	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	1,261
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	0,312

**Tableau B1. 18.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

Rendements	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	8,16
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	24,75

g) Pour l'expérience réalisée avec ensemencement de  $\alpha$  pour  $w_{EtOH,ini} = 0,344$ ,  $T = 25^\circ C$  et  $P_{perméat} = 3$  mbar.

**Tableau B1. 19.** Bilan matière global

Entrée	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	916,00
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	2,507
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$2,73 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	918,51
Sortie	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	851,18
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	0,070
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$1,92 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	851,25
Évaporation	
Masse perméat $m_V$ (g)	26,90
Bilan matière global	
Masse en entrée $m_E$ (g)	918,51
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	878,15
Pertes (%)	4,60

**Tableau B1. 20.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

Bilan matière sur l'acide L-glutamique	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	0,797
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	0,070

**Tableau B1. 21.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

Rendements	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	2,79
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	8,79

**h) Pour l'expérience réalisée sans ensemencement avec  $w_{EtOH,ini} = 0,122$ ,  $T = 40^\circ C$  et  $P_{perméat} = 8$  mbar.**

**Tableau B1. 22.** Bilan matière global

Entrée	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	968,50
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	11,603
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$1,21 \cdot 10^{-2}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	980,10
Sortie	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	824,15
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	2,214
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$8,45 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	828,37
Évaporation	
Masse perméat $m_V$ (g)	97,60
Bilan matière global	
Masse en entrée $m_E$ (g)	980,10
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	923,97
Pertes (%)	6,08

**Tableau B1. 23.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

Bilan matière sur l'acide L-glutamique	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	4,453
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	2,214

**Tableau B1. 24.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

<b>Rendements</b>	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	18,65
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	49,72

i) Pour l'expérience réalisée sans ensemencement avec  $w_{EtOH,ini} = 0,344$ ,  $T = 40^\circ C$  et  $P_{perméat} = 8$  mbar.

**Tableau B1. 25.** Bilan matière global

<b>Entrée</b>	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	916,00
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	4,148
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$4,51 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	920,15
<b>Sortie</b>	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	851,48
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	0,046
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$3,79 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	851,52
<b>Évaporation</b>	
Masse perméat $m_V$ (g)	23,90
<b>Bilan matière global</b>	
Masse en entrée $m_E$ (g)	920,15
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	875,42
Pertes (%)	5,11

**Tableau B1. 26.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

<b>Bilan matière sur l'acide L-glutamique</b>	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	0,750
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	0,046

**Tableau B1. 27.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

Rendements	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	1,11
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	6,13

**j) Pour l'expérience réalisée avec ensemencement de  $\alpha$  pour  $w_{EtOH,ini} = 0,122$ ,  $T = 40^\circ C$  et  $P_{perméat} = 8$  mbar.**

**Tableau B1. 28.** Bilan matière global

Entrée	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	968,50
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	11,768
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$1,20 \cdot 10^{-2}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	980,27
Sortie	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	904,22
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	0,570
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$8,45 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	904,78
Évaporation	
Masse perméat $m_V$ (g)	39,28
Bilan matière global	
Masse en entrée $m_E$ (g)	980,27
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	944,07
Pertes (%)	3,83

**Tableau B1. 29.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

Bilan matière sur l'acide L-glutamique	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	3,845
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	0,570

**Tableau B1. 30.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$ 

<b>Rendements</b>	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	4,84
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	14,82

**k) Pour l'expérience réalisée avec ensemencement de  $\alpha$  pour  $w_{EtOH,ini} = 0,344$ ,  $T = 40^\circ C$  et  $P_{perméat} = 8$  mbar.**

**Tableau B1. 31.** Bilan matière global

<b>Entrée</b>	
Masse de solvants $m_E(1-w_E)$ (g)	916,00
Masse d'acide L-glutamique introduite $m_{L-glu,ini}$ (g)	4,962
Fraction massique d'acide L-glutamique initiale $w_E$ (-)	$5,55 \cdot 10^{-3}$
Masse de la solution $m_E$ (g)	920,96
<b>Sortie</b>	
Masse de solution filtrée $m_{Sol}$ (g)	827,36
Masse de cristaux secs $m_{L-glu}$ (g)	0,430
Fraction massique d'acide L-glutamique $w_S$ (-)	$3,79 \cdot 10^{-3}$
Masse de rétentat $m_R$ (g)	827,78
<b>Évaporation</b>	
Masse perméat $m_V$ (g)	52,65
<b>Bilan matière global</b>	
Masse en entrée $m_E$ (g)	920,96
Masse en sortie ( $m_R + m_V$ ) (g)	880,44
Pertes (%)	4,60

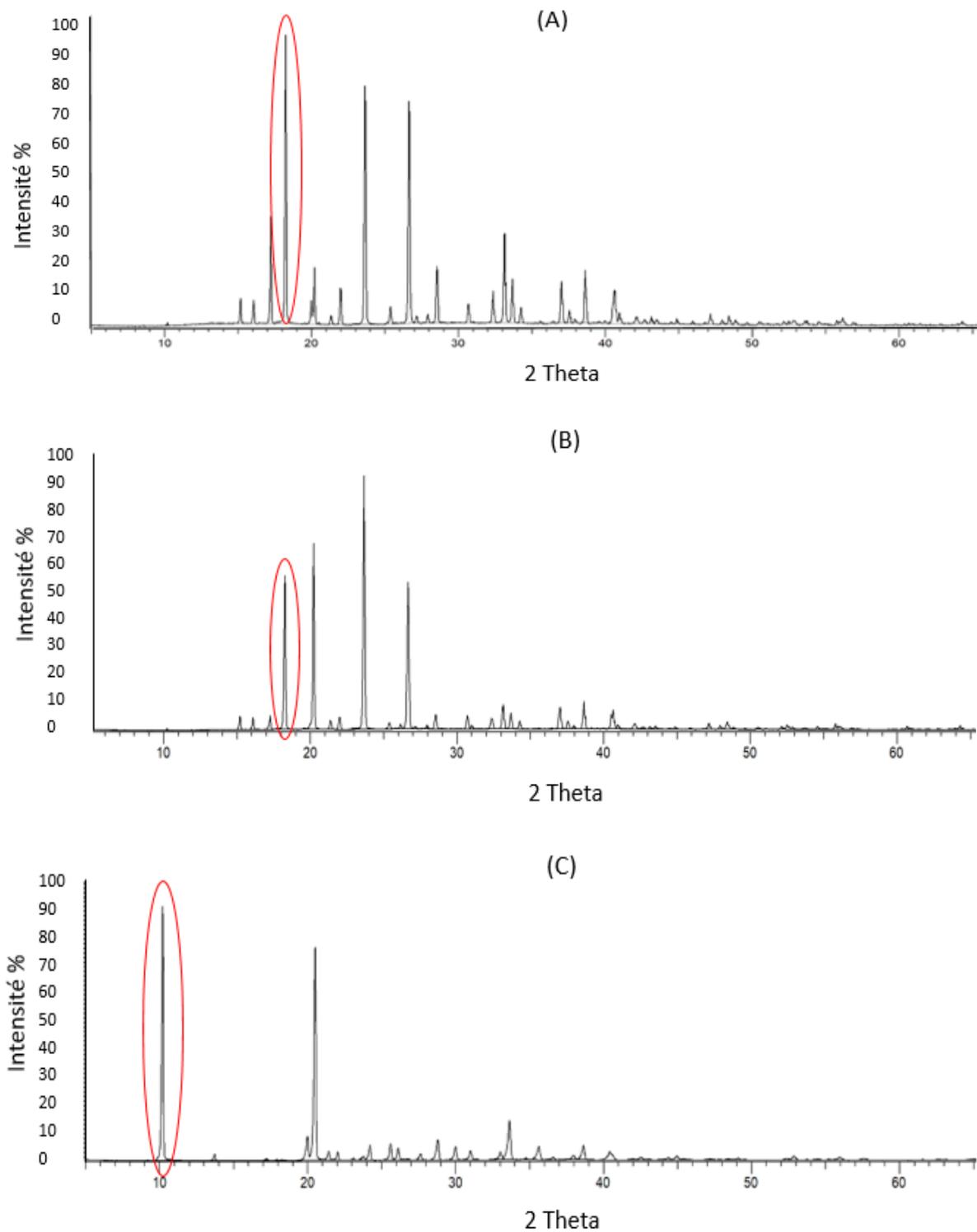
**Tableau B1. 32.** Bilan matière sur l'acide L-glutamique

<b>Bilan matière sur l'acide L-glutamique</b>	
Masse de cristaux à produire $m_{L-glu,theo}$ (g)	1,851
Masse de cristaux obtenus $m_{L-glu}$ (g)	0,430

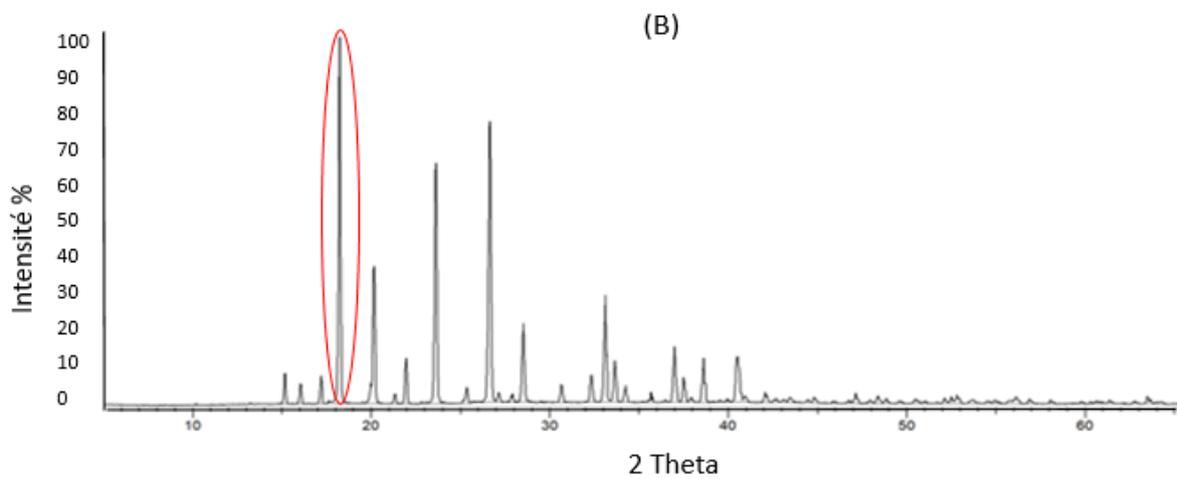
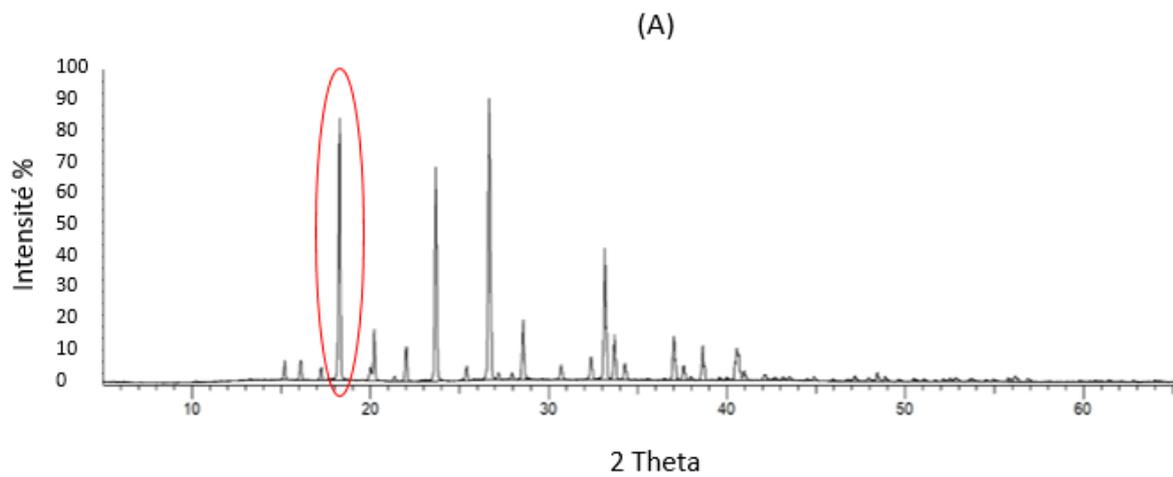
**Tableau B1. 33.** Rendement de cristallisation  $\eta$  et rendement de synthèse  $R_s$

<b>Rendements</b>	
Rendement de cristallisation $\eta$ (%)	8,33
Rendement de synthèse $R_s$ (%)	23,12

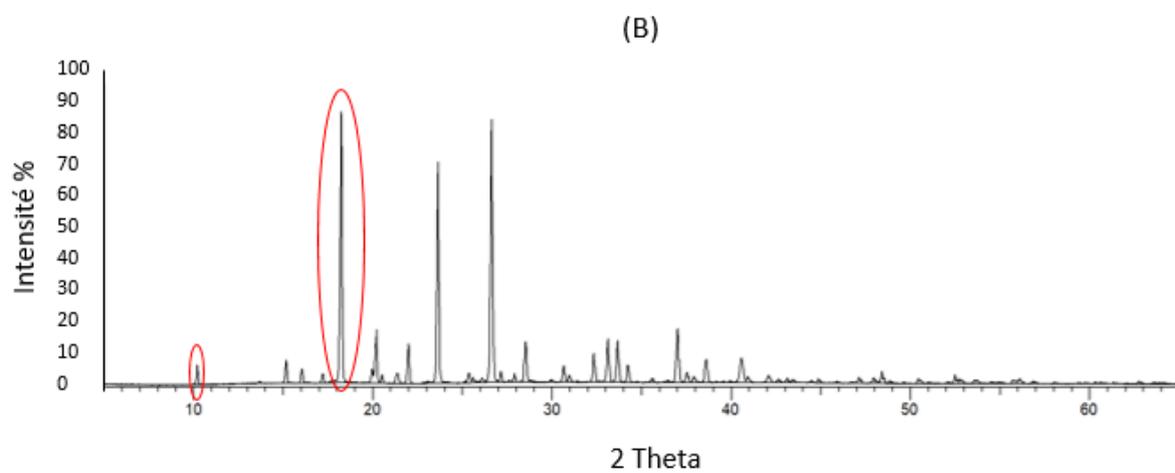
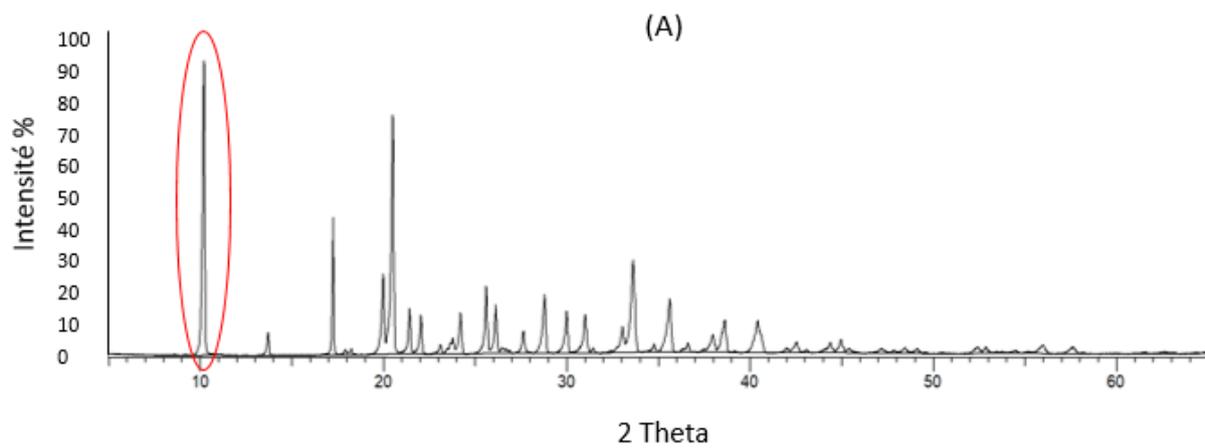
## B2. Diagrammes DRX



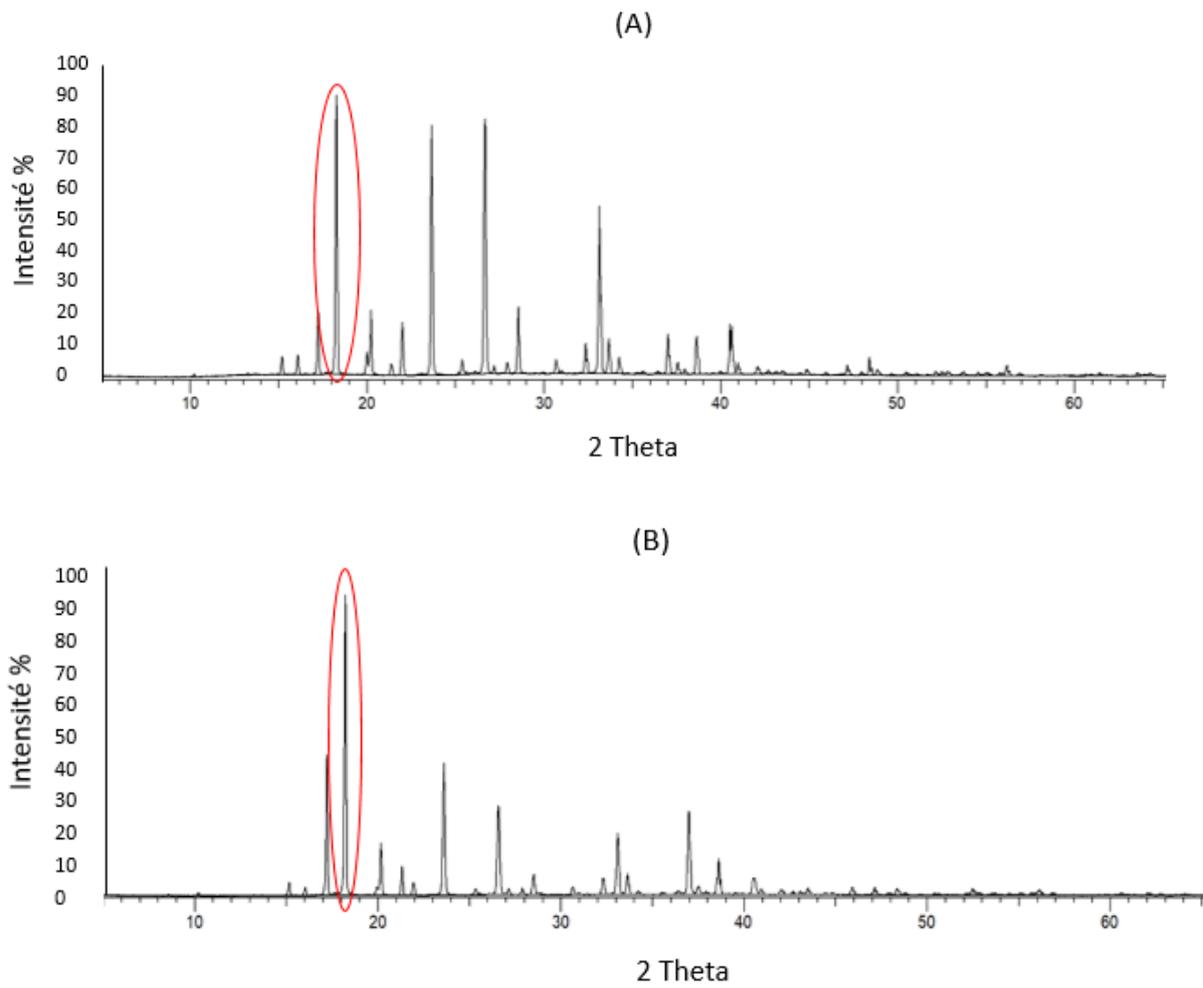
**Figure B2. 1.** Diagramme DRX pour (A) sans ensemencement, (B) avec semence  $\alpha$  et (C) avec semence  $\beta$  ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et  $T = 25^\circ\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 3$  mbar)



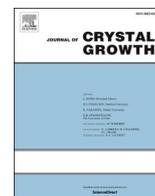
**Figure B2. 2.** Diagramme DRX pour (A) sans ensemencement et (B) avec semence  $\alpha$  et ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  et  $T = 25^\circ\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 3$  mbar)



**Figure B2. 3.** Diagramme DRX pour (A) sans ensemencement et (B) avec semence  $\alpha$  et  
( $W_{\text{EtOH,ini}} = 0,122$  et  $T = 40^\circ\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 8$  mbar)



**Figure B2. 4.** Diagramme DRX pour (A) sans ensemencement et (B) avec semence  $\alpha$  et  
 ( $w_{\text{EtOH,ini}} = 0,252$  et  $T = 40^\circ\text{C}$  et  $P_{\text{perméat}} = 8$  mbar)



# Solubility of L-glutamic acid in concentrated water/ethanol solutions

Maya Khellaf, Catherine Charcosset, Denis Mangin, Elodie Chabanon\*

Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, LAGEPP UMR 5007, 43 boulevard du 11 novembre 1918, F-69100 Villeurbanne, France

## ARTICLE INFO

Communicated by S. Veesler

### Keywords:

A1. Crystallization  
A1. Solubility  
B1. L-Glutamic acid  
B. Water/Ethanol mixtures

## ABSTRACT

In this work the solubility of the metastable  $\alpha$ -form and the stable  $\beta$ -form of L-Glutamic acid in pure water and in different water/ethanol mixtures at high concentrations of ethanol is measured by analytical gravimetric method. The experiments are carried out over a temperature ranging from 283 to 343 K. The experimental results show that the solubility of the stable  $\beta$ -form is lower than the metastable  $\alpha$ -form regardless of the solvent studied (water or water/ethanol mixtures). The results also highlight that the solubility of both polymorphs decreases with the increase of the antisolvent concentration and increases with the temperature rising. Based on the data obtained, the enthalpy and the entropy of dissolution are estimated thanks to the empirical Van't Hoff correlation. The solubility data of both polymorphs is then correlated by Combined Nearly Ideal Binary Solution (CNIBS/Redlich-Kister) equation and the parameters are determined for the temperature studied.

## 1. Introduction

Crystallization is an important unit operation in pharmaceutical industry. It is involved during the process of intermediates products separation and in the final step of active pharmaceutical ingredients manufacturing. Therefore, it represents one of the most sensitive steps in order to reach the desired therapeutic objectives of the final compound. Indeed, properties such as crystal size distribution (CSD), crystal shape, purity and particularly polymorphism have to be perfectly controlled [1]. In fact, the crystallization of a single molecule can lead to different crystalline polymorphs depending on the nature of the crystallization (in the melt state or in solution) and the operating conditions (supersaturation, temperature, nature of the solvent, impurities...) [2]. They have the same chemical composition but exhibit different physical, mechanical and thermal properties such as melting point, density, compressibility, hardness and crystal morphology, as well as solubility and consequently different dissolution rates [1,3,4].

These differences in physical properties can have a significant impact on the stability, the bioavailability (activity/toxicity), the shape of the active ingredient [5] and also on the filtration and the tableting processes of pharmaceutical and chemical products. A revealing example of the lack of control of polymorphism is about the production of the drug Norvir®, having Ritonavir as active ingredient, by Abbott laboratory. The industrial production of this compound was stopped following the unexpected appearance of a more stable form. The crystallization of the metastable form obtained was difficult using seeding or priming [6].

Since the crystallization of a selected polymorph is crucial, it is necessary to have an efficient and reliable production process for the targeted polymorph [7].

The current issue is to develop methods enabling a good control of CSD and polymorphisms. Nowadays, antisolvent crystallization in stirred reactor is the most implemented technique at the industrial scale [8]. In spite of the process robustness, micro-mixing heterogeneity can be encountered, affecting the production repeatability, the final product homogeneity [9] or even the polymorphic phase formed. To limit these problems, reverse antisolvent crystallization is proposed as an alternative method, i.e. the solvent is selectively removed from a solvent/antisolvent solution in order to increase the supersaturation and induce the nucleation. This technique might have some advantages: higher yield, limited phase transition allowing better control of polymorphism and more uniform supersaturation. But, the knowledge of the solubility data of polymorphs in the solvent/antisolvent mixtures is essential to the crystallization process and product quality control. That is the purpose of this study.

L-Glutamic acid, one of the main amino acids used in pharmaceutical and food industries [10], has been chosen as a model compound. This molecule crystallizes under two well-known monotropic polymorphs: the stable polymorph  $\beta$  and the metastable polymorph  $\alpha$ , wherein the  $\beta$ -form is needle-like in shape and the  $\alpha$ -form is prismatic. The solubility data of both polymorphs in pure water at different temperatures has already been determined in previous works [11–13]. Also, some studies reported the solubility data of  $\alpha$ -form and  $\beta$ -form in different solvent/antisolvent mixtures [10,12,14]. However, the data in water/ethanol

\* Corresponding author.

E-mail address: [elodie.chabanon@univ-lyon1.fr](mailto:elodie.chabanon@univ-lyon1.fr) (E. Chabanon).

## Nomenclature

### List of symbol

$x$	molar fraction ( $\text{mol}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
$m$	mass (g)
$M$	molecular weight ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
$\Delta H_d$	enthalpy of dissolution ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
$\Delta H_f$	enthalpy of fusion ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
$\Delta S_d$	entropy of dissolution ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ )
$\Delta S_f$	entropy of fusion ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ )
$R$	gas constant ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ )
$T$	temperature (K)
$\Delta C_p$	heat capacity ( $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ )

### List of indices

$i$	polymorphic form $\alpha$ or $\beta$
$\alpha$	$\alpha$ -polymorph of L-Glutamic acid
$\beta$	$\beta$ -polymorph of L-Glutamic acid
EtOH	Ethanol
w	water

mixtures are still limited and therefore more consistent results are needed, especially at high ethanol concentration.

In the present work, the solubility data of  $\alpha$ -form and  $\beta$ -form of L-Glutamic acid in water/ethanol solutions are measured by a gravimetric method. The enthalpy and the entropy of dissolution of both polymorphs are then determined based on regression of the solubility data thanks to the Van't Hoff equation. Finally, the experimental data in the investigated water/ethanol mixtures are correlated with the thermodynamic model CNIBS/Redlich-Kister based on three parameters. These parameters are related to the binary and ternary interactions between the three species (solute, antisolvent and solvent) and are determined as function of the temperature.

## 2. Experimental section

### 2.1. Materials

The stable  $\beta$  polymorph of L-Glutamic acid, purchased from Sigma Aldrich Co. Ltd (Lot BCBT9726, purity  $\geq 99.5\%$ ), absolute anhydrous ethanol for analytical grade from Carlo Erba Reagent S.A.S (chemical purity  $\geq 99.9\%$ ) and ultrapure water (resistivity =  $18.2\text{m}\Omega\cdot\text{cm}$ ) are used to perform the solubility measurements reported below.

### 2.2. Preparation of $\alpha$ L-glutamic acid

First of all, a sample of the commercial L-Glutamic acid is analyzed by X-Ray Diffraction (XRD) in order to confirm the presence of the stable phase  $\beta$  only. The pure  $\alpha$ -form is obtained following the protocol described by Tahri et al. [11]. For this purpose, an aqueous solution of L-Glutamic acid (15 g/kg of solvent) is rapidly cooled from  $50^\circ\text{C}$  to  $5^\circ\text{C}$  at a rate of  $-1.5^\circ\text{C}/\text{min}$  and under constant stirring. After about 1 h at  $5^\circ\text{C}$ , the nucleation and the growth of the  $\alpha$ -form occurs and can be observed thanks to a video probe (EZProbe® 12005) immersed in the reactor. The suspension is then quickly filtered and dried at room temperature. Optical Microscopy (OM) observations are first carried out to identify the crystals obtained. Then, XRD and Scanning Electron Microscopy (SEM) analyses are achieved to confirm the presence of the desired polymorphic form and to observe its morphology, respectively. The XRD patterns are recorded on a Bruker D8 Advance Diffractometer at room temperature with Cu K $\alpha$  radiation of wavelength  $1.54060\text{ \AA}$ , a tube voltage of 40 kV and a tube current of 40 mA. The diffraction spectra are recorded by a step scanning method at 2 Theta values between  $5^\circ$  and  $50^\circ$  with a step size of  $0.02^\circ$ . The SEM analyses are carried out with a FEI Quanta 250 FEG microscope. The crystals are deposited on a flat steel holder before being sputtered with 20 nm of copper under high vacuum and then observed under an accelerating voltage of 15KV.

Fig. 1. presents the observations obtained by OM and SEM. It is worth noting that, as expected, the  $\alpha$ -form is prismatic while the  $\beta$ -form is

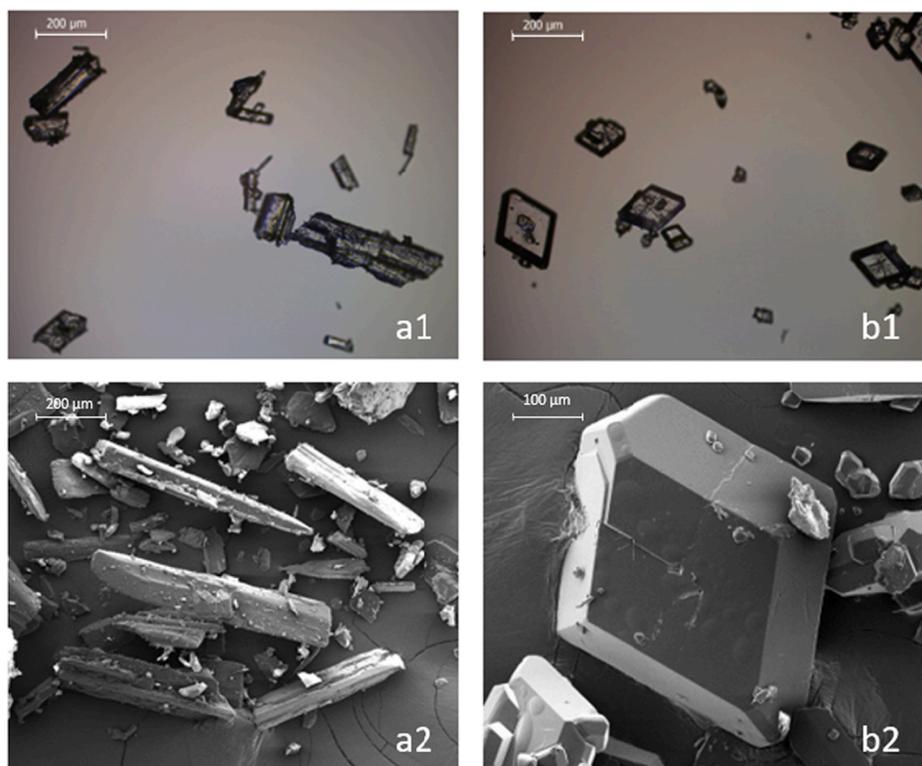


Fig. 1. OM (top) and SEM (bottom) micrographs of the stable  $\beta$ -form (a1, a2) and the metastable  $\alpha$ -form (b1, b2) of L-Glutamic acid.

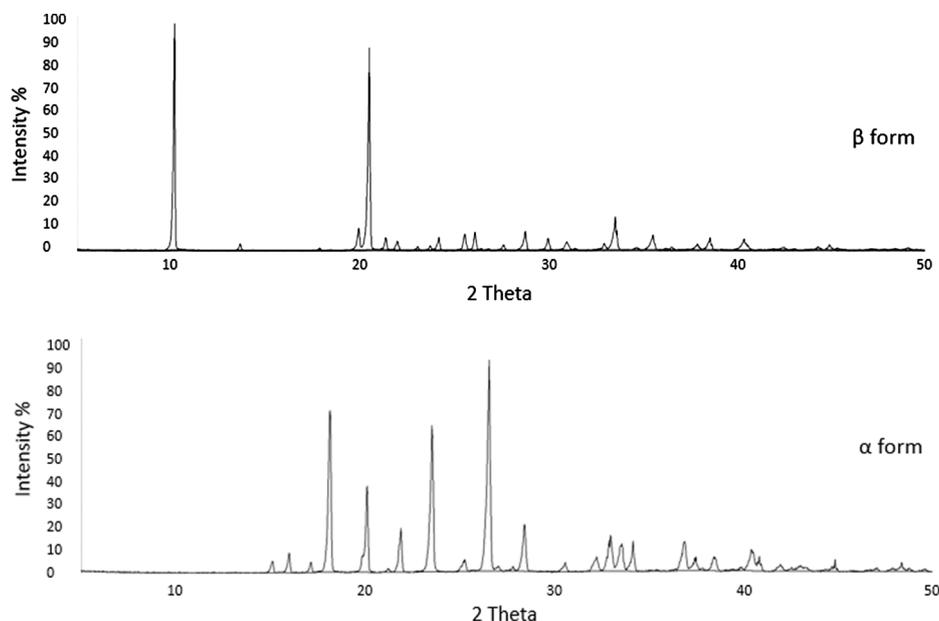


Fig. 2. XRD patterns of the stable  $\beta$  and the metastable  $\alpha$  polymorphs of L-Glutamic acid.

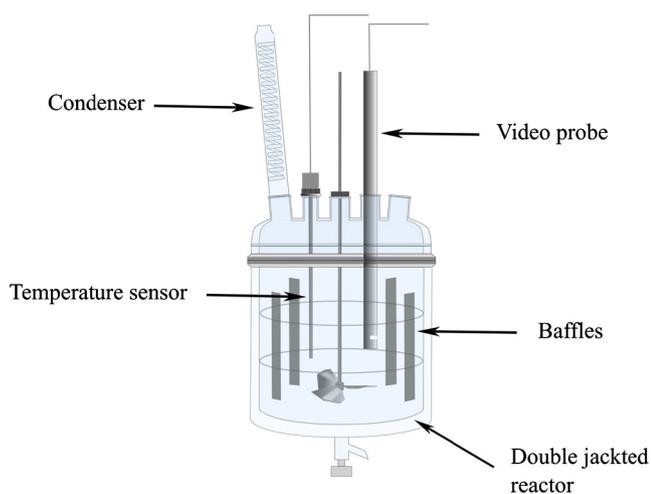


Fig. 3. Experimental set-up.

needle-like. Fig. 2. represents the XRD patterns of both polymorphs. The patterns show the presence of only one polymorph in each case.

### 2.3. Apparatus and procedure for the solubility measurement

The solubility measurements are, first, performed in pure water and compared with the data available in the literature in order to validate the experimental protocol. Then, solubility of both polymorphs are measured in different water/ethanol solutions with  $x_{\text{EtOH}}$  the initial molar fraction of ethanol determined in the absence of L-Glutamic acid and ranging from 0 to 31.9% (0 to 54.5 %wt). To achieve that, a slurry of  $\alpha$ -form or  $\beta$ -form is prepared by adding an excess of solute to the solvent mixture in a 100 mL stirred double jacketed reactor. The reactor (cf. Fig. 3) is equipped with a condenser to avoid any solvent evaporation during the heating phase and agitated with a 3-blade mixel TT® propeller. The temperature is controlled by a bath circulation thermostat (ministat 230, Huber, Germany) equipped with a pt100 sensor and checked by a Platinum resistance thermometer using a multimeter (2700 multimeter, Keithley, US).

The composition of the saturated solution is determined by gravimetric method which has already been reported in several studies to measure the solubility of L-Glutamic acid [10–12].

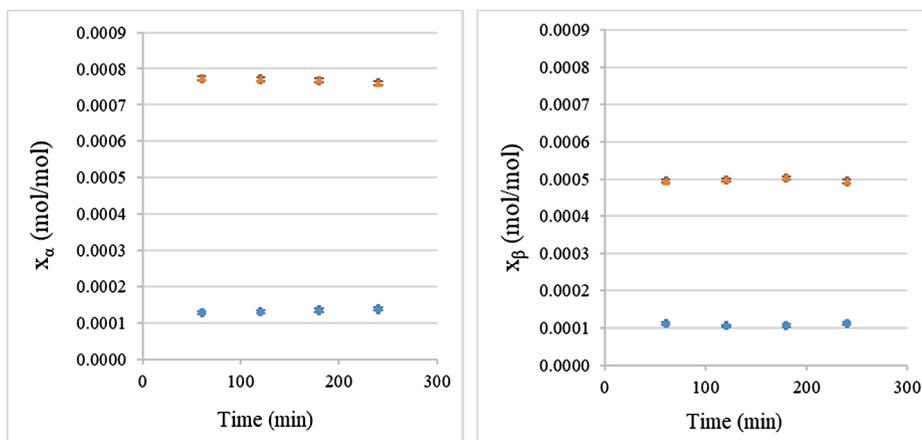


Fig. 4. Thermodynamic equilibrium study of  $\alpha$  and  $\beta$ -forms at 283 K in pure water ( $\blacktriangle$ ) and in  $x_{\text{EtOH}} = 0.236$  ( $\bullet$ ).

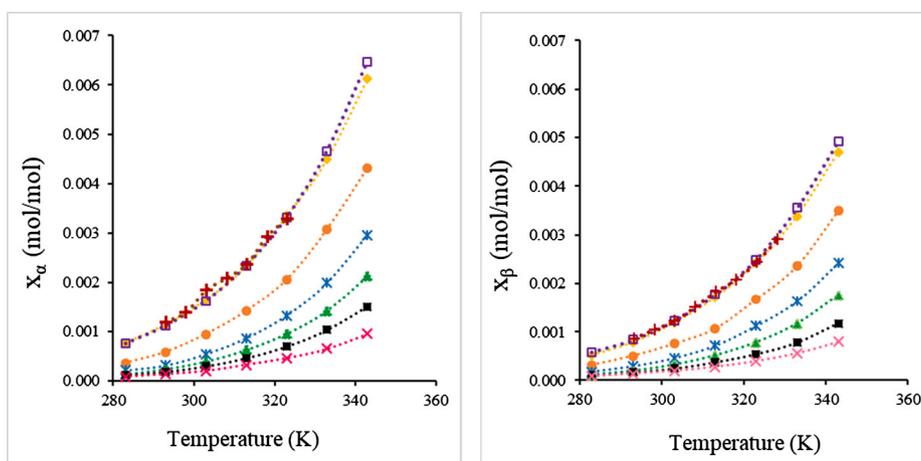


Fig. 5. Solubility curves of  $\alpha$  and  $\beta$  forms in (♦) pure water; (●)  $x_{\text{EtOH}} = 0.051$ ; (✱)  $x_{\text{EtOH}} = 0.116$ ; (▲)  $x_{\text{EtOH}} = 0.171$ ; (■)  $x_{\text{EtOH}} = 0.236$ ; (✕)  $x_{\text{EtOH}} = 0.319$ ; (□) and (+) solubility in water in [11] and [12].

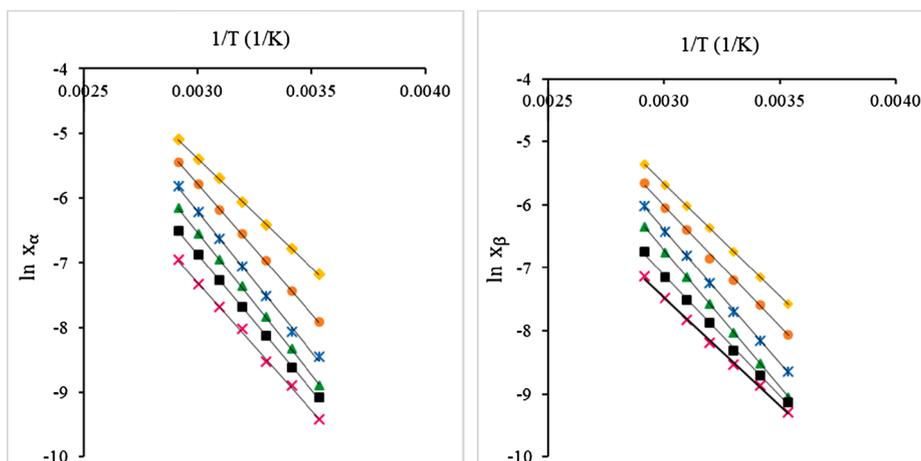


Fig. 6. Van't Hoff plot for  $\alpha$  and  $\beta$  forms in (♦) pure water; (●)  $x_{\text{EtOH}} = 0.051$ ; (✱)  $x_{\text{EtOH}} = 0.116$ ; (▲)  $x_{\text{EtOH}} = 0.171$ ; (■)  $x_{\text{EtOH}} = 0.236$ ; (✕)  $x_{\text{EtOH}} = 0.319$ .

The first step is to determine the time required for the solution to reach the thermodynamic equilibrium. This has been done at the lowest temperature studied (283 K) since the kinetic should be the lowest at this temperature. An excess of solid is added to the solution and two samples are collected every 1 h, with a 2 mL pipette equipped with a filter, and then, placed in an oven at 358 K for 24 h. All the samples are weighted before and after drying (at room temperature), using an analytical balance (XA105 DualRange, Mettler Toledo, Switzerland) with  $\pm 0.01$  mg accuracy, and the solubility of L-Glutamic acid is deduced. Based on the results obtained (cf. Fig. 4), the duration of 2 h30 for pure water and 2 h for water/ethanol mixtures, whatever the molar fraction of ethanol ( $x_{\text{EtOH}}$ ), are selected to measure the solubility of both polymorphs between 283 K and 343 K following the same gravimetric method described above [11,12,15].

Since  $\alpha$  is the metastable form in the whole studied temperature domain, it was important to ensure that no phase transition towards  $\beta$ -form occurred during  $\alpha$  polymorph solubility measurement [16]. Thus, the suspension was monitored with an *in-situ* video probe directly immersed in the stirred vessel and suspension samples were regularly withdrawn and observed by OM (optical microscopy). In fact, for

temperature above 323 K and ethanol molar fraction under 0.171, it was observed that the phase transition had started at the time of the solubility measurement. This is consistent with the spontaneous nucleation of  $\beta$ -form obtained by cooling crystallization [11]. However, the dissolution rate of  $\alpha$ -form is faster than the growth rate of  $\beta$ -form. As a consequence, although both phases are present in suspension, the solution concentration remained close to the  $\alpha$ -polymorph solubility [12,17,18]. This is also in agreement with the Van't Hoff plot of  $\alpha$ -form solubility (see Fig. 6), which does not show any change in slope in the whole temperature domain and whatever the solvent mixture composition. Besides, Long et al. [10] and Tahri et al. [11] have already measured the  $\alpha$ -polymorph solubility at temperatures up to 343 K in pure ethanol and pure water respectively. It will be seen below, that the  $\alpha$ -form solubility in water presented in this work is close to the results reported by Tahri et al. Finally, it has to be mentioned that no phase transition, or much slower phase transition, is observed during the experiment for an ethanol molar fraction higher than 0.236, even for a temperature above 333 K. Indeed, it is well-known that phase transitions are slowed down when solubility is very low.

The molar fraction solubility ( $x_i$ ) of each polymorph of L-Glutamic

**Table 1**

Molar fraction solubility of  $\alpha$ -form ( $x_\alpha$ ) and  $\beta$ -form ( $x_\beta$ ) in pure water and in water/ethanol mixtures with different molar fractions of ethanol ( $x_{\text{EtOH}}$ ) as a function of temperature T.

T (K)	$10^4 \times x_\alpha$	$10^4 \times x_\beta$	T (K)	$10^4 \times x_\alpha$	$10^4 \times x_\beta$	T (K)	$10^4 \times x_\alpha$	$10^4 \times x_\beta$
<b>Pure water</b>			<b><math>x_{\text{EtOH}} = 0.051</math></b>			<b><math>x_{\text{EtOH}} = 0.116</math></b>		
283	7.69	5.15	283	3.63	3.18	283	2.14	1.76
293	11.40	7.81	293	5.85	5.06	293	3.13	2.88
303	16.45	11.82	303	9.50	7.54	303	5.42	4.53
313	23.33	17.11	313	14.21	10.67	313	8.69	7.12
323	33.51	24.17	323	20.67	16.69	323	13.29	11.16
333	44.90	33.87	333	30.82	23.64	333	19.96	16.27
343	61.30	47.01	343	43.19	34.95	343	29.64	24.17
<b><math>x_{\text{EtOH}} = 0.171</math></b>			<b><math>x_{\text{EtOH}} = 0.236</math></b>			<b><math>x_{\text{EtOH}} = 0.319</math></b>		
283	1.38	1.18	283	1.14	1.09	283	0.82	0.93
293	2.43	1.99	293	1.82	1.65	293	1.37	1.41
303	3.98	3.25	303	2.95	2.45	303	2.00	1.98
313	6.33	5.18	313	4.60	3.79	313	3.29	2.79
323	9.64	7.85	323	6.96	5.43	323	4.64	3.98
333	14.29	11.74	333	10.32	7.80	333	6.52	5.62
343	21.32	17.62	343	15.07	11.76	343	9.57	7.94
<b>T (K)</b>			<b><math>10^4 \times x_\alpha</math></b>			<b><math>10^4 \times x_\beta</math></b>		
<b>Pure EtOH</b>								
283	0.28			0.11				
293	0.44			0.17				
303	1.12			0.21				
313	2.43			0.33				
323	3.68			0.38				

acid ( $i = \alpha$  or  $\beta$ ) in the solvent mixtures is calculated as follow:

$$x_i = \frac{m_i/M_i}{m_i/M_i + m_w/M_w + m_{\text{EtOH}}/M_{\text{EtOH}}} \quad (1)$$

Where  $m_i$ ,  $m_w$ , and  $m_{\text{EtOH}}$  represent the mass (in g) of dissolved L-Glutamic acid, water and ethanol, respectively and  $M_i$ ,  $M_w$  and  $M_{\text{EtOH}}$  are the molecular weights (in g.mol<sup>-1</sup>) of L-Glutamic acid, water and ethanol, respectively.

The error of the solubility measurements is estimated by taking 10 samples at the same temperature. The standard deviation is then calculated, divided by the square root of the number of samples and multiplied by 2.262 (which corresponds to a confidence level of 95%). The error obtained is  $\pm 5.03 \cdot 10^{-6}$ .

### 3. Result and discussion

#### 3.1. Solubility data

In this work, the solubility data of both polymorphs of L-Glutamic acid in pure water and in water/ethanol mixtures are investigated on a temperature range from 283 K to 343 K. The crystal shape is checked by OM observation for each measurement.

The results obtained are listed in Table 1 and presented in Fig. 5 where  $x_\alpha$  and  $x_\beta$  represent the molar fraction solubility of  $\alpha$ -form and

**Table 2**

Dissolution enthalpy and entropy of  $\alpha$  and  $\beta$  forms of L-Glutamic acid in different water/ethanol mixtures.

$x_{\text{EtOH}}$	$\alpha$ -form			$\beta$ -form		
	$\Delta H_d$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S_d$ (kJ.mol <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup> )	$R^2$	$\Delta H_d$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S_d$ (kJ.mol <sup>-1</sup> .K <sup>-1</sup> )	$R^2$
0	27.96	39.03	0.9997	29.66	41.82	0.9999
0.051	33.30	51.85	0.9998	31.92	45.66	0.9982
0.116	35.99	56.38	0.9981	35.27	52.59	0.9997
0.171	35.51	55.29	0.9998	36.24	52.81	0.9999
0.236	34.86	47.51	0.9998	31.82	36.21	0.9983
0.319	32.73	37.52	0.9990	28.54	23.47	0.9983

$\beta$ -form, respectively, and  $x_{\text{EtOH}}$  denotes the molar fraction of ethanol in the solvent mixture (without considering the L-Glutamic acid).

As it can be seen on Fig. 5, the solubility data reached in pure water in this work are in good agreement with the data available in the literature [11,12].

Table 1 shows that the solubility of both polymorphs increases with increasing the temperature. Another point is that the  $\alpha$ -form has a higher solubility than the  $\beta$ -form over the entire temperature range studied, confirming, thus, that  $\beta$ -form is the thermodynamically stable form and  $\alpha$  the metastable one. However, it can be noticed from Table 1 that the solubility of the stable  $\beta$ -form and the  $\alpha$ -form are 0.93 and 0.82 respectively at T = 283 K and  $x_{\text{EtOH}} = 0.319$ . Similarly, the solubility of the stable  $\beta$ -form and the  $\alpha$ -form are 1.4 and 1.37 respectively at T = 293 K and  $x_{\text{EtOH}} = 0.319$ . These solubilities are not in agreement with the respective stability of  $\alpha$  and  $\beta$  forms. Nevertheless, at such high concentrations of ethanol and low temperatures, the solubilities of both polymorphs are extremely low and are nearly similar: the difference between the two values is within the error range of  $\pm 5.03 \cdot 10^{-6}$ .

According to the results obtained, it has to be noted that the solubility of the polymorphs decreases with the increase of the antisolvent, i. e. the ethanol, concentration.

The relative standard deviation (RSD) of the solubility measurements of  $\alpha$ -form and  $\beta$ -form are calculated based on the results obtained by the Eq. (2):

$$\text{RSD} = \frac{\sigma_i}{\bar{x}_i} \times 100 \quad \text{with} \quad \sigma_i = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}_i)^2}{n-1}} \quad (2)$$

where  $\sigma_i$  is the standard deviation of the solubility measurement (mol/mol) at temperature T,  $x_i$  and  $\bar{x}_i$  are respectively the solubility value and the average solubility (mol/mol) of the polymorph  $i$  (i.e.  $\alpha$  or  $\beta$ ),  $n$  is the number of samples.

For instance, the RSD is about 3.07% and 3.05% for 0.236 ethanol molar fraction at 283 K for  $\alpha$  and  $\beta$  forms respectively, and 0.7% and 0.89% in pure water at 283 K for  $\alpha$  and  $\beta$  forms respectively. These values are less than 5%, indicating the validity of the solubility measurements.

#### 3.2. Solubility correlation

##### 3.2.1. Van't Hoff empirical correlation

In order to confirm the results obtained, the solubility data of both polymorphs at different temperatures is correlated by the Van't Hoff equation.

The Van't Hoff equation is the representation of the neperien logarithm of the molar fraction solubility  $x_i$  of each polymorph as a function of the reciprocal absolute temperature for each composition studied (cf. Fig. 6). It is a simplification of the rigorous thermodynamics equation given below [10]:

$$\ln(x_i \gamma_i) = -\frac{\Delta H_f}{RT} \left[ 1 - \frac{T}{T_f} \right] - \frac{1}{RT} \int_{T_f}^T \Delta C_p dT + \frac{1}{R} \int_{T_f}^T \frac{\Delta C_p}{T} dT \quad (3)$$

Where  $x_i$  is the molar fraction (-) of L-Glutamic acid polymorph  $i$  (i.e.  $\alpha$  or  $\beta$ ) in the solution at equilibrium,  $\gamma_i$  is the activity coefficient in the solution at equilibrium (-), T is the absolute temperature (K),  $\Delta H_f$  and  $T_f$  are, respectively, the enthalpy (kJ.mol<sup>-1</sup>) and the temperature of fusion (K) of the considered polymorph, R is the ideal gas constant (J.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>) and  $\Delta C_p$  is the difference between the heat capacity of the considered polymorph in the molten and the solid state (J.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>). In the Eq. (3), the first term on the right side is more important than the other two terms containing  $\Delta C_p$ , which are often negligible and leads to the following equation (assuming  $\Delta C_p \approx 0$ ) [2,10]:

$$\ln(x_i \gamma_i) = -\frac{\Delta H_f}{RT} \left[ 1 - \frac{T}{T_f} \right] = -\frac{\Delta H_f}{RT} + \frac{\Delta S_f}{R} \quad (4)$$

**Table 3**  
Fitting parameters of Eq. (7) for  $\alpha$  and  $\beta$  forms in different water/ethanol mixtures.

T (K)	$\alpha$ -form				$\beta$ -form			
	$F_0$	$F_1$	$F_2$	$10^5 \text{rmsd}$	$F_0$	$F_1$	$F_2$	$10^5 \text{rmsd}$
283	-5.400	-3.020	-1.689	2.55	-3.536	-1.908	-0.970	1.49
293	-5.209	-2.891	-1.596	3.18	-3.185	-1.661	-0.790	1.65
303	-4.870	-2.551	-1.298	1.68	-2.997	-1.548	-0.720	1.41
313	-4.674	-2.357	-1.130	1.05	-2.827	-1.427	-0.635	2.84
323	-4.502	-2.237	-1.044	3.45	-2.206	-1.017	-0.347	2.13

The activity coefficient  $\gamma_i$  is linked to the excess Gibbs free energy. Since the Gibbs free energy of dissolution is the sum of the excess Gibbs free energy and of the Gibbs free energy of fusion, Eq. (4) can then be rewritten by introducing the enthalpy and the entropy of dissolution  $\Delta H_d$  and  $\Delta S_d$ , respectively. This leads to a reasonable simplification of Eq. (3) which is commonly used [2] :

$$\ln x_i = -\frac{\Delta H_d}{RT} + \frac{\Delta S_d}{R} \quad (5)$$

Fig. 6 shows the Van't Hoff plots obtained for this work. It has to be noted that the curves present a good linearity and have the same trend for each solvent mixture. From the slope and the intercept point of the resulting straight lines, the enthalpy and the entropy of dissolution of both polymorphs in each water/ethanol solutions are determined. The results are reported in Table 2. Assuming that the slopes have the physical significance indicated by Eq. (5) (i.e.  $-\Delta H_d$ ), the difference in slopes reflects the differences in heats of dissolution of both polymorphs of L-Glutamic acid according to the ethanol molar fraction.

As presented in Table 2, the enthalpy and the entropy of dissolution of both polymorphs increase with the increase of the ethanol molar fraction in the solvent mixture until a maximum value (at  $x_{\text{EtOH}} = 0.116$  for  $\alpha$ -form and  $x_{\text{EtOH}} = 0.171$  for  $\beta$ -form) then it tends to decrease significantly. Moreover,  $\beta$ -form exhibits a higher dissolution enthalpy in water than  $\alpha$ -form while the opposite is observed in water/ethanol mixture, except in a water/ethanol composition  $x_{\text{EtOH}}$  of 0.171.

### 3.2.2. Thermodynamic modeling

The solubility data in water/ethanol mixtures are also described by the Combined Nearly Ideal Binary Solvent CNIBS/Redlich-Kister model suggested by Acree [19] and also used in different studies [12,20,21].

$$\ln x_i = x_w \ln(x_i)_w + x_{\text{EtOH}} \ln(x_i)_{\text{EtOH}} + x_w x_{\text{EtOH}} \sum_{k=0}^N F_k (x_w - x_{\text{EtOH}})^k \quad (6)$$

Where  $x_w$  and  $x_{\text{EtOH}}$  refer in Eq. (6) to the initial molar fraction (-)

respectively of water and ethanol determined in the absence of L-Glutamic acid polymorph  $i$  ( $\alpha$  or  $\beta$ ),  $(x_i)_j$  is the molar fraction solubility of the solute  $i$ , i.e. L-Glutamic acid polymorph, in pure solvent  $j$  (-),  $N$  is a number ranging from 0 to 3 for a ternary system (-) and  $F_k$  are the parameters of the model. They relate the solute-solvent and solvent-solvent interaction terms and are computed using a no-intercept least-squares analysis for each binary solvent system (-) [21].

Eq. (6) describes how the solubility of a crystalline solute dissolved in a binary solvent mixture evolves as a function of the composition of the medium at a fixed temperature.

By substituting  $x_w$  by  $(1 - x_{\text{EtOH}})$  in Eq. (6), for  $N = 2$  [21] and with a subsequent rearrangement and simplification, it leads to Eq. (7):

$$\ln x_i = \ln(x_i)_w + [\ln(x_i)_{\text{EtOH}} - \ln(x_i)_w + F_0 + F_1 + F_2] x_{\text{EtOH}} + [-F_0 - 3F_1 - 5F_2] x_{\text{EtOH}}^2 + [2F_1 + 8F_2] x_{\text{EtOH}}^3 + [-4F_2] x_{\text{EtOH}}^4 \quad (7)$$

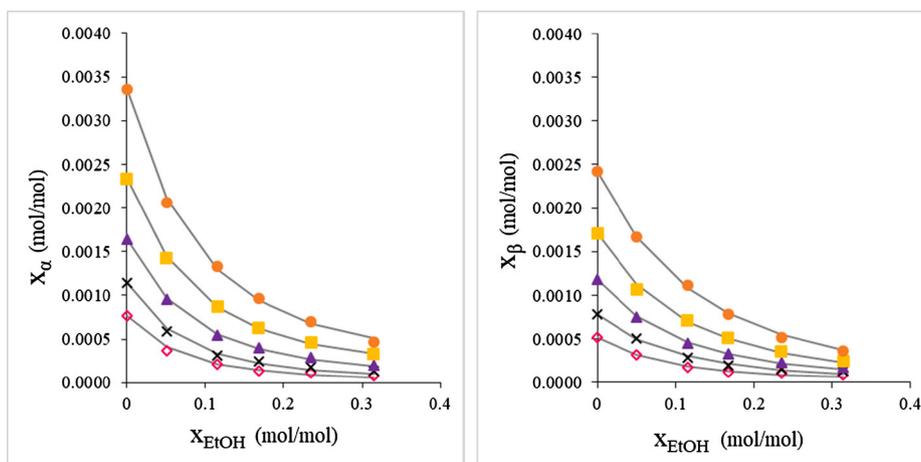
To solve the equation, the solubility of the  $\beta$ -form in pure ethanol is measured by the gravimetric method described above (cf. Table 1) while the solubility values of the  $\alpha$ -form are taken from the study of Long et al. [10].

The values of the parameters  $F_0$ ,  $F_1$  et  $F_2$  of Eq. (7) are listed in Table 3 together with the root-mean square deviation (rmsd) defined by Eq. (8):

$$\text{rmsd} = \left[ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i^{\text{cal}} - x_i^{\text{exp}})^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (8)$$

Where  $n$  is the number of experimental points,  $x_i^{\text{cal}}$  is the polymorph solubility calculated from Eq. (7) and  $x_i^{\text{exp}}$  is the experimental polymorph solubility. Both are expressed here in mol/mol.

The numerical results are presented in Fig. 7 together with the experimental data taken from Table 3. As expected, at constant temperature, the solubility of both forms of L-Glutamic acid decreases with the increase of ethanol molar fraction. The experimental results can be well described with the correlation (7) using two different parameter



**Fig. 7.** Molar fraction solubility of  $\alpha$ -form and  $\beta$ -form in binary water/ethanol mixtures at (●)  $T = 323$  K; (■)  $T = 313$  K; (▲)  $T = 303$  K; (×)  $T = 293$  K; (◇)  $T = 283$  K; (—) calculated from Eq. (7).

sets for the two polymorphs. Thus, the model applied with  $N = 2$  and based on three parameters, is well adapted to take into account the effect of the solvent composition on the solubility.

#### 4. Conclusion

In this work, the solubility of both polymorphs of L-Glutamic acid in different water/ethanol mixtures at temperature ranging between 283 K and 343 K are measured by a gravimetric method. The results show that the solubility of the stable  $\beta$ -form is lower than the metastable  $\alpha$ -form regardless of the medium studied (water or water/ethanol mixtures). The results also highlight that the solubility of both forms decreases with the increase of the antisolvent concentration and increases with the temperature rising. The dissolution enthalpy and entropy are also estimated by correlating the solubility measurements and the temperature using the Van't Hoff equation. The measured solubility data are modeled by the CNIBS/Redlich equation. Three parameters linked to the binary and ternary interactions between the three species (solute, antisolvent and solvent) are determined using a no-intercept least-squares analysis for each binary solvent system. This model gave a satisfactory correlation for a binary mixture with optimized parameters.

Finally, the investigation of L-Glutamic acid's solubility in this work is prominent to the study of reverse antisolvent crystallization method and may also provide an indication for the screening of the solvent system in industry.

#### CRediT authorship contribution statement

**Maya Khellaf:** Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Visualization, Writing – original draft. **Catherine Charcosset:** Conceptualization, Methodology, Resources, Writing – review & editing, Visualization, Supervision. **Denis Mangin:** Methodology, Resources, Writing - review & editing, Visualization, Supervision. **Elodie Chabanon:** Conceptualization, Methodology, Resources, Writing – review & editing, Visualization, Supervision, Project administration.

#### Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Acknowledgments

We would like to thank Ruben Vera for the X-ray diffraction measurements (Centre de Diffractométrie Henry Longchambon, Université Lyon 1, Villeurbanne - France) and Eloise Thomas for the SEM images (Centre Technologique des Microstructures, Université Lyon 1, Villeurbanne - France).

#### References

- [1] S. Veessler, F. Puel, Crystallization of Pharmaceutical Crystals, in: Handbook of Crystal Growth, Elsevier, 2015: pp. 915–949. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-56369-9.00021-6>.

- [2] J.W. Mullin, *Crystallization*, 4th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford; Boston, 2001.
- [3] H.G. Brittain, K.K. Arora, S.X.M. Boerrigter, S.R. Byrn, P.W. Cains, A.J. Florence, D. J.R. Grant, *Polymorphism in pharmaceutical solids*, 2nd ed, Informa Healthcare, New York, 2009.
- [4] Z. Liu, L. Zhong, P. Ying, Z. Feng, C. Li, Crystallization of metastable  $\beta$  glycine from gas phase via the sublimation of  $\alpha$  or  $\gamma$  form in vacuum, *Biophysical Chemistry*. 132 (2008) 18–22, <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2007.10.003>.
- [5] D. Mangin, F. Puel, S. Veessler, *Polymorphism in Processes of Crystallization in Solution: A Practical Review*, *Organic Process Research & Development*. 13 (2009) 1241–1253. <https://doi.org/10.1021/op900168f>.
- [6] J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, J. Morris, *Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism* (2001) 8.
- [7] K. Srinivasan, P. Dhanasekaran, Nucleation control and crystallization of l-glutamic acid polymorphs by swift cooling process and their characterization, *Journal of Crystal Growth*. 318 (2011) 1080–1084, <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2010.11.050>.
- [8] E. Chabanon, D. Mangin, C. Charcosset, Membranes and crystallization processes: State of the art and prospects, *Journal of Membrane Science*. 509 (2016) 57–67, <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2016.02.051>.
- [9] N.S. Tavares, Micromixing limits in an MSMPR crystallizer, *Chemical Engineering & Technology*. 12 (1989) 1–11, <https://doi.org/10.1002/ceat.270120102>.
- [10] B. Long, J. Li, Y. Song, J. Du, Temperature Dependent Solubility of  $\alpha$ -Form L-Glutamic Acid in Selected Organic Solvents: Measurements and Thermodynamic Modeling, *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 50 (2011) 8354–8360, <https://doi.org/10.1021/ie200351b>.
- [11] Y. Tahri, E. Gagnière, E. Chabanon, T. Bounahmidi, D. Mangin, Investigation of the L-Glutamic acid polymorphism: Comparison between stirred and stagnant conditions, *Journal of Crystal Growth*. 435 (2016) 98–104, <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2015.11.019>.
- [12] Y. Mo, L. Dang, H. Wei, Solubility of  $\alpha$ -form and  $\beta$ -form of l-glutamic acid in different aqueous solvent mixtures, *Fluid Phase Equilibria*. 300 (2011) 105–109, <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2010.10.020>.
- [13] E. Manzurola, A. Apelblat, 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, *The Journal of Chemical Thermodynamics*. 34 (2002) 1127–1136, <https://doi.org/10.1006/jcht.2002.0975>.
- [14] H. Shi, F. Li, X. Huang, T. Wang, Y. Bao, Q. Yin, C. Xie, H. Hao, Screening and Manipulation of l-Glutamic Acid Polymorphs by Antisolvent Crystallization in an Easy-to-Use Microfluidic Device, *Ind. Eng. Chem. Res.* 59 (2020) 6102–6111, <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b06566>.
- [15] A. Shalmashi, A. Eliassi, Solubility of Salicylic Acid in Water, Ethanol, Carbon Tetrachloride, Ethyl Acetate, and Xylene, *Journal of Chemical & Engineering Data*. 53 (2008) 199–200, <https://doi.org/10.1021/jc7004962>.
- [16] M. Kitamura, Polymorphism in the crystallization of L-glutamic acid, *Journal of Crystal Growth*. 96 (1989) 541–546, [https://doi.org/10.1016/0022-0248\(89\)90049-3](https://doi.org/10.1016/0022-0248(89)90049-3).
- [17] J. Cornel, C. Lindenberg, M. Mazzotti, Experimental Characterization and Population Balance Modeling of the Polymorph Transformation of l-Glutamic Acid, *Crystal Growth & Design*. 9 (2009) 243–252, <https://doi.org/10.1021/cg800387a>.
- [18] J. Schöll, D. Bonalumi, L. Vicum, M. Mazzotti, M. Müller, In Situ Monitoring and Modeling of the Solvent-Mediated Polymorphic Transformation of L-Glutamic Acid, *Crystal Growth & Design*. 6 (2006) 881–891, <https://doi.org/10.1021/cg0503402>.
- [19] W.E. Acree, *Mathematical representation of thermodynamic properties Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing model*, *Thermochimica Acta*. 198 (1992) 71–79.
- [20] Q. Chen, Y. Wang, X. Wu, J. Wang, Solubility of 11 $\beta$ -Hydroxypregna-1,4,16-triene-3,20-dione in Different Solvents, *Journal of Chemical & Engineering Data*. 53 (2008) 1414–1416, <https://doi.org/10.1021/jc800174u>.
- [21] A. Jouyban, H.-K. Chan, N.Y.K. Chew, M. Khoubnasabjafari Jr., William Eugene Acree, Solubility Prediction of Paracetamol in Binary and Ternary Solvent Mixtures Using Jouyban-Acree Model, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 54 (2006) 428–431, <https://doi.org/10.1248/cpb.54.428>.